

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Бурнашов С. И., Шипицына И. В., Осипова Е. В.

МИКРОФЛОРА ОПЕРАЦИОННЫХ РАН И СВИЩЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ДО РЕКОНСТРУКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРИ РЕЦИДИВЕ ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова Минздрава РФ», 640014, Курган, Россия

Актуальность микробиологического мониторинга при хроническом остеомиелите большеберцовой кости, развившегося на фоне лечения переломов пластиной, связана с заметным расширением видового состава микрофлоры.

Проведено микробиологическое исследование материала, взятого из ран, из свищей и из очага воспаления у 49 пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости, развившегося на фоне лечения переломов пластиной. Пациентам выполняли секвестрнекрэктомию большеберцовой кости с последующим применением билочального последовательного компрессионно-дистракционного остеосинтеза или монолокального компрессионного остеосинтеза.

*У пациентов в период до реконструктивного лечения из мазков в монокультуре выделены 30 штаммов, остальные 30 – в составе 14-и двух- и трёхкомпонентных ассоциаций. Частота выделения штаммов *S. aureus* составила 55,3%, далее следовали коагулазонегативные стафилококки – 13,6% и представители семейства *Enterobacteriaceae* – 10,2%. Доля метициллинустойчивых штаммов *S. aureus* составила 11,8%, штаммов коагулазонегативных стафилококков (MRCоNS) – 6,8%.*

*Рецидивы заболевания наблюдали у 7 пациентов. Микрофлора отделяемого из свищей представлена монокультурами *S. aureus* и ассоциациями бактерий, в которых одним из компонентов являлись метициллинрезистентные штаммы *S. aureus*.*

*Отмечены различия в составе микробного пейзажа до реконструктивного лечения пациентов и при рецидиве инфекции. При рецидиве инфекции изменился видовой состав микрофлоры: у 2-х пациентов в ассоциации микроорганизмов и у 3-х - в монокультурах штаммы *S. aureus* приобрели резистентность к β -лактамам антибиотикам, появились новые ассоцианты, которых при первичных посевах отсутствовали. Видовой спектр микроорганизмов при хроническом остеомиелите большеберцовой кости, развившемся после накостного остеосинтеза пластиной, разнообразен и может меняться, что диктует необходимость проведения микробиологического мониторинга для выявления этиологической структуры возбудителей, контроля антибиотикорезистентности выделенных штаммов и рационального подхода к лечению пациентов*

Ключевые слова: хронический остеомиелит; большеберцовая кость; микробный пейзаж; биопленки, антибиотикорезистентность.

Для цитирования: Бурнашов С.И., Шипицына И.В., Осипова Е.В. Микрофлора операционных ран и свищей у пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости до реконструктивного лечения, при рецидиве инфекции. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (10): 627-631. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-10-627-631>

Burnashov S. I., Shipitsyna I. V., Osipova E. V.

MICROFLORA OF SURGICAL WOUNDS AND FISTULAS IN PATIENTS WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS OF THE TIBIA BEFORE RECONSTRUCTIVE TREATMENT, IN CASE OF RECURRENCE OF INFECTION

FSBI «Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» (FSBI «RISC RTO») of the RF Ministry of Health, 640014, Kurgan Russia

Relevance of microbiological monitoring in chronic osteomyelitis of the tibia developed during treatment of fractures with a plate is associated with a noticeable increase of various kinds of the microflora.

A microbiological study was conducted of pathological material taken from wounds, fistulas and from the focus of inflammation in 49 patients with chronic tibial osteomyelitis, developed during treatment of fractures with a plate. The patients underwent sequestrectomy of the tibia and subsequent application of bilocal consecutive compression-distraction osteosynthesis or monolocal compression osteosynthesis.

*Microbiological study of smears taken before the reconstructive treatment from fistulas and wounds of patients showed that in monoculture there were 30 strains, the remaining 30 – as a part of 14 two- and three-component associations. The frequency of *S. aureus* strains was 55.3%, followed by coagulase-negative staphylococcus – 13.6% and representatives of the family *Enterobacteriaceae* – 10.2%. There were methicillin-resistant strains of *S. aureus* in 11.8%, strains of coagulase-negative staphylococcus (MRCоNS) – 6.8%. Recurrence of the disease was observed in 7 patients. The microflora of the discharge from the fistula was represented by monocultures of *S. aureus* and associations of bacteria in which one of the components was methicillin-resistant strains of *S. aureus*. We observed differences in the contents of the microflora before reconstructive treatment of patients and in recurrence of infection. In case of recurrence of infection, the qualitative contents of the microflora changed: in 2 patients in the association of microorganisms and in 3 - in monocultures, *S. aureus* strains acquired resistance to β -lactam antibiotics, new associations appeared, which were not present in primary cultures before reconstructive treatment. The study showed that the spectrum of micro-organisms in chronic osteomyelitis of the tibia, developed after osteosynthesis with a plate, varied and is subject to change and that dictates the need for microbiological monitoring to detect the etiological structure of pathogens, monitoring of antibiotic resistance of the isolated strains and rational approach to treatment of patients.*

Key words: chronic osteomyelitis, tibia, microflora, biofilms, antibiotic resistance.

Для корреспонденции: Шипицына Ирина Владимировна, канд. биол. наук, науч. сотр. научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии; e-mail: IVSchimik@mail.ru

For citation: Burnashov S.I., Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Microflora of surgical wounds and fistulas in patients with chronic osteomyelitis of the tibia before reconstructive treatment, in case of recurrence of infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (10): 627-631. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-10-627-631>

For correspondence: Shipitsyna I.V.; e-mail: IVSchimik@mail.ru

Information about authors:

Burnashov S.I., <http://orcid.org/0000-0001-7284-709X>

Shipitsyna I.V., <http://orcid.org/0000-0003-2012-3115>

Osipova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2408-4352>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 22.08.2019
Accepted 23.09.2019

Введение. Среди всех гнойных осложнений, возникающих после переломов длинных костей, лидирующие позиции занимает остеомиелит, при лечении которого важным этапом является купирование очага воспаления, и, в дальнейшем, восстановление целостности и опороспособности конечности с использованием различных методик [1-3]. В центре им. Г.А. Илизарова при лечении ложных суставов и дефектов большеберцовой кости, осложнённых остеомиелитом, развившегося вследствие погружного остеосинтеза, после санации гнойного очага, удаления инородных тел и нежизнеспособных некротизированных тканей, проводят реконструктивное лечение с использованием внеочаговой фиксации. В зависимости от величины дефекта и состояния мягких тканей применяют монолокальный компрессионный остеосинтез (МКО) или билокальный последовательный дистракционно-компрессионный остеосинтез (БПДКО) [4-6].

Интраоперационная санация раны и костной ткани с помощью различных способов антисептики, не всегда позволяет достичь полной стерильности даже при условии идеально выполненной операции. Как следствие, циркулирующие в организме популяции инфекционного агента могут вызвать рецидивы заболевания [1]. Наиболее важным фактором в развитии хронического остеомиелита является способность микроорганизмов формировать биоплёнки, что оказывает влияние на рецидивирующее течение, длительность воспалительного процесса и устойчивость к антибактериальным препаратам [2,7]. Ведущими возбудителями остеомиелита являются грамположительные кокки рода *Staphylococcus* spp., преимущественно *S. aureus*, и, реже, грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. [2, 8]. В структуре биоплёнок эти микроорганизмы могут быть представлены монокультурами и аэробно-анаэробными ассоциациями, при этом, состав микрофлоры изменяется в зависимости от формы, продолжительности заболевания, локализации повреждения [7, 9].

Актуальность микробиологического мониторинга при хроническом остеомиелите связана с заметным расширением видового состава микрофлоры [1; 2]. Участие бактерий, ранее считавшихся не способными вызывать заболевания у здорового человека, в развитии остеомиелитического процесса, открывает новые возможности для научно-обоснованного подхода к применению современных методов диагностики [1].

Цель исследования – проанализировать микробный

пейзаж ран у пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости до и после реконструктивного лечения, при рецидиве инфекции.

Материал и методы. Проведено микробиологическое исследование патологического материала, взятого из ран, из свищей (в дооперационном периоде) и из очага воспаления (во время операции) у 49 пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости, развившегося на фоне лечения переломов пластиной. Пациентам выполняли секвестрнекрэктомию большеберцовой кости с последующим применением билокального последовательного компрессионно-дистракционного остеосинтеза (БПКДО) или монолокального компрессионного остеосинтеза (МКО). Средний возраст пациентов составил 41,6±13,1 года, 70% – мужчины. Сопутствующая патология не выявлена лишь у одной трети больных, почти у половины имелись заболевания сердечно-сосудистой системы, у каждого четвертого больного заболевания желудочно-кишечного тракта, у каждого седьмого – носительство вирусного гепатита В или С. Более двух трети пациентов прибыли на лечение уже инвалидами 2, 3 группы.

Идентификацию выделенных бактериальных культур проводили традиционным методом и с использованием панелей для грамположительных (PBCPC20) и грамотрицательных микроорганизмов (NBC44) для бактериологического анализатора WalkAway-40 Plus («Siemens»). Определение антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом на среде Мюллера-Хинтона; ряд штаммов тестировались на панелях PBCPC20, NBC44 (WalkAway-40 Plus, «Siemens»).

Результаты. При микробиологическом исследовании мазков, взятых из свищей и ран пациентов, выделено 60 изолятов, принадлежащих к 14 таксонам: *Staphylococcus aureus* (n=33), *Staphylococcus epidermidis* (n=5), *Staphylococcus haemolyticus* (n=1), *Staphylococcus hyicus* (n=1), *Staphylococcus intermedius* (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=4), *Streptococcus* sp. (n=3), *Corynebacterium* sp. (n=2), *Serratia marcescens* (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=3), *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Enterobacter cloacae* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Candida* sp. (n=1).

В монокультуре выделены 30 штаммов, остальные 30 – в составе 14-и двух - или трёхкомпонентных ассоциаций: *S. aureus*+*S. hyicus* (n=1), MRSA+*P. aeruginosa* (n=2), *S. aureus*+*E. faecalis* (n=2), *S. aureus*+MRSE (n=1), *S. epidermidis* MRSE+*E. faecalis* (n=2), *S. aureus*+*E. cloacae* (n=1), *S. aureus*+*S. haemolyticus* MRSH+*Serratia marcescens* (n=1), *S. aureus*+*S. epidermidis*+*Serratia marc-*

Видовой состав микрофлоры операционных ран и свищевого отделяемого

Количество человек	Микрофлора операционных ран и отделяемого из свищей до реконструктивного лечения	Микрофлора свищевого отделяемого при рецидиве инфекции
n=1	<i>S. aureus</i>	MRSA+ <i>E. faecalis</i>
n=1	<i>S. aureus</i> + <i>E. cloacae</i>	MRSA+ <i>E. cloacae</i>
n=1	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	MRSA
n=1	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> sp.
n=1	<i>S. aureus</i>	MRSA
n=1	<i>S. aureus</i>	MRSA
n=1	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>

escens (n=1), *S. aureus*+*K. pneumoniae* (n=2), *S. aureus*+*P. mirabilis* (n=1).

Ведущие позиции в спектре возбудителей посттравматического хронического остеомиелита, развившегося после накостного остеосинтеза большеберцовой кости пластиной, занимают *S. aureus* – 55,3%, далее следуют коагулазонегативные стафилококки – 13,6% и представители семейства Enterobacteriaceae – 10,2% (см. рисунок). Доля метициллинустойчивых штаммов *S. aureus* составила 11,8%, штаммов коагулазонегативных стафилококков (MRCoNS) – 6,8%.

Отмечена высокая резистентность метициллинчувствительных штаммов стафилококков (MSS) к пенициллину (57,6%), эритромицину (75,7%), ко-тримоксазолу (83%). Наиболее эффективными в отношении MS – стафилококков являются β-лактамы антибиотики (100%), клиндамицин (95,1%), фторхинолоны (95,2%).

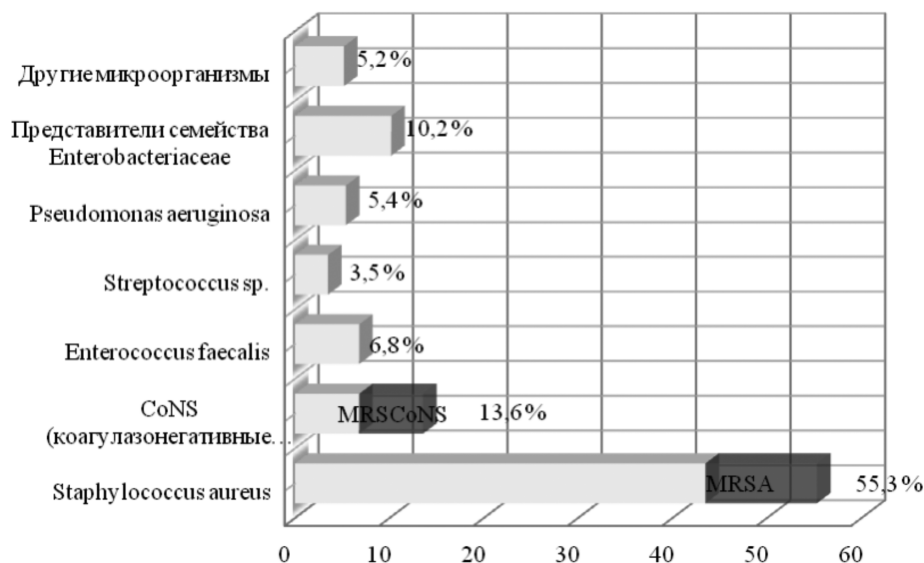
Метициллинрезистентные стафилококки (MRS) устойчивы к цефокситину (100%), ципрофлоксацину (81,8%), эритромицину (63,6%), гентамицину (45,5%), тетрациклину (36,4%). Наиболее эффективными в отношении MRS оказались фузидиевая кислота (100%), рифампицин (81,8%), ко-тримоксазол (81,8%), хлорамфеникол (81,2%), клиндамицин (72,7%).

Частота обнаружения *E. faecalis* составила 6,8%. Все штаммы чувствительны к ампициллину, линезолиду, пенициллину; 60% штаммов проявляли резистентность к стрептомицину и гентамицину; 40% - к левофлоксацину. Бактерии рода *Enterococcus* sp. выделены в ассоциации с *S. epidermidis* или *S. aureus*.

В отношении бактерий семейства Enterobacteriaceae наиболее эффективными являлись имипенем (66,7%), ципрофлоксацин (66,7%). Высокую резистентность наблюдали по отношению к ампициллину (83,3%), амоксицилаву (83,3%), гентамицину (66,7%), цефтазидиму (66,7%). Доля ассоциаций бактерий, в которые входили энтеробактерии составила 40%.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии представлены только штаммами *P. aeruginosa*, чувствительными к амикацину (66,7%), цефтазидиму (66,7%), ципрофлоксацину (66,7%). Все штаммы резистентны к цефотаксиму, цефтриаксону; 66,7% - к гентамицину и пиперациллин/тазобактаму.

У 7 пациентов наблюдали рецидив остеомиелита, из них, у 4-х микрофлора свищевого отделяемого представлена монокультурами *S. aureus* (2 штамма MRSA), у 3-х – ассоциациями микроорганизмов: MRSA+*E. faecalis*, MRSA+*E. cloacae*, *S. aureus*+*Streptococcus* sp. При реци-



Видовая структура возбудителей хронического остеомиелита большеберцовой кости, развившегося после накостного остеосинтеза пластиной.

дике инфекции изменился видовой состав микрофлоры: у 2-х пациентов в составе ассоциации микроорганизмов и у 3-х - в монокультурах штаммы *S. aureus* приобрели резистентность к β -лактамам антибиотикам, появились новые ассоцианты, которых в первичных посевах до реконструктивного лечения не встречалось (см. таблицу).

Штаммы *S. aureus* устойчивы к пенициллину (100%), клиндамицину (85,7%), эритромицину (85,7%), цефокситину (71,4%), ко-тримоксазолу (57,1%). Эффективными антибиотиками в отношении данных микроорганизмов являлись ципрофлоксацин, гентамицин. В отношении штаммов *E. cloacae* эффективными были все антибиотики, используемые для данной группы бактерий. Высокую активность в отношении *E. faecalis* проявляли ампициллин, ципрофлоксацин, гентамицин. В отношении штаммов *Streptococcus* sp. эффективными являлись эритромицин, клиндамицин, хлорамфеникол, ванкомицин.

Пациенты с рецидивами гнойной инфекции и отсутствием сращения повторно прооперированы, у всех обследуемых достигнуто сращение и купирование гнойного процесса.

Обсуждение. Возбудителями хронического остеомиелита, как правило, являются условно-патогенные микроорганизмы. Их патогенность может быть обусловлена наличием микрокапсулы, строением клеточной стенки, выработкой ферментов, способностью синтезировать целый ряд экзо- и эндотоксинов [8; 10]. Являясь представителями нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек человека, при определённых условиях они могут вызвать рецидив инфекции с формированием свищей и выделением гноя.

В структуре ведущих возбудителей остеомиелита за последние несколько лет выявлено значительное увеличение частоты выделения *S. epidermidis* и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [1].

Осложнения при хроническом остеомиелите чаще всего связаны со способностью бактерий формировать в организме микробные биоплёнки на поверхности различных носителей [7,11]. Штаммы *E. cloacae* характеризуются среднеадгезивными свойствами [12]. При их совместном культивировании со *S. aureus* уровень биоплёнкообразования снижается. В случае с пациентом, у которого выделена ассоциация бактерий: MRSA+*E. cloacae*, мы наблюдали хорошую чувствительность штаммов *E. cloacae* к антибактериальным препаратам, что может быть связано с угнетением патогенного потенциала за счёт совместного существования бактерий и потребностей ассоциантов.

В экспериментальных исследованиях показан низкоадгезивный потенциал *E. faecalis* [7,13]. Вместе с тем, для данного микроорганизма достаточно поверхностной колонизации, чтобы его клетки приобрели устойчивость к противомикробным препаратам [10]. Согласно данным литературы бактерии рода *Enterococcus* могут инициировать воспалительную реакцию при синергидных взаимодействиях с другими микроорганизмами, в дальнейшем не влияя на течение процесса [10, 13].

У всех пациентов с рецидивами инфекции в ране присутствовал *S. aureus*. Наличие капсулы у стафилококков повышает их вирулентность, защищает от фагоцитоза, способствует адгезии и инвазии в ткани [2, 8]. Среди грамотрицательных микроорганизмов при хроническом остеомиелите выявлено значимое увеличение частоты выделения бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, на

фоне уменьшения доли *Acinetobacter* sp. и *P. aeruginosa* [1].

Выводы. Ведущим возбудителем хронического остеомиелита большеберцовой кости, развившегося на фоне лечения переломов пластиной, является *S. aureus*. Далее следуют коагулазонегативные стафилококки и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Персистентный потенциал коагулазонегативных стафилококков подтверждался высокой частотой выявления метициллин-резистентных штаммов. Неферментирующие грамотрицательные бактерии представлены штаммами *P. aeruginosa*.

Несмотря на высокий процент выделения монокультур микроорганизмов, возросла доля двух- и трёхкомпонентных ассоциаций, что осложняет применение стандартной антибиотикотерапии.

Отмечены различия в составе микробного пейзажа до реконструктивного лечения пациентов и при рецидиве инфекции. При рецидиве инфекции изменился видовой состав микрофлоры: у 2-х пациентов в составе ассоциации микроорганизмов и у 3-х - в монокультурах штаммы *S. aureus* приобрели резистентность к β -лактамам антибиотикам, появились новые ассоцианты, которые в первичных посевах до реконструктивного лечения отсутствовали.

Видовой спектр микроорганизмов при хроническом остеомиелите большеберцовой кости, развившемся после накостного остеосинтеза пластиной, разнообразен и может меняться, что диктует необходимость проведения микробиологического мониторинга для выявления этиологической структуры возбудителей, контроля антибиотикорезистентности выделенных штаммов и рационального подхода к лечению пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В., Ливенцов В.Н. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24 (4): 20-31.
2. Сакович Н.В., Андреев А.А., Микулич Е.В., Остроушко А.П., Звягин В.Г. Современные аспекты этиологии, диагностики и лечения остеомиелита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11 (1): 70-9.
3. Рушай А.К. Значимость факторов в выборе лечебной тактики у больных с остеомиелитом конечностей. *Травма*. 2016; 17 (3): 155-8.
4. Ключин Н.М., Шляхов В.И., Злобин А.В., Бурнашов С.И., Чакушин Б.Э., Абабков Ю.В., Михайлов А.Г. Чрескостный остеосинтез при лечении остеомиелита длинных костей верхней конечности. *Гений ортопедии*. 2010; 4: 45-50.
5. Крючков Р.А., Хунафин С.Н., Кунафин М.С., Загреддинов А.Ш., и др. К вопросу о ранней диагностике остеомиелита после остеосинтеза трубчатых костей с применением металлоконструкций. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(1): 89-92.
6. Леонова С.Н., Рехов А.В., Каменка А.Л. Традиционное хирургическое лечение пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013; 2-1 (90): 45-8.

7. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Биопленкообразующая способность клинически значимых штаммов бактерий, выделенных у больных хроническим посттравматическим остеомиелитом, и их ассоциаций, полученных *in vitro*. *Успехи современного естествознания*. 2015; 1(6): 958-1.
8. Терехова Р.П., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., и др. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность. *Раны и раневые инфекции*. 2016; 3(2): 24-30.
9. Дахер З.Р. Анализ ассоциаций микроорганизмов при остеомиелите трубчатых костей // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2016; (4): 30-1.
10. Marcano-Lozada M, Molero-Leon S. 7 Years of Experience in Osteomyelitis Management in Caracas, Venezuela. *Cohesive J. Microbiol infect Dis*. 2018; 2(1). CJMI.000530. DOI: 10.31031/CJMI.2018.02.000530
11. Осипова Е.В., Шипицына И.В. Информационная характеристика микробных биопленок, формируемых *in vitro* на поверхности покровного стекла клиническими штаммами *Klebsiella pneumoniae*. *Гений ортопедии*. 2018; 24 (4): 478-1.
12. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Розова Л.В. Адгезивная способность клинических штаммов *Enterobacter cloacae*, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, и их чувствительность к антимикробным препаратам. *Новости хирургии*. 2017; 25(3): 273-8.
13. Eaton T.J., Gasson M.G. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67 (4): 1628-35.
4. Klyushin N.M., Shlyahov V.I., Zlobin A.V., Burnashov S.I., Chakushin B.E., Ababkov YU.V., Mihajlov A.G. Transosseous osteosynthesis in management of osteomyelitis of long bones of the upper limb. *Geniy ortopedii*. 2010; 4: 45-50. (in Russian)
5. Kryuchkov R.A., Hunafin S.N., Kunafin M.S., Zagretdinov A.SH., et al. Early diagnostics of osteomyelitis after osteosynthesis of tubular bones using internal fixation. *Meditinskiiy vestnik Bashkortostana*. 2014; 9(1): 89-2. (in Russian)
6. Leonova S.N., Rekhov A.V., Kameka A.L. Traditional surgical treatment of patients with tibial fractures complicated by chronic traumatic osteomyelitis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchno-go tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoy akademii medicinskikh nauk*. 2013; 2-1 (90): 45-8. (in Russian)
7. Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Biofilm-forming potential of clinically significant strains of the bacteria, isolated in patients with chronic posttraumatic osteomyelitis, and their *in vitro*-obtained associations. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 1 (6): 958-61. (in Russian)
8. Terekhova R.P., Mitish V.A., Paskhalova YU.S., Sкладан G.E. et al. Osteomyelitis agents of the long bones and their resistance. *Rany i ranevye infektsii*. 2016; 3 (2): 24-30. (in Russian)
9. Daher Z.R. Analysis of associations of microorganisms in osteomyelitis of tubular bones. *Integrativnye tendentsii v meditsine i obrazovanii*. 2016; 4: 30-1. (in Russian)
10. Marcano-Lozada M, Molero-Leon S. 7 Years of Experience in Osteomyelitis Management in Caracas, Venezuela. *Cohesive J. Microbiol. Infect. Dis*. 2018; 2(1). CJMI.000530.
11. Osipova E.V., Shipitsyna I.V. Informational characteristics of microbial biofilms formed by clinical strains of *Klebsiella pneumoniae in vitro* on the surface of the cover glass. *Geniy ortopedii*. 2018; 24 (4):478-81. (in Russian)
12. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Rozova L.V. Adhesive potential of clinical strains of enterobacter cloacae isolated from the wounds of patients with chronic osteomyelitis and their sensitivity to antimicrobial medications. *Novosti khirurgii*. 2017; 25 (3): 273-78. (in Russian)
13. Eaton, T.J. Gasson M.G. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67 (4): 1628-35.

REFERENCES

1. Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tihilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V., Livencov V.N. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2018; 24 (4): 20-31. (in Russian)
2. Sakovich N.V., Andreev A.A., Mikulich E.V., Ostroushko A.P., Zvyagin V.G. Modern aspects of etiology, diagnostics and treatment of osteomyelitis. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2018; 11 (1): 70-9. (in Russian)
3. Rushaj A.K. Importance of Factors for Choosing Treatment Tactics for Patients with Osteomyelitis of Extremities. *Travma*. 2016; 17 (3): 155-8. (in Russian)

Поступила 22.08.19
Принята к печати 23.09.19