

УДК 616-022.7:617.3

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Мамонова И.А., Бабушкина И.В., Пучиньян Д.М., Гладкова Е.В.

*ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»,
Саратов, e-mail: sarniito-lab@yandex.ru*

Рост потребности в реконструктивных операциях при заболеваниях и повреждениях крупных суставов влечет за собой увеличение числа случаев глубоких инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства. Проведен ретроспективный анализ 702 результатов бактериологических исследований операционного материала, полученного от 401 пациента с гнойными осложнениями после операций эндопротезирования крупных суставов. Наиболее частыми возбудителями инфекционных осложнений в области имплантируемого сустава явились представители грампозитивной кокковой флоры – *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*. Отмечено увеличение этиологической значимости эпидермального стафилококка в развитии инфекционного процесса после эндопротезирования суставов. В результате проведенного исследования установлено, что штаммы *S. epidermidis* по сравнению с *S. aureus* характеризуются более высоким уровнем резистентности к метициллину, определяющим устойчивость ко всем β-лактамам антибиотикам. Частота выделения метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) составила 48,3%, *S. epidermidis* (MRSE) – 64,8%. Кроме того, выявлен высокий уровень резистентности клинических штаммов стафилококков к линкозамидам (клиндамицин и линкомицин) и гликопептидам (ванкомицин) являющимся препаратами выбора при MRS-инфекции.

Ключевые слова: эндопротезирование крупных суставов, инфекционные осложнения, антибиотикорезистентность, *Staphylococcus spp.*

ETIOLOGICAL ROLE OF INFECTIOUS AGENTS AFTER LARGE JOINTS REPLACEMENT

Mamonova I.A., Babushkina I.V., Puchinyan D.M., Gladkova E.V.

*Federal Government-Financed Institution «Saratov Research
Institute of Traumatology and Orthopaedics» of Ministry of Public Health of the Russian Federation,
Saratov, e-mail: sarniito-lab@yandex.ru*

The rise in need for reconstructive operations in large joints diseases and damages results in higher rate of serious infectious complications in the surgical area. The retrospective analysis of 702 bacteriological trial results of operative material obtained from 401 patients with septic complications after large joints replacement has been conducted. Most frequent infectious agents in the area of implanted joints were the representatives of Gram-positive coccal flora – *Staphylococcus aureus* and *S. epidermis*. It has been found that the etiological value of epidermal staphylococcus increases in infectious process development after joints replacement. The higher resistance level of *S. epidermidis* strains to meticillin compared with *S. aureus* has also been detected suggesting that *S. epidermidis* is resistant to all β-lactam antibiotics. The frequency of *S. aureus* meticillin-resistant strains expression was 48,3%, *S. epidermidis* (MRSE) – 64,8%. It has also been shown that staphylococcus clinical strains resistance to linkozamids (clindamycin and linkomycin) and glycopeptides (vancomycin) (medications of choice in case of MRS-infection) is rather high.

Keywords: large joints replacement, infectious complications, antibiotic resistance, *Staphylococcus spp.*

Неуклонный рост количества операций эндопротезирования крупных суставов у больных с заболеваниями и травмами крупных суставов [4, 11] влечет за собой увеличение частоты послеоперационных инфекционных осложнений [1, 2]. Риск возникновения осложнений связан с рядом факторов, в том числе: продолжительностью хирургического вмешательства, объемом кровопотери, возрастом пациентов, наличием сопутствующих заболеваний. Инфекционные осложнения у пациентов после эндопротезирования крупных суставов развиваются в 1,5–2,5% случаев от общего количества проведенных операций [1]. Летальность при нагноении в области эндопротезов достаточно высока и составля-

ет от 2,5 до 8% в зависимости от возраста пациентов [8; 13]. Лечение инфекционных осложнений в области имплантированных эндопротезов требует обширного операционного вмешательства, продолжительной антибиотикотерапии [4].

Цель исследования – изучить этиологическую структуру возбудителей гнойных осложнений после эндопротезирования крупных суставов, а также уровень антибиотикорезистентности основных изолятов.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 702 результатов бактериологических исследований операционного материала (тканевого биоптата, аспирата, раневого отделяемого, а также компонентов удаленных кон-

струкций), полученного от 401 пациента, находившегося на лечении в отделении гнойной хирургии СарНИИТО в 2010–2014 гг. по поводу гнойных осложнений после операций эндопротезирования крупных суставов, выполненных в различных ЛПУ как Саратовской области, так и ряда регионов РФ.

Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили по общепринятой методике (Приказ МЗ СССР, № 535). Материал забирали во время оперативного вмешательства и доставляли в лабораторию в течение 1 часа. Высев исследуемого материала производили на селективные и дифференциально-диагностические питательные среды: 5%-ый кровяной агар (основа агара Agar nutrient, Becton Dickinson, США), среда Эндо (Endo Agar, Special, Hi Media, Индия), желточно-солевой агар (основа агара Gelatin Mannitol Salt Agar (Staphylococcus agar № 110), Hi Media, Индия), сахарный бульон (НИЦФ, Россия).

Микроорганизмы идентифицировали на микробиологическом анализаторе BD BBL™ Crystal™ AutoReader (Becton Dickinson, США) с применением панелей Crystal™ Enteric/Nonfermenter ID Kit (Becton Dickinson, США), Crystal™ Gram-Positive ID Kit (Becton Dickinson, США).

Определение чувствительности выделенных штаммов *Staphylococcus spp.* к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». В исследовании использовали питательную среду Mueller-Hinton-Agar (Becton Dickinson, США) и сенси-диски (Becton Dickinson, США), содержащие следующие антибиотики оксациллин, гентамицин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин, линкомицин,

клиндамицин, ванкомицин, линезолид, тигециклин. Чувствительность к метициллину определяли с использованием набора «MeReSa Agar Base, MRSA Alert™» (Hi Media, Индия) в соответствии с инструкцией по использованию.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0 (Реброва О.Ю., 2006). Взаимосвязь между качественными признаками устанавливали путем выявления взаимной сопряженности. Для достижения поставленной цели рассчитывали критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ структуры микрофлоры раневого отделяемого за 4 года показал значительное разнообразие возбудителей инфекционного процесса. За указанный период выделено 433 штамма микроорганизмов (рис. 1).

Проведенный анализ позволил определить основного возбудителя патологии. Установлено, что доля грампозитивной кокковой флоры составила 75,2% от общего количества выделенных микроорганизмов (рис. 1); при этом 90,6% штаммов были отнесены к *Staphylococcus spp.*, причем коагулазоположительные стафилококки (*S. aureus*) идентифицированы только в 58,2% изолированных культур. На долю *S. epidermidis* пришлось 41,8% выделенных штаммов (таблица).

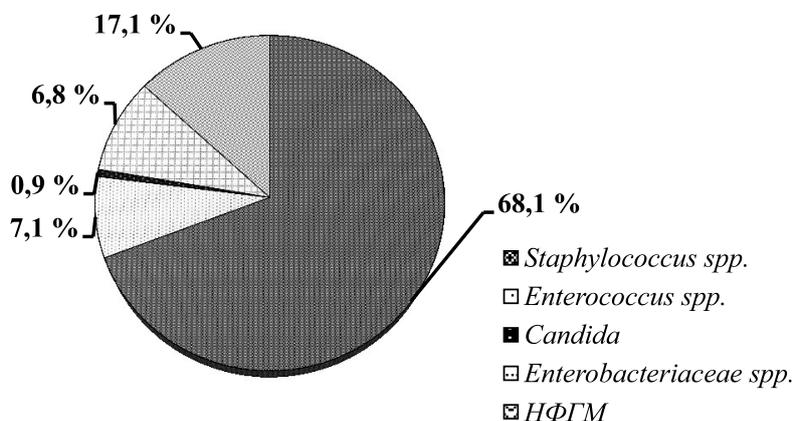


Рис. 1. Видовой состав микроорганизмов, выделенных у больных с гнойными осложнениями после эндопротезирования крупных суставов

Динамика выделения *Staphylococcus spp.* из раневого отделяемого больных с гнойными осложнениями после эндопротезирования крупных суставов по годам

Staphylococcus spp.	2011 г. n = 65		2012 г. n = 58		2013 г. n = 87		2014 г. n = 89		2011–2014 г. n = 299	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i>	46	70,8	36	62,1	46	52,9	46	51,7	174	58,2
<i>S. epidermidis</i>	19	29,2	22	37,9	41	47,1	43	48,3	125	41,8

Отмечено увеличение этиологической значимости эпидермального стафилококка в развитии инфекционного процесса после эндопротезирования суставов в 2013 г. на 17,9% ($\chi^2 = 4,987$; $p < 0,05$), в 2014 г. – на 19,1% ($\chi^2 = 5,688$; $p < 0,05$) по сравнению с 2011 г.

Штаммы *Enterococcus spp.* при парапротезной инфекции, вызванной грамположительными микроорганизмами, выделялись в 9,4% случаев. При этом на долю *E. faecalis* приходилось 96,9% штаммов.

Дрожжеподобный грибок рода *Candida* определялся в 0,9% случаев.

Грамотрицательные микроорганизмы в качестве возбудителей гнойно-септических процессов в суставах обнаруживали значительно реже (в 23,9% случаев от общего количества выделенных микроорганизмов). Среди них наиболее часто идентифицировали неферментирующие грамотрицательные бактерии (71,6%), в частности, *P. auroginosa* и *Acinetobacter spp.*, на долю которых приходилось 64,9% и 26,32% штаммов соответственно. Энтеробактерии встречались реже (28,4% штаммов) и относились к *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Kluyvera spp.*, *Proteus spp.*, *E. coli*.

В результате проведенного исследования установлено, что 13,4% микроорганизмов находились в ассоциациях, в 81,5% случаев в их состав входили различные виды стафилококков.

Проведен анализ антибиотикограмм 307 штаммов стафилококков, выделенных

у больных с паропротезной инфекцией. Изучена чувствительность микроорганизмов к 8 классам антимикробных препаратов (рис. 2).

В результате проведенного исследования установлено, что штаммы *S. epidermidis* по сравнению с *S. aureus* характеризуются более высоким уровнем резистентности к метициллину ($\chi^2 = 7,318$; $p < 0,01$), определяющим устойчивостью ко всем β -лактамам антибиотикам. Частота выделения метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) составила 48,3%, *S. epidermidis* (MRSE) – 64,8%.

Чувствительность штаммов *St. aureus* и *S. epidermidis* к антибактериальным препаратам различных групп продемонстрирована на рис. 2.

В ходе исследования установлен высокий уровень резистентности клинических штаммов стафилококков к линкозамидам. Устойчивость к клиндамицину выявлена у 65,9% штаммов *St. aureus* и 53,8% – *S. epidermidis*, к линкомицину – у 42,1% штаммов золотистого стафилококка и 41,3% – эпидермального. Обращает на себя внимание тот факт, что у 65,7% штаммов *St. aureus* и 57,1% – *S. epidermidis* была определена резистентность к гликопептиду ванкомицину. Полученные данные свидетельствуют об устойчивости штаммов *Staphylococcus spp.* к антибактериальным препаратам, относящимся к линкозамидам, и гликопептидам, являющимся препаратами выбора при MRS-инфекции.

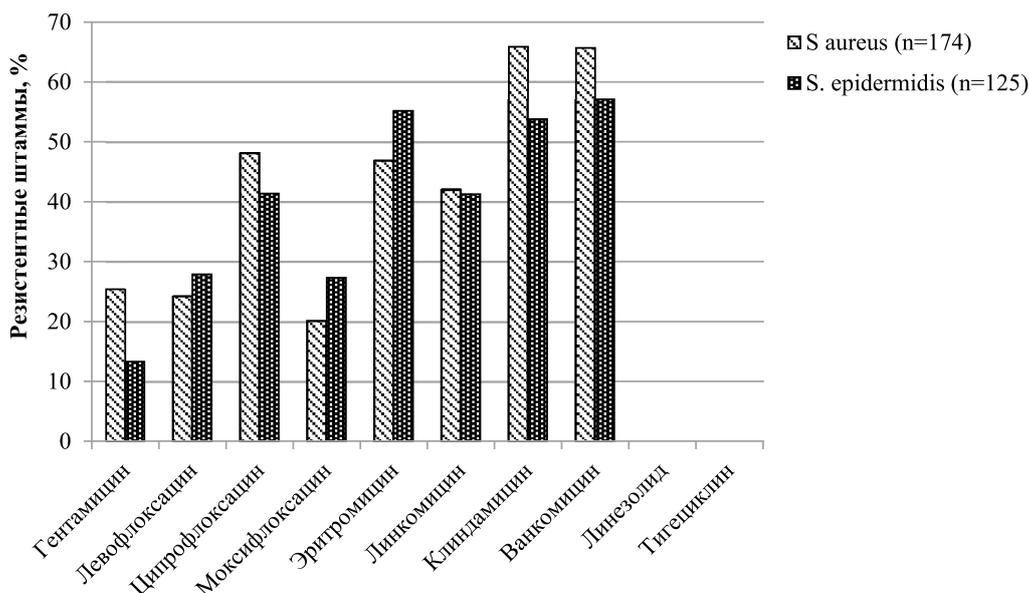


Рис. 2. Резистентность к антибиотикам штаммов *Staphylococcus spp.* – возбудителей парапротезной инфекции, %

Дальнейший анализ результатов выявил наличие резистентности к хенолонам. Устойчивыми к ципрофлоксацину оказались 47,2% штаммов *St. aureus* и 41,4% – *S. epidermidis*, к левофлоксацину – 24,3% и 27,3% соответственно, к моксифлоксацину – 20,2% и 27,3% соответственно. К макролиду – эритромицину были резистентными 46,9% штаммов *St. aureus* и 55,2% – *S. epidermidis*.

Среди штаммов стафилококков не было выявлено устойчивых к линезолиду и тигециклину.

Заключение

Рост потребности в реконструктивных операциях при заболеваниях и повреждениях крупных суставов влечет за собой увеличение числа случаев глубоких инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства [1]. В исследуемой группе пациентов наиболее частыми возбудителями инфекционных осложнений в области имплантируемого сустава явились представители грампозитивной кокковой флоры – *S. aureus* и *S. epidermidis*, на долю которых пришлось 68,06% от общего количества выделенных микроорганизмов. Полученные показатели соответствуют данным, изложенным в научной литературе [5, 6, 9]. Так, по данным Health Protection Agency, за период с 1997 по 2005 г. частота выделения *S. aureus* при развитии инфекции в области хирургического вмешательства составила 41,4% после эндопротезирования тазобедренного сустава, 33,5% – после эндопротезирования коленного сустава. Частота выделения коагулазонегативных стафилококков – 15,1% и 20,7% при вышеуказанных патологиях соответственно [14].

В результате проведенного исследования установлено увеличение этиологической значимости эпидермального стафилококка в развитии инфекционного процесса после эндопротезирования суставов. Коагулазонегативные стафилококки способны продуцировать полисахаридный адгезин, обеспечивающий прикрепление бактериальных клеток к белкам внеклеточного матрикса (фибриногену, фибриноектину и др.). Отложение данных белков практически на всех имплантатах создает благоприятные условия для адгезии стафилококков и формирования биопленки на поверхности эндопротеза, внутри которой микроорганизм трудно поддается воздействию антибактериальных препаратов [10].

В проведенном исследовании штаммы *S. epidermidis* характеризовались более высоким уровнем резистентности к метициллину по сравнению со штаммами *S. aureus*

($\chi^2 = 7,318$; $p < 0,01$). Известно, что метициллин определяет устойчивость ко всем β -лактамам антибиотикам, что, в своем роде, является полиантибиотикорезистентностью. Кроме того, установлен высокий уровень резистентности клинических штаммов стафилококков к линкозамидам (клиндамицин и линкомицин) и гликопептидам (ванкомицин), являющимся препаратами выбора при MRS-инфекции. Сочетание адгезивной способности стафилококков с геном резистентности у штаммов эпидермального стафилококка представляет собой адаптивный механизм, обеспечивающий устойчивость микроорганизмов к широкому кругу антибактериальных препаратов.

Обобщая данные, полученные в исследовании и приведенные в литературе, можно сделать вывод, что в возникновении инфекционных осложнений в области имплантированного сустава особую роль отводят собственной (эндогенной) микрофлоре кожи и слизистых оболочек пациентов [3]. Применение антисептиков при проведении оперативного вмешательства не приводит к должному эффекту, так как микроорганизмы сохраняются в роговом слое кожных покровов и волосяных фолликулах. Для инфицирования хирургической раны в области имплантата достаточно 100 бактериальных клеток [7]. При этом количество бактерий, колонизирующих кожные покровы человека, составляет от 100 до 10000000 КОЕ/см² [12].

При возникновении инфекционного осложнения назначение антибиотикотерапии основывается на данных антибиотикограммы возбудителя, а до получения результатов – эмпирически, что способствует диссеминации возбудителя и селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Список литературы

1. Божков С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекций протезированных суставов (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3. – С. 126–136.
2. Журавлев Ю.И., Шеремет С.А., Тхорикова В.Н. Медико-социальные аспекты оказания ортопедо-травматологической помощи пациентам с полиморбидными состояниями // Научные ведомости белгородского университета. Серия «Медицина». Фармация. – 2014. – № 4. – С. 142–149.
3. Копылов В.А. Значение феномена транслокации бактерий из желудочно-кишечного тракта в патогенезе хирургических инфекций при повреждениях: Автореф. дис. канд. мед.наук. – Оренбург, 2005. – 26 с.
4. Кузьмин И.И., Ахтянов И.Ф. Профилактика инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Гений ортопедии. – 2001. – № 3. – С. 105–110.
5. Мамонова И.А., Бабушкина И.В., Гладкова Е.В. Этиологическая структура возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования крупных суставов // Организационно-методические аспекты в совершенствовании оказания высокотехнологической помощи на-

селению Российской Федерации: тезисы докл. всерос. конф. (Саратов, 28–29 нояб. 2012 г.). – Саратов, 2012. – С. 69–70.

6. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антимикробной терапии / С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, М.В. Краснова, А.Н. Рукина // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 4. – С. 5–15.

7. Петрова Н.В. Диагностика имплант-ассоциированных инфекций в ортопедии с позиции доказательной медицины // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 1. – С. 74–83.

8. Пичхадзе И.М. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава / И.М. Пичхадзе, А.В. Жадин, К.А. Кузьменков [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – № 3. – С. 45–50.

9. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава при глубокой инфекции / В.Г. Волошин, А.В. Еремин, Г.А. Оноприенко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – С. 35–44.

10. Резистентность основных возбудителей инфекции в отделении гнойной остеологии / Н.А. Гординская, Е.В. Сабирова, Н.В. Абрамова [и др.] // Вопросы травматологии и ортопедии. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 14–17.

11. Хирургическое лечение пациентов после удаления эндопротеза коленного сустава / С.П. Шпиняк, М.А. Ключков, С.П. Скрипкин, А.Г. Русанов // IX съезд травматологов–ортопедов РФ: тезисы докл. всерос. конф. (Саратов, 15–16 сент. 2010 г.). – Саратов, 2010. – С. 1119–1120.

12. Чубенко Г.И. Нормальная микрофлора организма человека. Направления ее коррекции. – Благовещенск, Амурская ГМА, 2005. – 30 с.

13. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism and deep infection during the first six months after elective total hip replacement / C.B. Phillips, J.A. Barrett, E. Losina [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2003. – Vol. 85-A, № 1. – P. 20–26.

14. U.K. Health Protection Agency, 2008. Surgical Site Infection – National aggregated data on Surgical Site Infections for hospitals that have participated in Surgical Site Infection Surveillance Scheme (SSISS) between October 1997 and December 2005.

References

1. Bozhkov S.A. Sovremennye principy diagnostiki i antitibakterialnoj terapii infekcij protezirovannyh sustavov (obzor literatury) // Tравmatologija i ortopedija Rossii. 2011. no. 3. pp. 126–136.

2. Zhuravlev Ju.I., Sheremet S.A., Thorikova V.N. Mediko-socialnye aspekty okazaniya ortopedo-travmatologicheskoy pomoshhi pacientam s polimorbidnymi sostojanijami // Nauchnye vedomosti belgorodskogo universiteta. Serija medicina. Farmacija. 2014. no. 4. pp. 142–149.

3. Kopylov V.A. Znachenie fenomena translokacii bakterij iz zheludочно-kishechnogo trakta v patogeneze hirurgicheskij infekcij pri povrezhdenijah: Avtoref. dis. kand. med.nauk. Orenburg, 2005. 26 p.

4. Kuzmin I.I., Ahtjanov I.F. Profilaktika infekcionnyh oslozhenij pri jendoprotezirovanii tazobedrennogo sustava // Genij ortopedii. 2001. no. 3. pp. 105–110.

5. Mamonova I.A., Babushkina I.V., Gladkova E.V. Jettiologicheskaja struktura vozбудitelej infekcionno-воспалitelnyh oslozhenij posle jendoprotezirovanija krupnyh sustavov // Organizacionno-metodicheskie aspekty v sovershenstvovanii okazaniya vysokotehnologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossijskoj Federacii: tezisy dokl. vseros. konf. (Saratov, 28–29 nojab. 2012 g.). Saratov, 2012. pp. 69–70.

6. Ortopedicheskaja implantat-associirovannaja infekcija: vedushhie vozбудiteli, lokalnaja rezistentnost i rekomendacii po antimikrobnj terapii / S.A. Bozhkova, R.M. Tihilov, M.V. Krasnova, A.N. Rukina // Tравmatologija i ortopedija Rossii. 2013. no. 4. pp. 5–15.

7. Petrova N.V. Diagnostika implant-associirovannyh infekcij v ortopedii s pozicij dokazatelnoj mediciny // Hirurgija pozvonochnika. 2012. no. 1. pp. 74–83.

8. Pichhadze I.M. Lechenie bolnyh s gnojno-воспалitelnyimi oslozhenijami posle jendoprotezirovanija tazobedrennogo sustava / I.M. Pichhadze, A.V. Zhadin, K.A. Kuzmenkov [i dr.] // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2009. no. 3. pp. 45–50.

9. Revizionnoe jendoprotezirovanie tazobedrennogo sustava pri glubokoj infekcii / V.G. Voloshin, A.V. Eremin, G.A. Onoprienko [i dr.] // Almanah klinicheskoy mediciny. 2008. no. 18. pp. 35–44.

10. Rezistentnost osnovnyh vozбудitelej infekcii v otdelenii gnojnoj osteologii / N.A. Gordinskaja, E.V. Sabirova, N.V. Abramova [i dr.] // Voprosy travmatologii i ortopedii. 2012. T. 2, no. 1. pp. 14–17.

11. Hirurgicheskoe lechenie pacientov posle udalenija jendoproteza kolennogo sustava / S.P. Shpinjak, M.A. Klochkov, S.P. Skripkin, A.G. Rusanov // IX sezd travmatologov–ortopedov RF: tezisy dokl. vseros. konf. (Saratov, 15–16 sent. 2010 g.). Saratov, 2010. pp. 1119–1120.

12. Chubenko G.I. Normalnaja mikroflora organizma cheloveka. Napravlenija ee korrekcii. Blagoveshhensk, Amurskaja GMA, 2005. 30 p.

13. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism and deep infection during the first six months after elective total hip replacement / C.B. Phillips, J.A. Barrett, E. Losina [et al.] // J. Bone Joint Surg. 2003. Vol. 85-A, no. 1. pp. 20–26.

14. U.K. Health Protection Agency, 2008. Surgical Site Infection National aggregated data on Surgical Site Infections for hospitals that have participated in Surgical Site Infection Surveillance Scheme (SSISS) between October 1997 and December 2005.

Рецензенты:

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Саратовский медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов;

Щуковский В.В., д.м.н. профессор, ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов.