

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

РЕЗЮМЕ

Любимова Л.В.¹,
Пчелова Н.Н.¹,
Николаев Н.С.^{1,2},
Преображенская Е.В.¹,
Любимов Е.А.¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр
травматологии, ортопедии
и эндопротезирования»

Минздрава России (428020, г. Чебоксары,
ул. Федора Гладкова, 33, Россия)

² ФГБОУ ВО «Чувашский государственный
университет имени И.Н. Ульянова»
(428015, г. Чебоксары,
Московский просп., 15, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Любимова Людмила Валентиновна,
e-mail: borisova-80@mail.ru

Введение. Этиологическая структура имплантат-ассоциированной инфекции и антибиотикорезистентность патогенов важны при выборе эмпирической антибиотикотерапии. Пандемия COVID-19, увеличение потребления населением антибиотиков могли провоцировать рост антибиотикорезистентности.

Цель работы. Сравнить спектр ведущих возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции в до- и постковидном периоде с оценкой антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. Проведено сплошное ретроспективное исследование образцов биоматериала пациентов травматолого-ортопедического профиля с имплантат-ассоциированной инфекцией за 2018–2019 и 2021–2022 гг. Выборка составила 548 штаммов микроорганизмов ($n = 237$ и $n = 317$ соответственно) в 442 случаях инфекционных осложнений. Проводилась оценка антибиотикорезистентности всех выделенных микроорганизмов, в том числе из микробных ассоциаций.

Результаты. Ведущим возбудителем мономикробной имплантат-ассоциированной инфекции в оба периода исследования был *Staphylococcus epidermidis* (33–37 %). В 2021–2022 гг. увеличилась доля микробных ассоциаций (с 12,5 до 17,5 %; $p = 0,147$) с появлением в микробном пейзаже грибов. В постковидном периоде отмечен рост резистентности *Staphylococcus aureus* к тетрациклину и доксициклину; выделение метициллин-резистентных штаммов среди *Staphylococcus aureus* снизилось с 4 случаев (из 187) до 3 (из 232); сохранялась 100%-я чувствительность к рифампицину и ко-тримоксазолу. Выявлен рост резистентности *Staphylococcus epidermidis* ко всем тестируемым антибиотикам (статистически значимый – к фторхинолонам; $p = 0,002–0,003$) с выделением метициллин-резистентных штаммов в 80,5 % и 80,9 % случаев соответственно. Все выделенные изоляты стафилококков были чувствительны к ванкомицину и линезолиду. У представителей семейства *Enterobacteriaceae* выявлено снижение резистентности к карбапенемам и её рост к ко-тримоксазолу; у *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* – рост резистентности к карбапенемам и фторхинолонам. Все грамотрицательные микроорганизмы были чувствительны к колистину.

Заключение. Высокая частота выделения метициллин-резистентных стафилококков определяет выбор ванкомицина для эмпирической терапии. Рост резистентности стафилококков к фторхинолонам может способствовать ограничению их использования. Рост резистентности грамотрицательных бактерий, узкий спектр антибиотиков, действующих на карбапенемазопродукторов, могут снижать эффективность терапии.

Ключевые слова: имплантат-ассоциированная инфекция, перипротезная инфекция, антибиотикорезистентность, COVID-19, *Staphylococcus epidermidis*, микробные ассоциации, карбапенемазопродукторы, метициллин-резистентные стафилококки

Для цитирования: Любимова Л.В., Пчелова Н.Н., Николаев Н.С., Преображенская Е.В., Любимов Е.А. Микробиологический профиль пациентов с ортопедической имплантат-ассоциированной инфекцией в постковидном периоде. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 203–212. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.20

Статья поступила: 11.01.2024

Статья принята: 13.06.2024

Статья опубликована: 15.07.2024

MICROBIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH ORTHOPEDIC IMPLANT-ASSOCIATED INFECTION IN THE POST-COVID PERIOD

Lyubimova L.V.¹,
Pchelova N.N.¹,
Nikolaev N.S.^{1,2},
Preobrazhenskaya E.V.¹,
Lyubimov E.A.¹

¹ Federal Center for Traumatology,
Orthopedics and Endoprosthetics
(Fedora Gladkova str. 33,
Cheboksary 428020, Russian Federation)

² Chuvash State University
named after I.N. Ulyanov
(Moskovsky Ave. 15, Cheboksary 428015,
Russian Federation)

Corresponding author:
Lyudmila V. Lyubimova,
e-mail: borisova-80@mail.ru

PE3IOME

Background. The etiological structure of implant-associated infection and antibiotic resistance of pathogens are important when choosing empirical antibiotic therapy. COVID-19 pandemic and increased consumption of antibiotics by the population could provoke an increase in antibiotic resistance.

The aim of the work. To compare the spectrum of leading pathogens of implant-associated infection in the pre- and post-Covid period and to assess antibiotic resistance.

Materials and methods. A continuous retrospective study of biomaterial samples from traumatology and orthopedic patients with implant-associated infection was carried out for 2018–2019 and 2021–2022. The sample consisted of 548 microorganism strains ($n = 237$ and $n = 317$, respectively) in 442 cases of infectious complications. The antibiotic resistance of all isolated microorganisms, including those from microbial associations, was assessed.

Results. The leading pathogen of monomicrobial implant-associated infection in both study periods was *Staphylococcus epidermidis* (33–37 %). In 2021–2022, the proportion of microbial associations increased (from 12.5 to 17.5 %; $p = 0.147$) with the appearance of fungi in the microbial landscape. In the post-Covid period, the increase in *Staphylococcus aureus* resistance to tetracycline and doxycycline was revealed; the isolation of methicillin-resistant strains among *Staphylococcus aureus* decreased from 4 cases (out of 187) to 3 (out of 232); 100 % sensitivity to rifampicin and co-trimoxazole was maintained. An increase in *Staphylococcus epidermidis* resistance to all tested antibiotics was detected (statistically significant increase in resistance to fluoroquinolones; $p = 0.002–0.003$) with the isolation of methicillin-resistant strains in 80.5% and 80.9% of cases, respectively. All staphylococcal isolates were susceptible to vancomycin and linezolid. Enterobacteriaceae representatives showed a decrease in resistance to carbapenems and an increase in resistance to co-trimoxazole; in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, there is an increase in resistance to carbapenems and fluoroquinolones. All gram-negative microorganisms were sensitive to colistin.

Conclusion. The high frequency of isolation of methicillin-resistant staphylococci determines the choice of vancomycin for empirical therapy. Increasing resistance of staphylococci to fluoroquinolones may limit their use. Increasing resistance of gram-negative bacteria and a narrow spectrum of antibiotics acting on carbapenemase producers may reduce the effectiveness of therapy.

Key words: implant-associated infection, periprosthetic infection, antibiotic resistance, COVID-19, *Staphylococcus epidermidis*, microbial associations, carbapenemase producers, methicillin-resistant staphylococci

Received: 11.01.2024
Accepted: 13.06.2024
Published: 15.07.2024

For citation: Lyubimova L.V., Pchelova N.N., Nikolaev N.S., Preobrazhenskaya E.V., Lyubimov E.A. Microbiological profile of patients with orthopedic implant-associated infection in the post-COVID period. *Acta biomechanica scientifica*. 2024; 9(3): 203–212. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.20

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие в медицине отмечена тенденция к увеличению использования различных имплантатов во время хирургических вмешательств. Несмотря на постоянное совершенствование биомеханических свойств конструкций, развитие имплантат-ассоциированных инфекций (ИАИ) остаётся актуальной проблемой.

Данный термин подразумевает широкое понятие, включающее в себя развитие инфекции в области установки любых имплантатов, в том числе ортопедических. Их наличие в организме приводит к возникновению пожизненного риска развития инфекции. Частота инфекционных осложнений различается в зависимости от вида оперативного вмешательства: после первичного эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава она невысока и составляет 0,3–2 %; при ревизионном эндопротезировании возрастает до 20 % [1–4]; после остеосинтеза переломов колеблется от 1,8 до 27 % [5–9]; при внешней транспедикулярной фиксации позвоночника встречается в 0,7–20 % случаев [10].

По данным исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), проведённого в 2018 г., в структуре ведущих грамположительных возбудителей ИАИ отмечено снижение частоты выделения *Staphylococcus aureus* – с 34,5 % в 2012–2013 гг. до 28,6 % в 2016–2017 гг. – с сохранением его лидирующих позиций и параллельным ростом доли *Staphylococcus epidermidis* (с 18,4 % до 22,5 %), однако рост частоты выделения метициллин-резистентных штаммов был незначительным [11].

Распространённость возбудителей инфекционных осложнений и их устойчивость к антибиотикам в лечебных учреждениях может различаться. В случаях, когда патоген ещё не верифицирован, локальные эпидемиологические данные могут быть использованы для определения оптимальной тактики выбора эмпирической антибактериальной терапии, влияя на успех лечения. По данным зарубежных авторов, недавняя пандемия COVID-19 сформировала у переболевших предрасположенность к развитию сопутствующих заболеваний и коинфекций, что может быть проявлением иммунной нагрузки, которую этот вирус создаёт для хозяина [12]. Увеличение потребления населением антибактериальных препаратов также могло внести изменения в микробиологическую этиологию ИАИ и спровоцировать рост антибиотикорезистентности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить спектр ведущих возбудителей имплантат-ассоциированных инфекций в до- (2018–2019 гг.) и постковидном (2021–2022 гг.) периоде с оценкой антибиотикорезистентности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сплошное ретроспективное сравнительное исследование было выполнено на базе ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары).

Проведён сравнительный анализ изменения спектра возбудителей ИАИ и антибиотикорезистентности в периоды 2018–2019 и 2021–2022 гг. Критерием включения в исследование служило выявление возбудителя при микробиологическом исследовании 4–6 образцов биоматериала от каждого пациента (интраоперационные биоптаты тканей, аспират с удалённых металлоконструкций после ультразвуковой обработки, синовиальная жидкость), полученных интраоперационно и в амбулаторных условиях при наличии глубокой или поверхностной инфекции области хирургического вмешательства. В анализ включали один, максимально информативный, из 4–6 результатов. Возбудителей в составе микробных ассоциаций не включали в анализ мономикробной инфекции.

Объём выборки составил 548 выделенных штаммов микроорганизмов ($n = 237$ в 2018–2019 гг. и $n = 317$ в 2021–2022 гг.) в 442 случаях инфекционных осложнений ($n = 208$ и $n = 234$ соответственно).

Большинство исследуемых были представлены пациентами женского пола (52,8 %) со средним возрастом $58,5 \pm 13,6$ года (4–88 года; старше 65 лет – 37,5 %). По локализации глубокая и поверхностная ИАИ выявлена после артропластики – в 70,4 % ($n = 311$), после реконструктивно-пластических операций на костях, суставах (в 17,6 % случаев; $n = 79$) и позвоночнике (12 % случаев; $n = 53$).

Посевы инкубировали до 14 суток с созданием условий для культивирования аэробов, анаэробов, капнофилов и грибов. Видовую идентификацию возбудителей с определением чувствительности к антибактериальным препаратам выполняли на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitec 2 Compact (Bio Merieux, Франция) и на полуавтоматическом анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) с применением наборов и тест-систем Erba Lachema (Чехия).

Определение чувствительности к антибиотикам проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями^{1, 2}. Диско-диффузионный метод применялся при наличии критериев оценки зон подавления роста возбудителей. Определение чувствительности грамотрицательных бактерий к колистину и стафилококков к доксициклину и ванкомицину определяли методом серийных разведений в бульоне Мюллера – Хинтона или с помощью Е-теста. При выявлении резистентных штаммов диско-диффузион-

¹ Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации (версия 2018-03). 2018. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf> [дата доступа: 02.11.2023].

² Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации (версия 2021-01). 2021. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> [дата доступа: 02.11.2023].

ным методом результаты подтверждали теми же методами. Несмотря на изменения критериев EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2021 г. по оценке диаметра зон подавления роста микроорганизмов с переходом из категории S (чувствительный) в категорию I (чувствительный при увеличенной экспозиции), мы относили случаи чувствительности I стафилококков к ципрофлоксацину и левофлоксацину, энтеробактерий – к имипенему к категории S.

Для выявления продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у изолятов семейства Enterobacteriaceae применяли метод «двойных дисков» и Е-тест цефазидим/клавуланат. Выявление карбапенемазопродуцирующих изолятов грамотрицательных бактерий проводили с помощью метода двойных дисков с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и Ходж-теста.

К микробным ассоциациям относили случаи выделения более чем одного вида микроорганизмов в исследуемых биоматериалах. Оценка антибиотикорезистентности проводилась с учётом всех выделенных возбудителей, включая патогены в составе микробных ассоциаций. Диагностически значимым считали положительный результат роста одного и того же микроорганизма в двух и более образцах. Результаты микробиологического исследования биоматериала из свищевого хода в работе отдельно не анализировались.

Среди грамположительных и грамотрицательных возбудителей проведён анализ антибиотикорезистентности наиболее значимых изолятов (с частотой выделения более 4 %).

Статистическая обработка данных

Размер выборки определялся типом исследования (сплошное). Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц, визуализацию структуры данных и их анализ проводили с помощью программ MS Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США). Определение

нормальности распределения выполнялось по Колмогорову – Смирнову. Для анализа категориальных данных в программе GraphPad (GraphPad Software, США) использовали точный критерий Фишера для проверки связи ($p < 0,05$). Количественные данные оценивали с помощью анализа распределения частот (в процентах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ведущим возбудителем мономикробной ИАИ в оба периода исследования был *Staphylococcus epidermidis* – 37 % в 2018–2019 гг. и 33 % в 2021–2022 гг. (рис. 1).

Существенные изменения структуры возбудителей ИАИ за исследуемые периоды отсутствуют, однако обнаружен рост доли микробных ассоциаций – с 12,5 до 17,5 % ($p = 0,147$) – с появлением в микробном пейзаже грибов в 2021–2022 гг.

Объём выборки микробных ассоциаций составлял 173 изолята (49 изолятов – в 2018–2019 гг., 124 изолята – в 2021–2022 гг.) Наиболее часто встречаемыми возбудителями среди грамположительных микроорганизмов были коринебактерии (18,2 %), выделенные в двух и более образцах биоматериала, *Staphylococcus aureus* (17,5 %) и MRSE (12,4 %); среди грамотрицательных бактерий – *Acinetobacter baumannii* (8,7 %) и *Enterobacter cloacae* (8,0 %). При этом около 2/3 случаев составили ассоциации из двух микроорганизмов ($n = 48$) и 1/3 – ассоциации из трёх и более микроорганизмов ($n = 19$). Микробные ассоциации в 92,3 % случаев были выделены из интраоперационного биоматериала у пациентов со свищевой формой инфекции.

Микробный спектр, включая возбудителей поли- и мономикробной инфекции, представлен в основном грамположительными бактериями с частотой выделения 81,0 % (2018–2019 гг.) и 73,2 % (2021–2022 гг.) соответственно ($p = 0,041$) (табл. 1).

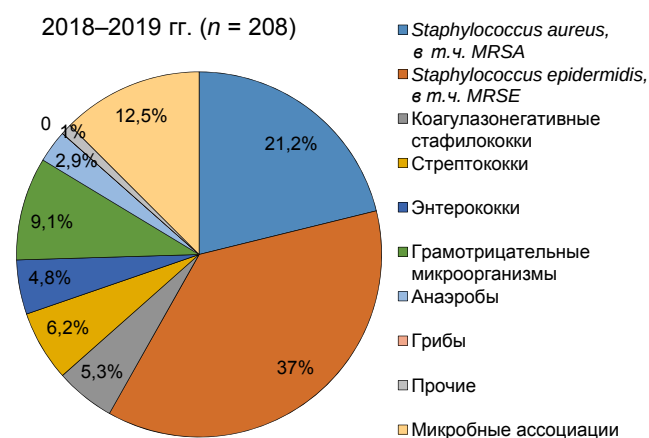


РИС. 1.

Структура культуропозитивной имплантат-ассоциированной инфекции

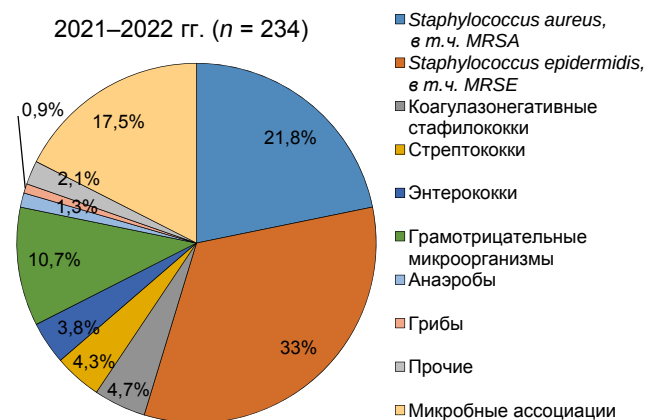


FIG. 1.

The structure of culture-positive implant-associated infection

ТАБЛИЦА 1
КОЛИЧЕСТВО ИЗОЛЯТОВ ПОЛИ-
И МОНОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ,
2018–2019 И 2021–2022 гг.

TABLE 1
THE NUMBER OF ISOLATES OF POLY-
AND MONOBACTERIAL INFECTIONS,
2018–2019 AND 2021–2022

Виды микроорганизмов	2018–2019 гг., N (%)	2021–2022 гг., N (%)	p
Грамположительные микроорганизмы	187 (81,0)	232 (73,2)	0,041
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	51 (22,0)	70 (22,1)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	4 (1,7)	3 (0,9)	0,462
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MSSE	17 (7,4)	18 (5,7)	0,481
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE	70 (30,3)	76 (24,0)	0,117
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (0,4)	12 (3,8)	0,010
<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (0,4)	4 (1,3)	0,403
<i>Staphylococcus hominis</i>	0 (0,0)	3 (0,9)	0,267
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8 (3,5)	3 (0,9)	0,060
<i>Staphylococcus caprae</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>Staphylococcus xylosus</i>	3 (1,3)	5 (1,6)	1,000
<i>Streptococcus</i> spp.	13 (5,6)	25 (7,9)	0,395
<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (7,8)	11 (3,5)	0,033
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0,4)	2 (0,6)	1,000
Грамотрицательные микроорганизмы	28 (12,1)	51 (16,1)	0,219
<i>Burkholderia cepacia</i> *	10 (4,3)	5 (1,6)	0,064
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (1,7)	6 (1,9)	1,000
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1 (0,4)	2 (0,6)	1,000
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (2,2)	8 (2,5)	1,000
<i>Escherichia coli</i>	1 (0,4)	10 (3,2)	0,029
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (2,2)	11 (3,5)	0,448
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0,4)	5 (1,6)	0,322
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0,4)	1 (0,3)	1,000
<i>Citrobacter braakii</i>	0 (0,0)	1 (0,3)	1,000
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (0,0)	1 (0,3)	1,000
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0,0)	1 (0,3)	1,000
Другие	16 (6,9)	34 (10,7)	0,136
Анаэробы	6 (2,6)	13 (4,1)	0,479
<i>Corynebacterii</i>	8 (3,5)	16 (5,0)	0,406
<i>Candida albicans</i>	0 (0,0)	2 (0,6)	0,511
<i>Micrococcus</i> spp.	1 (0,4)	1 (0,3)	1,000
<i>Micrococcus caseolyticus</i>	0 (0,0)	1 (0,3)	1,000
<i>Listeria</i> spp.	1 (0,4)	1 (0,3)	1,000
Всего	231 (100)	317 (100)	

Примечание. * – возбудитель был выделен у пациентов, первично оперированных в одной и той же медицинской организации другого региона.

Несмотря на сохраняющуюся лидирующую роль грамположительных микроорганизмов в исследуемые периоды (в частности *Staphylococcus epidermidis*), в 2021–2022 гг. выявлена тенденция к увеличению числа грамотрицательных возбудителей с 12,1 % до 16,1 % ($p = 0,219$) и других микроорганизмов с 6,9 % до 10,7 % ($p = 0,136$) со снижением удельного веса грамположительных возбудителей с 81,0 % до 73,2 % ($p = 0,041$). Среди грамотрицательных возбудителей в 2018–2019 гг. лидировала *Burkholderia cepacia*, в 2021–2022 гг. – *Enterobacter cloacae*.

В постковидном периоде регистрировали увеличение числа резистентных *Staphylococcus aureus* к тетрациклину и доксициклину и повышение чувствительности к фторхинолонам и гентамицину; частота выделения метициллин-резистентных штаммов снизилась с 4 случаев (из 187) до 3 (из 232); сохранялась 100%-я чувствительность к рифампицину и ко-тримоксазолу. Частота выделения метициллин-резистентных *Staphylococcus epidermidis* сохранялась: 80,5 % в 2018–2019 гг. и 80,9 % в 2021–2022 гг. Выявлен рост резистентности *Staphylococcus epidermidis* ко всем тестируемым антибиотикам, в том числе статистически значимый – к фторхинолонам ($p = 0,002–0,003$). Среди коагулазонегативных стафилококков в 2018–2019 гг. устойчивость к метициллину определяли у 64,5 %, в 2021–2022 гг. – у 81,0 %. Все выделенные штаммы стафилококков сохраняли чувствительность к ванкомицину и линезолиду (табл. 2).

В структуре грамотрицательных микроорганизмов в постковидном периоде увеличилась частота выявления *Escherichia coli* с 0,4 % до 3,2 % ($p = 0,029$), *Klebsiella pneumoniae* – с 0,4 % до 1,6 %, *Enterobacter cloacae* – с 2,2 % до 3,5 %. В 2018–2019 гг. регистрировали по одному случаю *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, причём если первый возбудитель характеризовался полирезистентным фенотипом устойчивости, то второй был чувствителен ко всем тестируемым антибиотикам. В постковидном периоде представители семейства Enterobacteriaceae в большинстве случаев являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра с ростом резистентности к ко-тримоксазолу. В отношении фторхинолонов *Enterobacter cloacae* сохраняли чувствительность, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* были устойчивы от 40 до 80 %. К карбапенемам и аминогликозидам *Enterobacter cloacae* и *Escherichia coli* сохраняли чувствительность в оба периода исследования (табл. 3).

В постковидном периоде отмечен рост резистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* в отношении карбапенемов и фторхинолонов. Изоляты бактерий *Acinetobacter baumannii*, ранее чувствитель-

ТАБЛИЦА 2

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*, 2018–2019 И 2021–2022 гг.

TABLE 2

THE RESULTS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AND *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*, 2018–2019 AND 2021–2022

Препараты	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 128), %			<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n = 181), %		
	2018–2019 гг. (n = 55)	2021–2022 гг. (n = 73)	p	2018–2019 гг. (n = 87)	2021–2022 гг. (n = 94)	p
Цефокситин	7,3	4,1	0,462	80,5	80,9	1,000
Гентамицин	12,7	4,1	0,098	32,2	42,6	0,169
Эритромицин	21,8	17,8	0,654	32,2	45,7	0,069
Клиндамицин	18,2	17,8	1,000	28,7	27,8	1,000
Ципрофлоксацин	10,9	5,5	0,325	29,9	52,1	0,003*
Левифлоксацин	10,9	5,5	0,325	29,9	52,1	0,003*
Моксифлоксацин	9,1	4,1	0,288	28,7	52,1	0,002*
Тетрациклин	21,8	28,8	0,419	34,5	28,7	0,427
Фузидовая кислота	0	2,7	0,506	5,7	9,6	0,410
Доксициклин	1,8	11,0	0,077	13,8	20,2	0,324
Ванкомицин	0	0	1,000	0	0	1,000
Рифампицин	1,8	0	0,430	2,3	8,5	0,102
Ко-тримоксазол	1,8	0	0,430	16,1	26,6	0,104
Линезолид	0	0	1,000	0	0	1,000

Примечание. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *KLESIELLA PNEUMONIAE*, *ENTEROBACTER CLOACAE*, *ESCHERICHIA COLI*, 2018–2019 И 2021–2022 гг.

TABLE 3
ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *KLESIELLA PNEUMONIA*, *ENTEROBACTER CLOACAE*, *ESCHERICHIA COLI*, 2018–2019 AND 2021–2022

Препараты	<i>Klesiella pneumoniae</i> (n = 6)			<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 16)			<i>Escherichia coli</i> (n = 11)		
	2018–2019 гг. (n = 1)	2021–2022 гг. (n = 5)	p	2018–2019 гг. (n = 5)	2021–2022 гг. (n = 11)	p	2018–2019 гг. (n = 1)	2021–2022 гг. (n = 10)	p
Цефтазидим	100	100	1,000	40	72,7	0,293	0	60,0	1,000
Цефтриаксон	100	100	1,000	40	72,7	0,293	0	60,0	1,000
Цефепим	100	100	1,000	40	72,7	0,293	0	60,0	1,000
Имипенем	100	40	1,000	0	0	1,000	0	0	1,000
Меропенем	100	60	1,000	0	0	1,000	0	0	1,000
Амикацин	100	60	1,000	0	0	1,000	0	0	1,000
Тобрамицин	100	60	1,000	0	0	1,000	0	0	1,000
Ципрофлоксацин	100	80	1,000	0	0	1,000	0	40,0	1,000
Левифлоксацин	100	80	1,000	0	0	1,000	0	40,0	1,000
Ко-тримоксазол	0	80	1,000	40	62,5	0,592	0	40,0	1,000
Азтреонам	100	75	1,000	20	33,3	1,000	0	40,0	1,000
Колистин	0	0	1,000	0	0	1,000	0	0	1,000

ные к амикацину, приобрели резистентность 57,1 % к аминогликозидам ($p = 0,018$).

Все граммотрицательные микроорганизмы были чувствительны к колистину (рис. 2, 3).

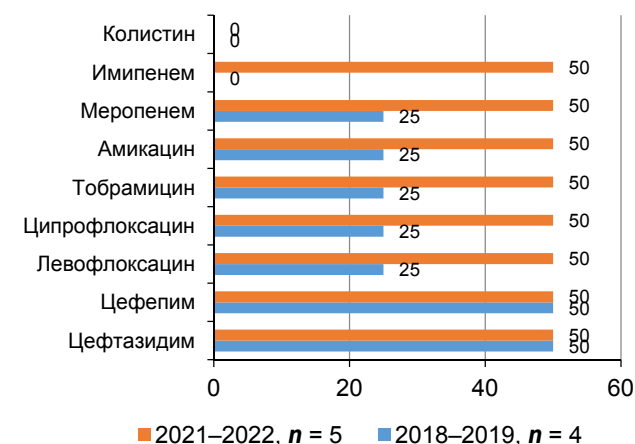


РИС. 2.

Антибиотикорезистентность *Pseudomonas aeruginosa*, 2018–2019 и 2021–2022 гг.

FIG. 2.

Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, 2018–2019 and 2021–2022

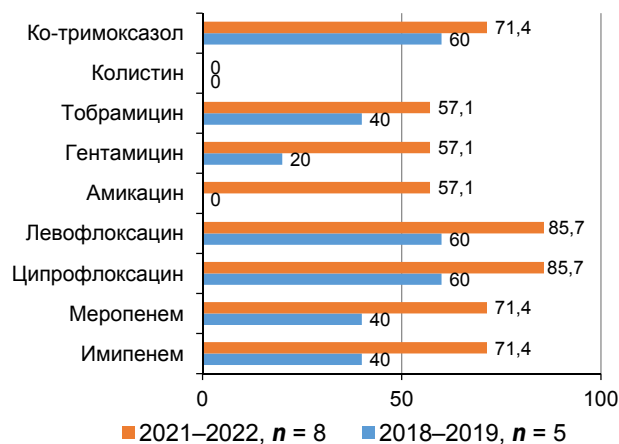


РИС. 3.

Антибиотикорезистентность *Acinetobacter baumannii*, 2018–2019 и 2021–2022 гг.

FIG. 3.

Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii*, 2018–2019 and 2021–2022

Выявленный рост антибиотикорезистентности к фторхинолонам может свидетельствовать о неблагоприятных тенденциях и в дальнейшем способствовать огра-

ничениям при назначении пероральных форм ципрофлоксацина для длительного приёма.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние четыре десятилетия произошло увеличение числа резистентных к антибиотикам бактериальных патогенов [13].

Исследование F.S. Fröschen и соавт. (2022) показывает, что наиболее частым возбудителем ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции являются коагулазонегативные стафилококки, которых можно было обнаружить в 44,61 % случаев, за ними следовали *Staphylococcus aureus* (14,31 %) и энтерококки (9,01 %) [3]. Наше исследование подтверждает ведущую роль *Staphylococcus epidermidis* в этиологии ИАИ с частотой обнаружения 37 % (2018–2019 гг.) и 33 % (2021–2022 гг.) Аналогичные данные получены другими зарубежными исследователями – D.B.G. Tai и соавт. (2022) – за период наблюдения с 2010 по 2019 гг. (2067 эпизодов инфекции у 1651 пациента), где продемонстрировано, что коагулазонегативные стафилококки (кроме *Staphylococcus lugdunensis*) были лидерами в этиологии имплантат-ассоциированной инфекции (37 %; $n = 761$) [14].

В работе B.T. Bjerke-Kroll и соавт. (2014) в качестве ведущего возбудителя ИАИ указывали *Staphylococcus aureus* [15]. Сходные данные были опубликованы в исследовании перипротезной инфекции Y. Tsai и соавт. (2006–2014 гг.; $n = 294$), где ведущая роль в развитии инфекции тазобедренного и коленного сустава с частотой обнаружения до 27 % (метициллин-резистентность – 21 %) принадлежала *Staphylococcus aureus* [16], однако мы не смогли подтвердить эти результаты. Наше исследование показало, что в 2020–2021 гг. всего 4,1 % изолятов *Staphylococcus aureus* демонстрировали метициллин-резистентность. Исследование, проведённое в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) С. А. Божковой и соавт. (2018), показывало высокую активность в отношении метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* фузидовой кислоты и фосфомицина; в нашем исследовании в постковидном периоде мы выделили два штамма, устойчивых к фузидовой кислоте [11].

В отличие от описанной в недавних публикациях метициллин-резистентности коагулазонегативных стафилококков (76 % по данным H.M. Peng и соавт. [17] и 60 % по данным F.S. Fröschen и соавт. [3]), выявленный в нашем исследовании уровень резистентности был ещё выше и составил 81,0 %.

По нашим данным, в обоих исследуемых периодах удельный вес метициллин-резистентных штаммов составил почти половину всех выделенных изолятов стафилококков. Ввиду направленного действия ванкомицина в отношении метициллин-резистентных штаммов стафилококков в случаях неизвестного возбудителя можно

рекомендовать его в качестве препарата выбора для эмпирической терапии ИАИ. Учитывая сопутствующие заболевания пациента, не следует забывать о потенциальных альтернативах ванкомицину – таких как тейкопланин, даптомицин или линезолид; в нашем исследовании возбудителей, резистентных к линезолиду, обнаружено не было.

Ретроспективный обзор случаев имплантат-ассоциированной инфекции в двух крупных инфекционных центрах (Германия ($n = 898$) и Институт Ротмана в Филадельфии ($n = 772$)) показали низкую частоту полимикробной инфекции (3,4 % и 7,4 % соответственно) [18]. Напротив, работа T. Rosteius и соавт. (2018; $n = 937$) отмечает рост числа микробных ассоциаций в развитии ИАИ тазобедренного или коленного сустава в период с 2003 по 2011 г. с частотой выявления полимикробной инфекции 23,6 % [19]. Проведённое нами исследование также показывает высокую частоту полимикробной ИАИ с динамикой роста в постковидном периоде.

По данным исследования D.B.G. Tai и соавт. (2022), наличие свищевого хода увеличивало вероятность выделения более чем одного микроорганизма почти в три раза (медиана – 2,6; 95%-й доверительный интервал: 2,0–3,3) [14], что коррелирует с данными нашего исследования.

Инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями и грибами, чаще приводит к неблагоприятному исходу после санации из-за высокой вирулентности данных микроорганизмов и растущей антибиотикорезистентности. F.D. Wang и соавт. (2018) считают, что сам факт вовлечения грамотрицательных бактерий в этиологию ИАИ многократно усложняет и пролонгирует её лечение [20]. В нашем исследовании в 2021–2022 гг. наряду с увеличением доли микробных ассоциаций в этиологической структуре ИАИ имеется тенденция к росту частоты встречаемости грамотрицательных возбудителей (из которых *Enterobacter cloacae* в постковидном периоде занял лидирующие позиции) и появлению в микробном пейзаже грибов, что может быть связано с высокой частотой применения антибактериальных препаратов в период пандемии COVID-19 и снижением общего иммунологического статуса пациентов.

У полирезистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов в настоящее время сохранена чувствительность только к колистину. Однако при выборе эмпирической антимикробной терапии использование колистина ограничено его высокой ценой и недостаточной эффективностью в виде монотерапии.

Результаты микробиологического исследования биоматериала из свищевого хода в работе отдельно не анализировались, поскольку пациентам со свищевой формой ИАИ не рекомендуется выполнять бактериологическое исследование отделяемого, взятого тампоном из свищевого хода [21, 22].

Ограничением данного исследования является малое количество выделенных штаммов грамотрицательных бактерий, что препятствует полноценному анализу их антибиотикорезистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведённого исследования, в постковидном периоде микробный пейзаж претерпел незначительные изменения. Ведущим возбудителем ИАИ в настоящее время является *Staphylococcus epidermidis* с преобладанием метициллин-резистентных штаммов. Однако стоит обратить внимание на возросшую роль микробных ассоциаций в постковидном периоде и в особенности на рост в их составе доли грамотрицательных бактерий (в 1,6 раза). Своевременный анализ чувствительности возбудителей ИАИ имеет решающее значение для успеха лечения. Высокая частота выделения метициллин-резистентных стафилококков (особенно среди *Staphylococcus epidermidis*) определяет тактику выбора ванкомицина в качестве эмпирической терапии для обеспечения оптимального антимикробного эффекта в случае неизвестного патогена. В свою очередь рост резистентности стафилококков к фторхинолоновому ряду антибиотиков может в дальнейшем иметь ограничения по использованию левофлоксацина как препарата выбора для пероральной терапии ИАИ. Рост резистентности грамотрицательных бактерий и узкий спектр антибиотиков, действующих на карбапенемазопродукторов, могут снижать эффективность терапии, несмотря на полноценно проведённую хирургическую санацию. Актуальная информация по микробиологической структуре возбудителей полезна для оптимального лечения ИАИ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Заключение Этического комитета относительно исследования не требуется, поскольку оно выполнено без указания персональных данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Борисова Л.В., Николаев Н.С., Преображенская Е.В., Пчелова Н.Н., Дидиченко С.Н. Причины возникновения инфекционных осложнений после артропластики тазобедренных суставов и мероприятия по их снижению. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018; 2(32): 9-14. [Borisova LV, Nikolaev NS, Preobrazhenskaya EV, Pchelova NN, Didichenko SN. Causes of infectious complications after hip arthroplasty and measures to reduce them. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2018; 2(32): 9-13. (In Russ.)]. doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.2
2. Qvistgaard M, Nätman J, Lovebo J, Almerud-Österberg S, Rolfson O. Risk factors for reoperation due to periprosthetic joint infection after elective total hip arthroplasty: A study of 35,056 patients using linked data of the Swedish Hip Arthroplasty Registry (SHAR) and Swedish Perioperative Registry (SPOR). *BMC Musculoskelet Disord*. 2022; 23(1): 275. doi: 10.1186/s12891-022-05209-9

3. Fröschen FS, Randau TM, Franz A, Molitor E, Hischebeth GTR. Microbiological profiles of patients with periprosthetic joint infection of the hip or knee. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(7): 1654. doi: 10.3390/diagnostics12071654
4. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: Current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. 2019; 4(7): 482-494. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092
5. Mack AW, Growth AT, Frisch HM, Doukas WC. Treatment of open periarticular shoulder fractures sustained in combat-related injuries. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2008; 37(3): 130-135.
6. Chen AT, Vallier HA. Noncontiguous and open fractures of the lower extremity: Epidemiology, complications, and unplanned procedures. *Injury*. 2016; 47(3): 742-747. doi: 10.1016/j.injury.2015.12.013
7. Pollak AN, Jones AL, Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ; LEAP Study Group. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92(1): 7-15. doi: 10.2106/JBJS.H.00984
8. Roussignol X, Sigonney G, Potage D, Etienne M, Duparc F, Dujardin F. Secondary nailing after external fixation for tibial shaft fracture: Risk factors for union and infection. A 55 case series. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015; 101(1): 89-92. doi: 10.1016/j.otsr.2014.10.017
9. Court-Brown CM, Keating JF, McQueen MM. Infection after intramedullary nailing of the tibia. Incidence and protocol for management. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74(5): 770-774. doi: 10.1302/0301-620X.74B5.1527132
10. Бердюгина О. Анализ вероятности возникновения периимплантной инфекции и ее последствия при внешней транспедикулярной фиксации позвоночника. *Гений ортопедии*. 2021; 27(6): 732-739. [Berdiugina O. Probability analysis of peri-implant infection following external transpedicular spine fixation. *Genij Ortopedii*. 2021; 27(6): 732-739. (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-6-732-739
11. Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В., и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(4): 20-31. [Bozhkova SA, Kasimova AR, Tikhilov RM, Polyakova EM, Rukina AN, Shabanova VV, et al. Adverse trends in the etiology of orthopedic infection: Results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(4): 20-31. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31
12. Boia ER, Huț AR, Roi A, Luca RE, Munteanu IR, Roi CI, et al. Associated bacterial coinfections in COVID-19-positive patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(10): 1858. doi: 10.3390/medicina59101858
13. Garvin KL, Kildow BJ, Hewlett AL, Hartman CW, Fey PD. The challenge of emerging resistant gram-positive pathogens in hip and knee periprosthetic joint infections. *J Bone Joint Surg Am*. 2023 Apr 13. doi: 10.2106/JBJS.22.00792
14. Tai DBG, Patel R, Abdel MP, Berbari EF, Tande AJ. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: A database study. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28(2): 255-259. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.006
15. Bjerke-Kroll BT, Christ AB, McLawhorn AS, Sculco PK, Jules-Elysée KM, Sculco TP. Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years: An evolving microbiol-

ogy profile. *J Arthroplasty*. 2014; 29(5): 877-882. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.053

16. Tsai Y, Chang CH, Lin YC, Lee SH, Hsieh PH, Chang Y. Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019; 27(2): 2309499019847768. doi: 10.1177/2309499019847768

17. Peng HM, Zhou ZK, Wang F, Yan SG, Xu P, Shang XF, et al. Microbiology of periprosthetic hip and knee infections in surgically revised cases from 34 centers in mainland China. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 2411-2418. doi: 10.2147/IDR.S305205

18. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: Pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg*. 2014; 27(5): 399-406. doi: 10.1055/s-0033-1364102

19. Rosteius T, Jansen O, Fehmer T, Baecker H, Citak M, Schilhauer TA, et al. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic

joint infections of the hip and knee. *J Med Microbiol*. 2018; 67(11): 1608-1613. doi: 10.1099/jmm.0.000835

20. Wang FD, Wang YP, Chen CF, Chen HP. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018; 51(6): 717-722. doi: 10.1016/j.jmii.2018.08.011

21. Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471(10): 3196-3203. doi: 10.1007/s11999-013-2974-y

22. Drago L, Clerici P, Morelli I, Ashok J, Benzakour T, Bozhkova S, et al. The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma (WAIOT) procedures for microbiological sampling and processing for periprosthetic joint infections (PJIs) and other implant-related infections. *J Clin Med*. 2019; 8(7): 933. doi: 10.3390/jcm8070933

Сведения об авторах

Любимова Людмила Валентиновна – клинический фармаколог, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, e-mail: borisova-80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5750-4459>

Пчелова Надежда Николаевна – врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, e-mail: nadyapchelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9507-9118>

Николаев Николай Станиславович – доктор медицинских наук, профессор РАН, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», e-mail: nikolaevns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

Преображенская Елена Васильевна – начальник научно-образовательного отдела, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, e-mail: alenka_22@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>

Любимов Евгений Александрович – анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, e-mail: e_lyubimov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5262-0197>

Information about the authors

Lyudmila V. Lyubimova – Clinical Pharmacologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, e-mail: borisova-80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5750-4459>

Nadezhda N. Pchelova – Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, e-mail: nadyapchelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9507-9118>

Nikolay S. Nikolaev – Dr. Sc. (Med.), Professor of the RAS, Chief Physician, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, e-mail: nikolaevns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

Elena V. Preobrazhenskaya – Head of the Scientific and Educational Department, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, e-mail: alenka_22@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>

Evgeniy A. Lyubimov – Anesthesiologist and Reanimatologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, e-mail: e_lyubimov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5262-0197>

Вклад авторов

Любимова Л.В. – идея исследования, написание текста.

Пчелова Н.Н. – сбор и обработка данных.

Николаев Н.С. – концепция исследования, научное редактирование.

Преображенская Е.В. – дизайн исследования, графическое представление данных.

Любимов Е.А. – сбор и обработка данных.