

ДИНАМИКА ВЫДЕЛЕНИЯ ЭНТЕРОБАКТЕРИИ ПРИ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

¹Плиска Н.Н., ²Кайржан Д.Т.

¹Национальный научный центр травматологии и ортопедии им. академика Батпенова Н.Д.
Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Астана, e-mail: Pliska6363@mail.ru;

²Назарбаев Университет, Астана, e-mail: diana.kairzhan@nu.edu.kz

Имплант-ассоциированное воспаление остается одной из основных проблем неудовлетворительных результатов эндопротезирования, для него характерно формирование микробной биопленки на поверхности металлических конструкций различной локализации в ортопедии. В работе рассмотрено семейство микроорганизмов Enterobacteriaceae, у которых наиболее часто наблюдается резистентность ко многим группам и видам антибиотиков, образующих биопленку на поверхности металлоконструкций. Целью исследования является изучить частоту встречаемости микроорганизмов Enterobacteriaceae у пациентов с перипротезными инфекциями. Обследование проходили все пациенты с перипротезной инфекцией. Биоматериал исследовался специальным методом для выявления перипротезной инфекции. Всего за четыре года было исследовано 1750 биопроб для выявления данной инфекции, за этот период у пациентов было идентифицировано 27 видов микроорганизмов. Представители семейства Enterobacteriaceae по частоте выделения из числа всех выделенных микроорганизмов составили 26,1%. В динамике наблюдаемого периода в этой группе микроорганизмов произошла смена возбудителей с менее резистентных на более резистентные. Проведенный анализ исследований по выявлению микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae при перипротезной инфекции показал увеличение количества выделенных резистентных штаммов Acinetobacter spp. за четыре года в 12,3 раза, причиной чего, возможно, стала коронавирусная инфекция (COVID-19).

Ключевые слова: перипротезные инфекции, семейство Enterobacteriaceae, имплантат-ассоциированная инфекция

DYNAMICS OF ENTEROBACTERIA ISOLATION IN PERIPROSTHETIC INFECTIONS

¹Pliska N.N., ²Kairzhan D.T.

¹National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D.
Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, e-mail: Pliska6363@mail.ru;

²Nazarbayev University, Astana, e-mail: diana.kairzhan@nu.edu.kz

Implant-associated inflammation remains one of the main problems of unsatisfactory results of arthroplasty, which is characterized by the formation of a microbial biofilm on the surface of metal structures of various localization in orthopedics. Let us consider the family Enterobacteriaceae, the most frequently encountered microorganisms with high resistance to the different groups and types of antibiotics, and which form a biofilm on the surface of metal structures. The aim of the study is to study the frequency of occurrence of the Enterobacteriaceae family in patients with periprosthetic infections. All patients admitted with periprosthetic infection were studied. The biomaterial was studied by a special method to detect periprosthetic infection. Results in four years in total, 1750 bioassays were examined to detect this infection, during this period 27 types of microorganisms were identified in patients. The frequency of isolation of the family Enterobacteriaceae among all isolated microorganisms is 26.1%. In the dynamics of the observed period in this group of microorganisms, there was a change in pathogens from less resistant to more resistant ones. The analysis of studies on the identification of the Enterobacteriaceae family in periprosthetic infection suggests an increase in the number of isolated resistant strains of Acinetobacter spp. in four years by 12.3 times, the possible cause of which was Coronavirus infection (COVID-19).

Keywords: periprosthetic infections, Enterobacteriaceae family, implant-associated infection

Операция по замене поврежденных суставов считается наиболее эффективным способом лечения поврежденных суставов, уменьшения боли, улучшения функции суставов и повышения качества жизни [1]. В действительности средний срок службы протеза составляет всего около 15 лет. Протезы также могут вызвать ряд проблем, в том числе инфекцию [1]. Это потенциально может привести к значительному физическому ущербу для пациентов и финансовым затратам [2]. Согласно исследованию в Австралии, из 10 000 операций по заме-

не тазобедренного и коленного суставов, проведенных в 2013 году, в 13% случаев потребовалось проведение ревизионной артропластики из-за проблем с протезным суставом, из которых 20% были вызваны инфекцией протезного сустава [3]. Другое исследование, выполненное в Испании, выявило, что 17% из 6027 ревизионных эндопротезирований были обусловлены инфекцией протезного сустава [4].

Было предположено, что к 2030 году ежегодные госпитальные расходы, связанные с перипротезными инфекциями (ППИ)

тазобедренного и коленного суставов, составят 1,85 млрд долларов, исходя из динамики роста числа случаев ППИ [5].

Авторами статьи было определено, что проводились лишь несколько исследований ППИ, вызванных грамотрицательными бациллами и их профилем устойчивости к антибиотикам, в то время как большинство исследователей сосредоточились на стафилококковых ППИ [6]. Хотя грамотрицательные бациллы являются относительно редкой причиной ППИ, их доля в последнее время растет. Ученые сообщили о статистически значимой линейной тенденции роста ППИ, вызванных аэробными грамотрицательными бациллами (с 25% в 2003–2004 гг. до 33,3% в 2011–2012 гг.), в то время как количество ППИ, вызванных аэробными грамположительными кокками, снизилось с 80,3% в 2003–2004 гг. до 74,3% в 2011–2012 гг. [7]. Эти результаты сопоставимы с данными предыдущих недавних исследований, проведенных в Испании, где определено, что 20,4% случаев ППИ были вызваны *Enterobacteriaceae*, в отличие от более ранних исследований, где утверждалось, что менее 10% ППИ были вызваны грамотрицательными бактериями [8]. Кроме того, выбор наилучшего антибиотика имеет решающее значение, поскольку он влияет на исход заболевания, а некоторые из этих инфекций вызваны полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий, которые очень трудно поддаются лечению [9]. Ученые из России привели данные, согласно которым 33,4% случаев ППИ были вызваны представителями грамотрицательной флоры, из них 17,3% относились к *Enterobacteriaceae*. Отметим, что по сравнению с 2014–2015 гг. доля *Enterobacteriaceae* среди представителей грамотрицательной флоры в 2016–2017 г. увеличилась на 12,7%. Особого внимания заслуживают грамотрицательные неферментирующие представители рода *Acinetobacter*, выявленные в 6,7% случаев, все их выделенные штаммы были полирезистентными [10].

Вторым по распространенности типом полирезистентных изолятов являются энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Цефалоспорины третьего и четвертого поколений гидролизуются БЛРС, что приводит к уникальной устойчивости к этим лекарствам. Бактерии, экспрессирующие БЛРС, больше не являются редкостью в ортопедической и травматологической хирургии [11]. Было обнаружено, что некоторые из основных возбудителей ППИ обладают многочисленными факторами резистентности: до 29% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы к карба-

пенемам, 25% штаммов *Enterobacteriaceae* продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра, а 56,6% штаммов *Staphylococcus epidermidis* и 23,9% штаммов *Staphylococcus* устойчивы к метициллину [12].

Цель исследования – изучить этиологическую роль семейства *Enterobacteriaceae* как условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных с подозрением на эту инфекцию.

Материалы и методы исследования

Лабораторные исследования проведены согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации по этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (принята 59-й Генеральной Ассамблеей ВМА Сеул, октябрь 2008 года). Информированное согласие в письменном виде на распространение медицинской информации получено от всех пациентов.

Микробиологическое лабораторное исследование проводилось для выявления бактерий, присутствующих в биоматериале у пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ), с отведением особой роли семейству *Enterobacteriaceae* как микроорганизмов, образующих защитную пленку, которая является основной причиной полирезистентности. Все микроорганизмы данного семейства относятся к нормальной или транзитной микрофлоре толстого кишечника, энтеробактерии присутствуют в различных отделах желудочно-кишечного тракта здорового человека. Для исследования в работе были использованы: синовиальная жидкость, пунктаты (в дооперационном периоде), биоптаты из очага воспаления, а также полученные во время основного этапа оперативного вмешательства (интраоперационно), металлоконструкции, извлеченные во время ревизионной операции, раневое отделяемое из дренажей (в послеоперационном периоде). Из свищевых ходов забор материала не производился. Исследованию подвергали весь биоматериал от пациентов, поступивших с перипротезными инфекциями в РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н. Д.» МЗ РК, г. Астана, за период 2019–2022 годы, которые обрашались из всех регионов Казахстана.

Для выявления перипротезных инфекций биоматериал исследовался специальным методом. Посев биоматериала проводили классическим бактериологическим методом на различные питательные среды с обязательным исследованием на аэробы, поэтому посева обязательно проводили

на агар Шадлера (с повышенной концентрацией углекислого газа до 5%), окраску мазков осуществлялась методом по Граму. Первичную идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с изучением морфологических, культуральных и биохимических свойств. Полученные в динамике данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании биоматериала пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию после оказания ортопедической травматологической помощи в динамике 2019–2022 годов получены следующие результаты. В 2019 году проведено 372 исследования биоматериала с данной нозологической формой, из них негативных (отрицательных) результатов получено 182, что составляет 48,9%; в 2020 году проведено 257 исследований, выявлено 128 (49,8%) негативных результатов, в 2021 году проведено 479 исследований и выявлено 37,8% негативных результатов, в 2022 году – 500 исследований и 35,4% негативных результатов. За четыре исследуемых года у пациентов с перимплантной инфекцией было идентифицировано 27 видов микроорганизмов, которые авторы сгруппировали в 3 основные группы: *Staphylococcus* spp., семейство *Enterobacteriaceae* и другие микроорганизмы, что представлено на рисунке 1.

Всего за четыре года было исследовано 1750 биопроб на перипротезную инфекцию. Микроорганизмы в единичных случаях были выявлены в варианте микст-инфекции, т.е. обычно были представлены в моноварианте.

На рисунке 1 приведены данные, согласно которым можно утверждать, что в 2/3 случаев этиологическими причинами возникновения воспалительного процесса после проведенных ортопедических

травматологических операций за исследуемый период явилось семейство стафилококков (*Staphylococcus* spp.) – 65%.

Второе место заняло семейство *Enterobacteriaceae*, которое явилось причиной соответственно 26,1% случаев возникновения воспалительного процесса. Третье место принадлежит редко встречающимся микроорганизмам, к которым авторы отнесли бактерии – *другие микроорганизмы*, их было идентифицировано 11,8%, которых выделено 8 видов – энтерококки, стрептококки, грибы рода *Candida*.

Далее на рисунке 2 по годам наблюдаем выделение от пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию идентифицированных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*.

Стабильно прослеживается тенденция выделение штаммов микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* в количестве 23–30,7% в течение четырех лет, с наименьшим значением в 2021 году. При этом в динамике отмечается незначительное увеличение данной группы микроорганизмов в сравнении 2019 года с 2020 годом на 2,1%, в 2021 году отмечен рост на 1,9% относительно 2022 года. При этом в 2021 году, вероятно, из-за эпидемии COVID-19, результат исследования был некорректным, поскольку не все больные Казахстана имели возможность лечиться в данном центре. Поэтому, согласно рисунку 2, колебания количества выделенных штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были зафиксированы за исследуемый период стабильно с изменениями на 1,9–2,1%. Среднее значение выделенных штаммов данного семейства в течение последних четырех лет – 26,1%, благодаря чему авторы могут предположить, что у пациентов с патологией ППИ стабильно идентифицируются выделенные штаммы микроорганизмов данного семейства более чем в 1/4 всех случаев.

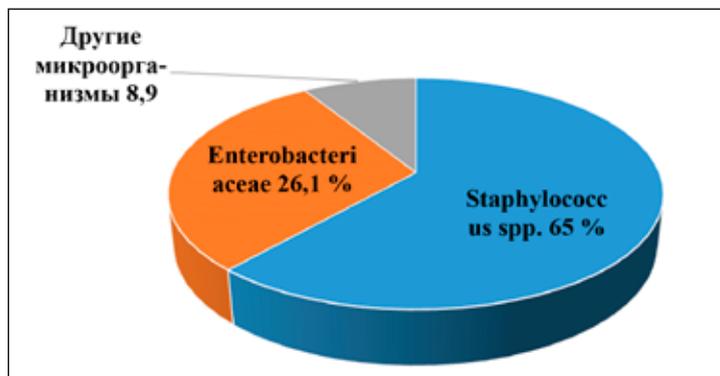


Рис. 1. Соотношение основных групп и семейств, выделяемых при перипротезных инфекциях, в процентах, за 2019–2022 годы, среднее значение

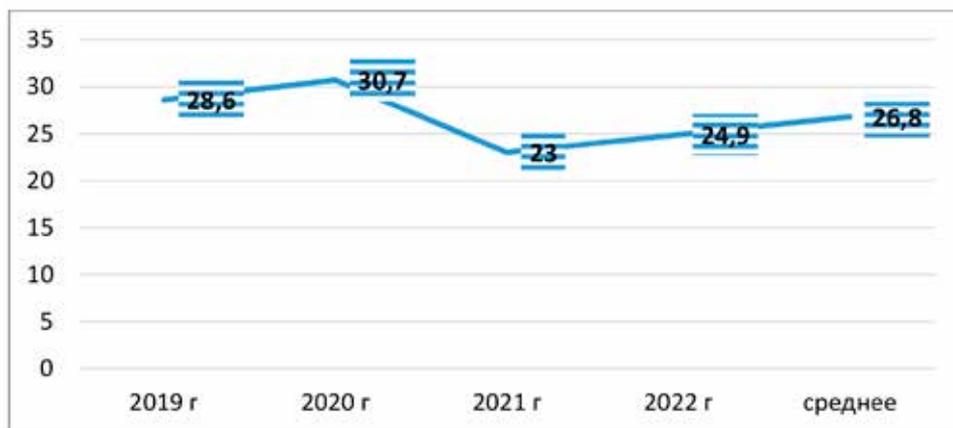


Рис. 2. Выделенное количество штаммов микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* из всего количества идентифицированных микроорганизмов, в%, от пациентов с подозрением на перипротезные инфекции, за 2019–2022 годы

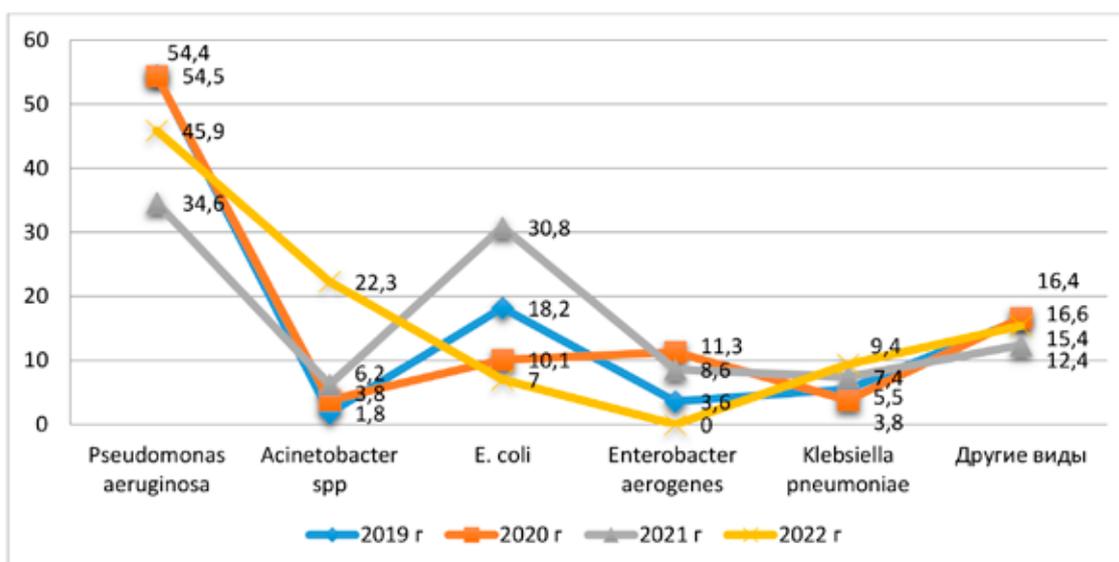


Рис. 3. Сравнительная динамика выделенных штаммов внутри группы *Enterobacteriaceae* в процентном соотношении, идентифицированных от пациентов с подозрением на перипротезные инфекции, 2019–2022 годы

Далее рассмотрим рисунок 3, который показывает соотношение выделенных в лаборатории штаммов внутри самого семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее часто идентифицирован (с волнообразным колебанием) *Pseudomonas aeruginosa*. В 2019 и 2020 годах отмечено стабильно высокое выделение данного вида – в 54,4–54,5% случаев – с дальнейшим спадом выделения в 2021 году до 34,6% и увеличением в 2022 году до 45,9%. Среднее количество *Pseudomonas aeruginosa* за текущий период составило 47,3%, т.е. почти полови-

на представителей семейства — это данный микроорганизм.

Следующий представитель семейства *Enterobacteriaceae* по частоте встречаемости – это *Escherichia coli*. Его выделение в 2019 году было на уровне 18,2% с дальнейшим снижением в 2020 году до 10,1%, повышение отмечено в 2021 году до 30,8%, снижение – в 2022 году до минимального значения 7%. Согласно представленным данным, в течение четырех исследуемых лет у пациентов при перипротезных инфекциях наблюдаем также волнообразную

идентификацию данного вида со средним значением 16,5%.

Далее рассмотрим три вида данной группы микроорганизмов: *Acinetobacter* spp., *Enterobacter aerogenes* и *Klebsiella pneumoniae*, которые в разные годы были конкурирующими видами по отношению друг к другу при исследовании пациентов на перипротезную инфекцию. В динамике четырех лет *Acinetobacter* spp. выделялся с нарастанием 2019 году в 1,8% случаев, в 2020 году – в 3,8%, 2021 году – в 6,2%, 2022 году – в 22,3%, увеличение за данный период произошло значительное – в 12,3 раза.

Enterobacter aerogenes выделялся у пациентов с перипротезной инфекцией волнообразно: в 2019 году – в 3,6% случаев, 2020 году – в 11,3%, 2021 году – в 8,6%, особенностью является его отсутствие в 2022 году.

Наличие вида *Klebsiella pneumoniae* на протяжении четырех лет имело тенденцию к незначительному нарастанию, за исключением 2020 года, когда пациенты имели ограничения для госпитализации по эпидемиологическим показаниям (COVID-19), вследствие чего официальные данные могут не совпадать с истинной картиной. Мониторинг данного вида отражает следующие показатели: 2019 год – 5,5%, 2020 год – 3,8%, 2021 год – 7,4%, 2022 год – 9,4%.

Наиболее незначительно выделенными были следующие четыре представителя данного семейства: *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Edwardsiella tarda*, *Citrobacter diversus*. Они были идентифицированы единично, нет стабильности выделения их ежегодно, поэтому их объединили в группу *другие виды*.

Заключение

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что манифестация инфекции COVID-19 вызвала увеличение в динамике выделения более резистентных штаммов, таких как *Acinetobacter* spp. с заменой *Enterobacter aerogenes* и *E. coli*, при этом имело место стабильно высокое выделение *Pseudomonas aeruginosa*. Следовательно, в связи с бесконтрольным применением антибактериальных препаратов в период пандемии COVID-19 произошла смена возбудителей мало резистентных (*Enterobacter aerogenes* и *E. coli*) на более резистентные, которые имеют тенденцию к формированию биопленок на поверхности металлоконструкций, – *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*, являющихся представителями неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Штаммы семейства Enterobacteriaceae за исследуемый период выделены в 26,1% случаев, что составляет более 1/4 от всего количества выделенных бактерий у пациентов с ППИ.

При сравнительном анализе внутри семейства Enterobacteriaceae за 2019–2022 годы выявлены средние показатели за этот период пяти основных видов и других редко встречающихся штаммов: *Pseudomonas aeruginosa* – 47,3%, *E. coli* – 16,5%, *Acinetobacter* spp. – 8,5%, *Enterobacter aerogenes* – 7,8% (2019–2021 годы), *Klebsiella pneumoniae* – 6,5%, другие представители семейства – 15,2%, которых идентифицировано четыре вида.

Проведенный анализ исследований по выявлению штаммов семейства Enterobacteriaceae при перипротезной инфекции позволяет сделать пессимистичные выводы по наличию резистентных штаммов, прогнозирующие дальнейший рост резистентности в Республике Казахстан и связанные с этим ухудшение прогноза лечения, увеличение инвалидизации и смертности.

Список литературы

1. Jamari J., Ammarullah M.I., Santoso G., Sugiharto S., Supriyono T., Permana M.S., Winarni T.I., van der Heide E. Adapted walking condition for computational simulation approach on bearing of hip joint prosthesis: review over the past 30 years // Heliyon. 2022. Vol. 8. No.12. P. e12050. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e12050.
2. Ortega-Peña S., Colín-Castro C., Hernández-Duran M., López-Jácome E., Franco-Cendejas R. Microbiological characteristics and patterns of resistance in prosthetic joint infections in a referral hospital // Cirugía y Cirujanos (English Edition). 2015. Vol. 83. No. 5. P. 371-377. DOI: 10.1016/j.circen.2015.10.002.
3. Zhang B.G., Myers D.E., Wallace G.G., Brandt M., Choong P.F. Bioactive coatings for orthopaedic implants—recent trends in development of implant coatings // International journal of molecular sciences. 2014. Vol. 15. No. 7. P. 11878-11921. DOI: 10.3390/ijms150711878.
4. Allepuz A., Martínez O., Tebé C., Nardi J., Portabella F., Espallargues M. Joint registries as continuous surveillance systems: the experience of the Catalan Arthroplasty Register (RA-Cat) // The Journal of Arthroplasty. 2014. Vol. 29. No. 3. P. 484-490. DOI: 10.1016/j.arth.2013.07.048.
5. Premkumar A., Kolin D.A., Farley K.X., Wilson J.M., McLawhorn A.S., Cross M.B., Sulco P.K. Projected Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee in the United States // The Journal of arthroplasty. 2021. Vol. 36. No. 5. P. 1484–1489. DOI: 10.1016/j.arth.2020.12.005.
6. Drago L., De Vecchi E., Bortolin M., Zagra L., Romanò C.L., Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections // The Journal of Arthroplasty. 2017. Vol. 32. No. 8. P. 2496-2500. DOI: 10.1016/j.arth.2017.03.005.
7. Benito N., Franco M., Ribera A., Soriano A., Rodriguez-Pardo D., Sorli L., Fresco G., Fernández-Sampedro M., Dolores del Toro M., Guío L., Sánchez-Rivas E., Bahamonde A., Riera M., Esteban J., Baraia-Etxaburu J.M., Martínez-Alvarez J., Jover-Sáenz A., Dueñas C., Ramos A., Sobrino B., Euba G., Morata L., Pigrau C., Coll P., Mur L., Ariza J., Barcenilla F., Pérez-Villar F., Prats-Gispert L., Cisterna R., Ibarra S., López Í., Santamaría J.M., Cabo J., García D., Lora-Tamayo J., Murillo O., Pedrero S., Al-

- varez-Parrondo S., Muedra-Font R., Raya-Fernández C., Rodríguez-Alonso C., Moreno A., Blanco-Martínez-de-Morentin M.A., Cabo-Magadan R., Combalia A., García S, Martínez-Pastor J.C., Tornero E., Merino-Pérez J., Montejo J.M., Alier A., Horcajada J.P., Plasencia V., Puig L., Auñón Á., Blanco A., García-Cañete J., Sandoval E., Fakkas-Fernández M., Garcés-Zarza-lejo C., Fariñas-Alvarez C., Fariñas M.C., Martínez-Martínez L., Salas-Venero C., Cobo J., Ruiz-Carbajosa P., Jordán M., Crusi X., Marinescu C., Montaner F., Ramírez A., Corona P.S., Lung M., Muniain-Ezcurra M.Á., Peñas-Espinar C., Suárez A.I., Álvarez R., Cordero J.-A., López-Pliego M., Palomino J., Puente A. Time trends in the etiology of prosthetic joint infections: a multicenter cohort study // *Clinical Microbiology and Infection*. 2016. Vol. 22. No. 8. P. 732.e1-732.e8. DOI:10.1016/j.cmi.2016.05.004.
8. Tande A.J., Patel R. Prosthetic joint infection // *Clinical microbiology reviews*. 2014. Vol. 27. No. 2. P. 302-345. DOI: 10.1128/cmr.00111-13.
9. Pfang B.G., García-Cañete J., García-Lasheras J., Blanco A., Auñón Á., Parron-Camero R., Macías-Valcayo A., Esteban J. Orthopedic Implant-Associated Infection by Multidrug Resistant Enterobacteriaceae // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. No. 220. P.e220. DOI: 10.3390/jcm8020220.
10. Бабушкина И.В., Бондаренко А.С., Ульянов В.Ю., Чибрикова Ю.А., Адилов Р.Г., Купина Е.С. Этиологическая роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного эндопротезирования коленного сустава // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018. № 14. С. 30–34.
11. Haenle M., Podbielski A., Mittelmeier W., Bader R., Gradinger R., Gollwitzer H. Infections after primary and revision total hip replacement caused by enterobacteria producing extended spectrum β -lactamases (ESBL): A case series // *HIP International*. 2018. Vol. 20. No. 2. P. 248-254. DOI: 10.1177/112070001002000217.
12. Божкова С.А., Краснова М.В., Рукина А.Н., Шабанова В.В. Проблема выбора препаратов для антимикробной терапии инфекции протезированных суставов // *Фарматека*. 2015. № 4s-15. С. 39-45.