

Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции за 2011–2022 гг.: ретроспективное исследование

А.Р. Касимова^{1,2}, О.С. Туфанова¹, Е.М. Гордина¹, А.Н. Гвоздецкий³, К.С. Радаева²,
А.Н. Рукина¹, С.А. Божкова¹, Р.М. Тихилов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. Количество хирургических вмешательств на опорно-двигательном аппарате возрастает с каждым годом. Одновременно с ростом доступности ортопедической помощи увеличивается и количество пациентов с ортопедической инфекцией, этиологическими агентами которой могут быть представители различных таксономических групп. *Staphylococcus aureus* и различные виды коагулазонегативных стафилококков (CoNS), включая *S. epidermidis* и *S. lugdunensis*, в совокупности являются возбудителями в 70% случаев.


Цель исследования — проанализировать динамику спектра ведущих патогенов, выделенных от пациентов отделения гнойной ортопедии, за период с 2011 по 2022 г.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ спектра микроорганизмов, изолированных от пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2022 г. К ведущим возбудителям относили микроорганизмы, доля которых в спектре превышала 3,5%. Из выделенных возбудителей 48,8% были единственными этиологическими агентами, в 51,2% определяли наличие микробных ассоциаций.

Результаты. За 12-летний период идентифицировано 10 327 штаммов различных видов бактерий. Ведущими микроорганизмами, выделенными от пациентов с ортопедической инфекцией, были *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp, *Propionibacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. В динамике выделенных возбудителей за анализируемый период определено несколько трендов: сокращение долей *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и увеличение доли CoNS и *Corynebacterium* spp.

Заключение. Выполненное исследование показало, что в течение 12 лет в спектре возбудителей ортопедической инфекции у пациентов отделения гнойной хирургии нашего Центра основными были грамположительные бактерии, в большинстве представителей рода *Staphylococcus*. При этом регистрировали значимое снижение доли штаммов *S. aureus* и рост частоты выделения различных видов CoNS. Также выявлено значимое снижение количества неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Ключевые слова: ортопедическая инфекция, *Staphylococcus aureus*, спектр возбудителей, перипротезная инфекция, остеомиелит.

 **Для цитирования:** Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции за 2011–2022 гг.: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16720>.

 Касимова Алина Рашидовна; e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Рукопись получена: 03.10.2023. Рукопись одобрена: 26.12.2023. Статья опубликована онлайн: 15.02.2023.

© Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М., 2024



Twelve-Year Dynamics of Leading Pathogens Spectrum Causing Orthopedic Infections from 2011 to 2022: A Retrospective Study

Alina R. Kasimova^{1,2}, Olga S. Tufanova¹, Ekaterina M. Gordina¹, Anton N. Gvozdetsky³, Ksenia S. Radaeva², Anna N. Rukina¹, Svetlana A. Bozhkova¹, Rashid M. Tikhilov¹

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. The number of surgeries on the musculoskeletal system is increasing every year. Along with the increasing access to orthopedic care, the number of patients with orthopedic infection, the etiological agents of which can be from various taxonomic groups, is also increasing. *Staphylococcus aureus* and different types of coagulase-negative staphylococci (CoNS), including *S. epidermidis* and *S. lugdunensis*, together are the causative agents in 70% of cases.

Aim of the study – to analyze the dynamics of the microbial spectrum isolated from patients of the septic surgery department for the period from 2011 to 2022.

Methods. We performed a retrospective analysis of the microbial spectrum isolated from patients who were treated in the septic surgery department from January 1, 2011 to December 31, 2022. The leading pathogens were microorganisms whose share in the spectrum exceeded 3.5%. Of the isolated pathogens, 48.8% were the only etiological agents, and microbial associations were detected in 51.2% of the isolated pathogens.

Results. A total of 10,327 bacteria strains were identified over the 12-year period. The leading microorganisms causing orthopedic infection were *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp. and *Acinetobacter* spp. In the dynamics of isolated pathogens during the analyzed period, several trends were determined: a decrease in the shares of *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and an increase in the shares of CoNS and *Corynebacterium* spp.

Conclusion. During 12 years, in the microbial spectrum of orthopedic infection in patients of the septic surgery department of our Center, Gram-positive bacteria, in the majority representatives of the genus *Staphylococcus*, prevailed. At the same time, a significant decrease in the share of *S. aureus* strains and an increase in the frequency of isolation of various species of CoNS were registered. A significant decrease in the number of non-fermenting Gram-negative bacteria was also revealed.

Keywords: orthopedic infection, *Staphylococcus aureus*, microbial spectrum, periprosthetic infection, osteomyelitis.

Cite as: Kasimova A.R., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetsky A.N., Radaeva K.S., Rukina A.N., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M. Twelve-Year Dynamics of Leading Pathogens Spectrum Causing Orthopedic Infections from 2011 to 2022: A Retrospective Study. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16720>.

✉ Kasimova Alina Rashidovna; e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Submitted: 03.10.2023. Accepted: 26.12.2023. Published Online: 15.02.2023.

© Kasimova A.R., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetsky A.N., Radaeva K.S., Rukina A.N., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., 2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время частота выполнения первичных и ревизионных ортопедических вмешательств растет из-за старения населения и будет продолжать расти в будущем. Инфекционный контроль и адекватная патоген-специфичная терапия особенно важны в ортопедической хирургии из-за обширных операций, рисков, связанных с установкой имплантатов, тяжелых последствий для пациента и системы здравоохранения в случае развития ортопедической инфекции, которая в подавляющем большинстве случаев требует дополнительных хирургических вмешательств.

К ортопедической инфекции относят как процессы, поражающие нативный опорно-двигательный аппарат (остеомиелит, артрит), так и связанные с установкой металлоконструкций. Риск развития инфекционных осложнений увеличивается при имплантации металлоконструкций. По данным литературы, частота имплантат-ассоциированной инфекции составляет от 2,5% после первичного эндопротезирования до 20% после ревизионных операций, при этом уровень летальности от данного осложнения достигает 2,5% [1]. В случае ревизионной операции по поводу уже имеющейся инфекции ее рецидивы развиваются в 25–67% случаев и во многом определяются характером инфекционного возбудителя [2]. В исследовании 2020 г. J. Akindolire с соавторами показали, что инфекционные осложнения при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава увеличивают стоимость лечения в 5 раз в сравнении с первичным неосложненным эндопротезированием [3].

Этиологическими агентами в развитии ортопедической инфекции могут быть представители различных таксономических групп [4]. *Staphylococcus aureus* и различные виды коагулазонегативных стафилококков (CoNS), включая *S. epidermidis* и *S. lugdunensis*, в совокупности являются возбудителями в 70% случаев [5]. Кроме того, их устойчивость к противомикробным препаратам остается значимой проблемой для клиницистов. В свою очередь, *Cutibacterium acnes* является наиболее распространенным биопленкообразующим возбудителем инфекций верхних конечностей, приводящих к остеомиелиту. *C. acnes* выделены в 5% случаев перипротезной инфекции (ППИ) нижних конечностей и более чем в 50% случаев ППИ плеча [6, 7].

Несмотря на то, что ведущими возбудителями инфекционной патологии костей и суставов, в том числе ассоциированных с ортопедическими имплантатами, являются стафилококки, участие в этиологии грамотрицательных патогенов, таких как *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, служит прогностически неблагоприятным при-

знаком [8]. Это связано с крайне низкой эффективностью лечения ортопедической инфекции, вызванной *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, которые, как правило, характеризуются высоким уровнем резистентности к антибиотикам [9]. Наличие разнообразных механизмов невосприимчивости к бета-лактамам и фторхинолонам делает невозможным назначение пролонгированной этиотропной антибактериальной терапии, которая является стандартной для лечения инфекции костей и суставов ввиду отсутствия других пероральных препаратов, активных в отношении грамотрицательных патогенов.

Помимо «классических», наиболее часто регистрируемых возбудителей, в настоящее время с развитием методов бактериологической идентификации спектр этиологических агентов ортопедической инфекции расширяется. Кроме того, по данным различных исследований, в 6–46% случаях ППИ из одного биоматериала пациента выделяют несколько микроорганизмов [10, 11]. Наиболее часто регистрируемым при полимикробной этиологии остеомиелита является *S. aureus*, а коинфицирующие бактерии могут быть как условно-патогенными (оппортунистическими), так и облигатными патогенами. Контаминация с кожных покровов чаще всего происходит различными видами CoNS, в случае попадания из окружающей среды — *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *Enterococcus* spp. и другими [5]. Зачастую полимикробные инфекции связаны с более неблагоприятными исходами и характеризуются повышенной тяжестью заболевания [12], что можно объяснить микробным синергизмом, обеспечивающим устойчивость различных видов бактерий к неблагоприятным факторам — антибиотикам, антисептикам, иммунным клеткам и др.

Цель исследования — проанализировать динамику спектра ведущих патогенов, выделенных от пациентов отделения гнойной ортопедии, за период с 2011 по 2022 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Тип исследования — одноцентровое, наблюдательное, ретроспективное.

Выполнен анализ спектра микроорганизмов, изолированных более чем от 6000 пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (далее — Центра) с 1 января 2011 по 31 декабря 2022 г. К ведущим возбудителям относили микроорганизмы, доля которых в спектре превышала 3,5%.

Микробиологическое исследование биоматериалов выполняли в соответствии с междуна-

родными стандартами (Standards for microbiology investigations — UK SMI). Материалом для исследования служили тканевые и костные биоптаты, синовиальная жидкость, раневое и свищевое отделяемое, гематомы, а также удаленные металлоконструкции. Положительный рост микроорганизмов был получен в 66,9% анализируемых образцов. Идентификацию бактерий до 2021 г. проводили на панелях Microplate (Erba Lachema) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия), с 2021 г. — методом MALDI-TOF-MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass-Spectrometry) с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1. (Bruker Daltonics, Германия), Score $\geq 2,0$. Чувствительность стафилококков к цефокситину изучали в соответствии с требованиями EUCAST (v.1-12) (2011–2022).

Эпидемиологический анализ результатов исследования выполняли с применением программы «Система микробиологического мониторинга 'Микроб-2'» (МедПроект-3, 2002–2020 гг.) и ЛИС «Акросс-Инжири» (2021–2022). Сравнительный анализ изменения спектра возбудителей проводили по двухлетним периодам: 2011–2012, 2013–2014, 2015–2016, 2017–2018, 2019–2020 и 2021–2022 гг.

Статистический анализ

Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц, анализ проводили с помощью программы MS Office Excel, 2007. Для описания данных использовались абсолютные значения (n) и доли (%). Гипотеза тренда для категориальных данных проверялась мультиномиальным тестом Кокрана — Армиджа (Test for Trend with a Multinomial Outcome). Коррекция на множественное тестирование гипотез осуществлена поправкой Холм — Шэффера. Линейный тренд для временного ряда оценивался бутстреп-версией t -теста для временного ряда (Bootstrap-Based Tests for Trends in Hydrological Time Series). Нулевая гипотеза отклонялась при $p < 0,05$. Расчеты выполнены на языке программирования R v4.2.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За изученный 12-летний период идентифицировано 10 327 штаммов различных видов бактерий от 7323 пациентов. Ведущими микроорганизмами, выделенными от пациентов с ортопедической инфекцией, были *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. (табл. 1). Доля данных возбудителей в структуре микробного спектра составила 88,2% ($n = 9108$). В 11,8% случаев идентифицированы микроорганизмы иных

таксономических групп — так называемые редкие возбудители ортопедической инфекции. На момент госпитализации в отделение гнойной хирургии центра хроническое течение инфекционного процесса диагностируется у подавляющего большинства больных, из них порядка 75% являются иногородними, что позволяет экстраполировать полученные результаты на всю популяцию профильных пациентов страны.

Таблица 1

Ведущие возбудители ортопедической инфекции, выделенные с 2011 по 2022 г.

Микроорганизм	n	%
<i>S. aureus</i>	3272	31,33
<i>S. epidermidis</i>	1950	18,67
CoNS, кроме <i>S. epidermidis</i>	605	5,79
<i>Enterococcus</i> spp.	579	5,54
<i>Propionibacterium</i> spp.	515	4,93
<i>P. aeruginosa</i>	499	4,78
<i>Corynebacterium striatum</i>	467	4,47
<i>Streptococcus</i> spp.	435	4,17
<i>Klebsiella</i> spp.	405	3,88
<i>Acinetobacter</i> spp.	381	3,65
Прочие	1219	11,80

Микробиологический спектр возбудителей ортопедической инфекции на протяжении анализируемого периода оставался стабильным. Среди всех выделенных патогенов 77,5% составили грамположительные бактерии, 21,6% — грамотрицательные. Доля строгих анаэробных бактерий — 5%.

Из 10 327 выделенных штаммов 48,8% ($n = 5043$) были единственными этиологическими агентами, в 51,2% случаев ($n = 5284$) определяли наличие микробных ассоциаций. Доля ассоциаций из двух штаммов различных видов бактерий составила 32,7% ($n = 3376$), трех — 13,4% ($n = 1388$), четырех — 5,0% ($n = 520$).

По данным научных публикаций, эти значения сильно варьируют. Так, S. Sebastian с соавторами показали, что только 8,3% из 106 случаев ППИ были вызваны несколькими патогенами [13]. В одноцентровом исследовании китайских авторов за 5 лет наблюдения одновременное выделение двух и более микроорганизмов разных видов отмечали в 28,3% случаев [14]. В других исследованиях с различным предшествующим лечением сообщается о 34% [15] и 46,6% [11] случаев полимикробной этиологии в структуре ортопедической

инфекции. В целом отмечена тенденция к увеличению частоты регистрации полимикробной инфекции в наблюдательных исследованиях. Это может быть связано как с истинным увеличением количества полимикробных ассоциаций, так и с меняющимися методами идентификации микроорганизмов за счет внедрения современного оборудования в диагностические лаборатории и разработки новых прогрессивных методов диагностики. Также большинство исследователей отмечает прямую зависимость между количеством предшествующих хирургических вмешательств и риском развития полимикробной инфекции [14, 15].

В динамике выделенных возбудителей за анализируемый период определено несколько трендов: сокращение долей *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и увеличение CoNS и *Corynebacterium* spp. (табл. 2).

Основные выявленные тренды совпадают с общемировыми данными. Так, в большинстве научных исследований, анализирующих спектр возбудителей ортопедической инфекции, ведущее место занимают грамположительные бактерии, доля которых варьирует от 65 до 77% [14, 15, 16]. Однако есть и работы, показывающие ведущую роль грамотрицательных бактерий. Так, S. Sebastian с соавторами отмечают, что, вопреки существующему мнению о преобладании грамположительных патогенов в этиологии имплантат-ассоциированной инфекции, в своем центре они чаще всего выделяли грамотрицательные бактерии (в 61% случаев) [13].

Межрегиональные отличия в структуре ведущих возбудителей могут быть обусловлены различными клиническими подходами к диагностике ортопедической инфекции, техническими возможностями местных диагностических центров, используемыми методами идентификации возбудителя и спектром циркулирующих в регионе микроорганизмов.

Кроме того, существенную роль играют длительные сроки от момента манифестации инфекционного процесса до поступления профильных пациентов в стационар для комплексного лечения, попытки консервативного лечения антибиотиками без выполнения хирургической санации очага инфекции.

В нашем Центре на протяжении 12 лет наблюдения на первом месте по частоте выделения оставался *S. aureus*, однако в общем спектре отмечали стабильное снижение его доли с 41,1% до 29,4% на протяжении 10 лет наблюдений (до 2020 г. включительно), в том числе метициллин-резистентных штаммов. В 2021–2022 гг. снова регистрировали рост *S. aureus* до 33,6%. Общий тренд за 12 лет наблюдения можно характеризовать как снижение (см. табл. 2).

Ведущее значение *S. aureus* как возбудителя ортопедической инфекции показано и в других исследованиях различных медицинских центров. Ретроспективный анализ спектра возбудителей ППИ, выполненный в Центре медицинской помощи в Германии с 2012 по 2016 г., показал, что от пациентов с ППИ в 26,6% изолировали *S. aureus* [17]. По данным S. Sebastian с соавторами, *S. aureus* также был ведущим возбудителем ортопедической инфекции (19,5%), несмотря на преобладание доли грамотрицательных патогенов в спектре [13].

На фоне снижения общей частоты выделения *S. aureus* отмечали изменение структуры его чувствительности к метициллину. При сравнении частоты выделения метициллин-чувствительных (MSSA) и метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) регистрировали значимое сокращение доли MRSA (с 22 до 15%) и увеличение доли MSSA (с 78 до 85%) ($p = 0,01$) (рис. 1). В течение всего периода наблюдения соотношение MSSA/MRSA варьировало от 3,49 до 5,72.

Таблица 2

Основные тренды в спектре возбудителей ортопедической инфекции с 2011 по 2022 г.

Микроорганизм	2011–2012 (n = 1074)	2013–2014 (n = 1556)	2015–2016 (n = 1420)	2017–2018 (n = 1398)	2019–2020 (n = 1365)	2021–2022 (n = 3514)	Тренд	<i>p</i>
<i>S. aureus</i>	41,1%	32,1%	27,4%	28,9%	29,4%	33,6%	Снижение	0,066
Отношение MSSA/MRSA	3,49	3,41	3,89	5,16	4,35	5,72	Увеличение	0,010
<i>Enterococcus</i> spp.	8,2%	5,9%	6,6%	6,8%	5,9%	4,5%	Снижение	0,002
CoNS (кроме <i>S. epidermidis</i>)	2,2%	4,1%	5,5%	3,5%	4,2%	12,1%	Увеличение	0,001
<i>P. aeruginosa</i>	5,2%	6,2%	4,9%	4,2%	5,2%	3,8%	Снижение	0,040
<i>Corynebacterium</i> spp.	3,9%	4,0%	4,5%	4,0%	5,5%	5,0%	Увеличение	0,275
<i>Acinetobacter</i> spp.	5,8%	3,3%	3,6%	3,5%	4,0%	2,8%	Снижение	0,033

Жирным шрифтом выделены статистически значимые значения.

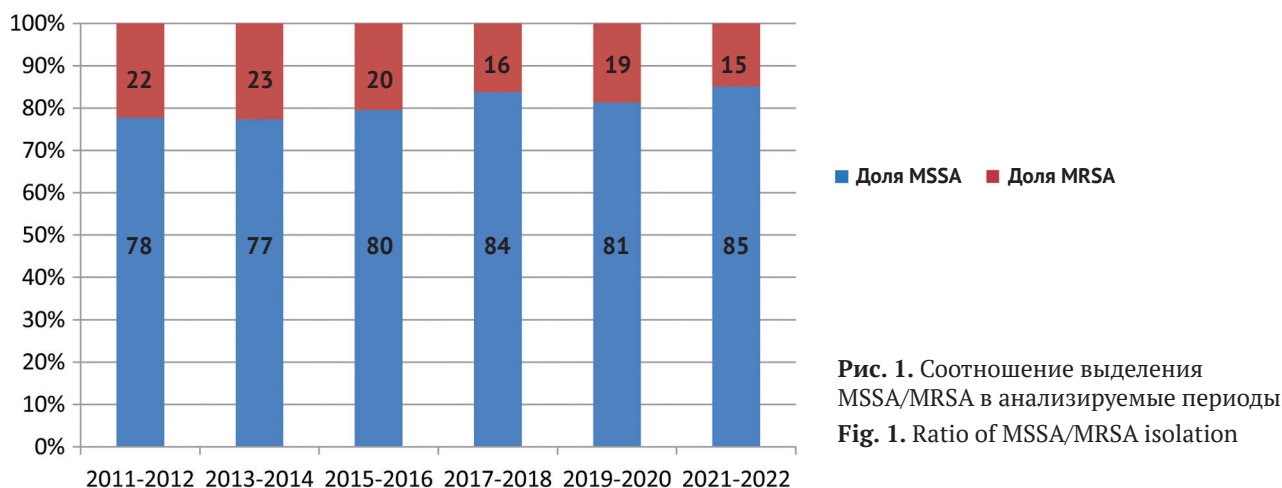


Рис. 1. Соотношение выделения MSSA/MRSA в анализируемые периоды
Fig. 1. Ratio of MSSA/MRSA isolation

Судить о том, является ли такое сокращение доли метициллин-резистентных штаммов в структуре золотистого стафилококка общемировым трендом, сложно. Известно, что существуют территориальные отличия чувствительности *S. aureus*. Например, обобщающий 12 исследований обзор демонстрирует, что распространенность MRSA в Нигерии увеличилась с 18,3% в 2009 г. до 42,3% в 2013 г. При этом даже в рамках одной страны были выделены различные тренды: наблюдали снижение распространенности MRSA на Северо-Востоке (с 12,5 до 8,0%) и увеличение на Юго-Западе (с 20,2 до 47,4%) в период с 2006 по 2010 г. [18]. Аналогичные данные об увеличении количества пациентов с MRSA-инфекциями приводят исследователи из Судана и Непала [19, 20].

Несмотря на то, что CoNS менее вирулентны, чем *S. aureus*, количество секвенированных видов CoNS постоянно увеличивается, а вместе с тем и количество факторов вирулентности, выявленных у этих культур. Кроме того, наличие генов антибиотикорезистентности у CoNS приводит к сложностям лечения вызванных ими инфекций по общепринятым терапевтическим стратегиям [21]. В настоящее время различные виды CoNS (особенно *S. epidermidis*,

S. haemolyticus, *S. lugdunensis*) приобретают все большее значение в этиологии инфекции у пациентов после установки различных конструкций [21]. В исследовании Т. Винклера с соавторами лидирующими возбудителями при ППИ были именно коагулазонегативные стафилококки (30–43%), затем *Staphylococcus aureus* (12–23%) [22].

Частота выделения различных видов CoNS на протяжении анализируемого периода в нашем исследовании имела волнообразную динамику. В общей структуре CoNS преобладали метициллин-резистентные *S. epidermidis* (10,6–13,1%), на втором месте были метициллин-чувствительные *S. epidermidis* (6,8–8,3%), другие виды CoNS составляли от 2,2 до 5,4% и часто не идентифицировались до вида в связи со сложностью биохимической дифференцировки. Доля *S. epidermidis* среди всех возбудителей оставалась стабильной на протяжении всего анализируемого периода ($p > 0,999$). Соотношение MSSE/MRSE демонстрировало снижение на протяжении 10 лет наблюдения (2011–2020), что свидетельствует о преобладании метициллин-резистентных штаммов. Общая доля *S. epidermidis* сокращалась за счет метициллин-резистентных штаммов (рис. 2).

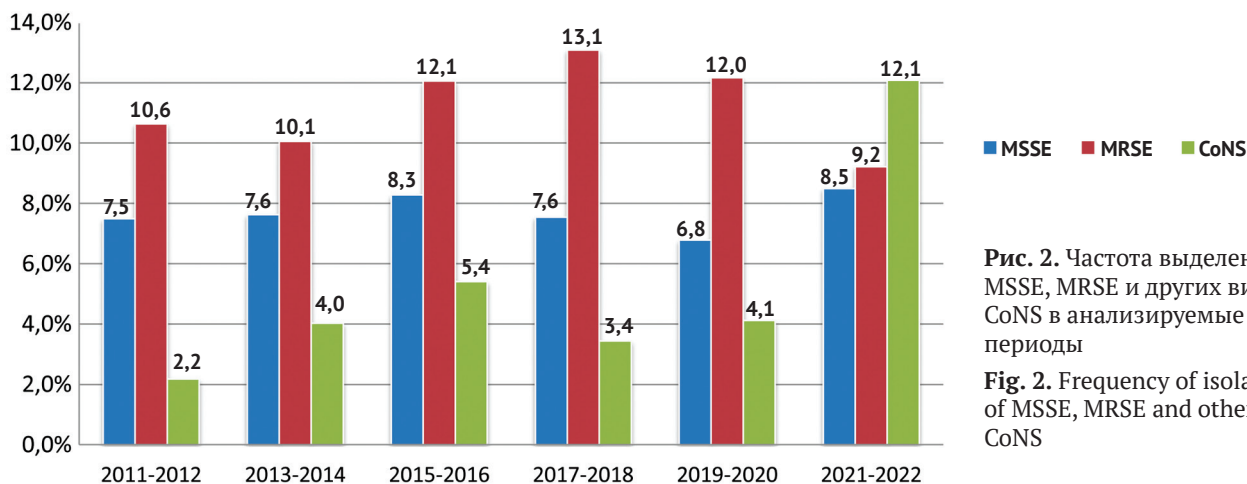


Рис. 2. Частота выделения MSSE, MRSE и других видов CoNS в анализируемые периоды

Fig. 2. Frequency of isolation of MSSE, MRSE and other CoNS

Обращает на себя внимание расширение видовой структуры CoNS, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией в 2021–2022 гг. Внедрение в практику нового метода идентификации микроорганизмов MALDI-TOF-MS позволило выполнять микробиологическую диагностику ортопедической инфекции с большими точностью и скоростью, вследствие чего штаммы, которые ранее регистрировали как *S. epidermidis*, были отнесены и к другим видам CoNS (*S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*, *S. pettenkoferi*, *S. piscifermentans* и др.). Доля MRSE в общей структуре снизилась до 9,2%, а доля других видов CoNS резко возросла до 12,1% ($p < 0,001$). В 2021–2022 гг. также отмечено незначительное уменьшение частоты выделения *S. epidermidis*.

Неоднородная генетическая структура CoNS была подтверждена в исследованиях, показывающих, что фенотипически идентичные изоляты могут быть идентифицированы как разные виды [23]. Для понимания клинической значимости этих результатов необходимы более масштабные систематические исследования. Превалирование метициллин-резистентных штаммов над метициллин-чувствительными CoNS на протяжении многих лет также является общим явлением [24, 25]. По нашим данным, до 2020 г. увеличивалась доля метициллин-резистентных штаммов, а с 2021 г. отмечается нарастание доли MSSE (см. рис. 2).

Доля прочих грамположительных бактерий в общей структуре возбудителей составила 19,1%. Динамика выделения *Streptococcus* spp. не имела линейного тренда ($p > 0,999$) на протяжении 12-летнего наблюдения. До 2018 г. определяли увеличение доли с 2,0 до 5,5% с последующим выраженным снижением до 3,68%. В динамике других грамположительных возбудителей отмечали уменьшение доли *Enterococcus* spp. с 8,2% до 4,5% ($p = 0,002$) и тенденцию к увеличению доли *Corynebacterium* spp. с 3,9% до 5,0% ($p = 0,275$).

К ведущим возбудителям из рода *Enterococcus* относили только *E. faecalis*. С 2011 по 2016 г. определяли уменьшение количества *E. faecalis*, а начиная с 2017 г. регистрировали обратную тенденцию.

Сравнивая полученные нами результаты с данными других исследований, посвященных изменению тенденций в этиологии ортопедической инфекции, можно утверждать, что общим трендом на протяжении последних 20 лет является снижение частоты выделения грамположительных возбудителей. В испанском исследовании, основанном на 10-летнем наблюдении (с 2003 по 2012 г.) в 19 центрах, отмечено, что различные виды стафилококков продолжают быть наиболее распространенной причиной инфекции (65,2%). Однако показана значимая линейная тенденция к росту регистрации грамотрицательных патогенов, главным образом за счет увеличения выделения за последние 2 года исследования (25% в 2003–2004 гг., 33,3% в 2011–2012 гг.; $p = 0,024$ для тренда). При этом ни один конкретный вид не внес непропорционально значимого вклада в общее увеличение доли [26].

В нашем Центре спектр ведущих грамотрицательных патогенов с 2011 по 2020 г. практически не менялся и варьировал от 11,9 до 13,5% от общего количества идентифицированных бактерий, однако в 2021–2022 гг. отмечали снижение частоты выделения грамотрицательных культур до 9,9%. Из них ведущими возбудителями ортопедической инфекции были *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. (рис. 3).

За 12-летний период наблюдения регистрировали статистически значимое снижение частоты выделения *P. aeruginosa* с 5,23 до 3,76% ($p = 0,040$), при этом в 2013–2014 гг. и 2019–2020 гг. фиксировали увеличение количества представителей данного вида. Максимальное количество *Acinetobacter* spp. идентифицировали в период 2011–2012 гг. (5,84%),

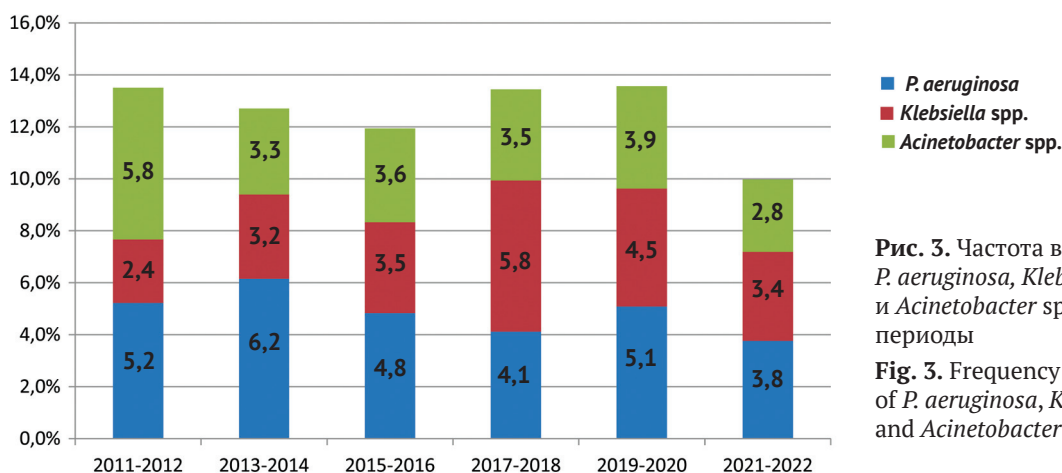


Рис. 3. Частота выделения *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. в анализируемые периоды

Fig. 3. Frequency of isolation of *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. and *Acinetobacter* spp.

а в дальнейшем наблюдали значимое уменьшение доли *Acinetobacter* spp. до 2,79% в 2021–2022 гг. ($p = 0,033$). Динамика выделения *Klebsiella* spp. в структуре возбудителей ортопедической инфекции описана двумя линейными трендами. Так, с 2011 по 2018 г. определяли стабильный прирост частоты выделения бактерий данного рода ($p < 0,01$), а начиная с 2019 г. тренд сменился на снижение. При этом при сквозном анализе тренда за 12 лет наблюдения значимых изменений не было ($p > 0,99$).

Ограничения исследования

При анализе мы не делали различий между локализацией инфекционного процесса (суставы, мягкие ткани), типом инфекции, клиническим диагнозом, видом проведенного лечения и этиологической значимостью выделенного возбудителя, что может служить ограничением данного исследования.

Перспективы

В связи с невозможностью представить в рамках одной статьи все данные локального мониторинга за 12 лет анализу динамики антибиотикочувствительности ведущих возбудителей ортопедической инфекции и рекомендациям по выбору антимикробных препаратов будут посвящены наши дальнейшие публикации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заявленный вклад авторов

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Возможный конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Samelis P., Papagrigorakis E., Sameli E., Mavrogenis A., Savvidou O., Koulouvaris P. Current concepts on the application, pharmacokinetics and complications of antibiotic-loaded cement spacers in the treatment of prosthetic joint infections. *Cureus*. 2022;14(1):e20968. doi: 10.7759/cureus.20968.
2. SIRIS Report 2019. Annual Report of the Swiss National Joint Registry, Hip and Knee, 2012–2018. November 2019. doi: 10.13140/RG.2.2.15632.56323.
3. Akindolire J., Morcos M.W., Marsh J.D., Howard J.L., Lanting B.A., Vasarhelyi E.M. The economic impact of periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Can J Surg*. 2020;63(1):E52–E56. doi: 10.1503/cjs.004219.
4. Drago L., De Vecchi E., Bortolin M., Zagra L., Romanò C., Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. *J Arthroplasty*. 2017;32(8):2496–2500. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.005.
5. Masters E.A., Ricciardi B.F., Bentley K.L.M., Moriarty T.F., Schwarz E.M., Muthukrishnan G. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(7):385–400. doi: 10.1038/s41579-022-00686-0.
6. Kheir M.M., Tan T.L., Ackerman C.T., Modi R., Foltz C., Parvizi J. Culturing Periprosthetic Joint Infection: Number of Samples, Growth Duration, and Organisms. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3531–3536.e1. doi: 10.1016/j.arth.2018.06.018.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование показало, что в течение 12 лет в спектре основных возбудителей ортопедической инфекции у пациентов отделения гнойной хирургии нашего Центра преобладали грамположительные бактерии, в большинстве относящиеся к роду *Staphylococcus*. При этом регистрировали значимое снижение доли штаммов *S. aureus* и рост частоты выделения различных видов CoNS. Также выявлено значимое снижение количества неферментирующих грамотрицательных бактерий. Однако, несмотря на то, что авторы ряда опубликованных работ отмечают увеличение доли грамотрицательных возбудителей в ортопедии, в нашем исследовании отмечено некоторое снижение регистрации данных патогенов.

В настоящее время выявление этиологического агента остается приоритетным шагом в лечении пациентов с инфекцией опорно-двигательного аппарата. Выбор не только лекарственных средств для этиотропной антимикробной терапии, но и тактики хирургического лечения часто требует установленного микробиологического диагноза с определением чувствительности к антибиотикам бактерий.

DISCLAIMERS

Author contribution

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. Not required.

7. Akgün D., Maziak N., Plachel F., Siegert P., Minkus M., Thiele K. et al. The role of implant sonication in the diagnosis of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020;29(6):e222-e228. doi: 10.1016/j.jse.2019.10.011.
8. Гордина Е.М., Божкова С.А. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. *РМЖ.* 2021;29(8):29-32. Gordina E.M., Bozhkova S.A. Bacterial biofilms in orthopedics: the problem and possible prospects for prevention. *RMJ.* 2021;29(8):29-32. (In Russian).
9. 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. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31. Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V. 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 Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
10. Zeller V., Kerroumi Y., Meyssonier V., Heym B., Metten M.A., Desplaces N. et al. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infective microbiological patterns in a large cohort. *J Infect.* 2018;76(4):328-334. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.016.
11. Wimmer M., Friedrich M., Randau T., Ploeger M., Schmolders J., Strauss A. et al. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up two years. *Int Orthop.* 2016;40(7):1367-1373. doi: 10.1007/s00264-015-2871-y.
12. Issa K., Pourtaheri S., Stewart T., Faloon M., Sahai N., Mease S. et al. Clinical differences between monomicrobial and polymicrobial vertebral osteomyelitis. *Orthopedics.* 2017;40(2):e370-e373. doi: 10.3928/01477447-20161108-05.
13. Sebastian S., Malhotra R., Sreenivas V., Kapil A., Chaudhry R., Dhawan B. A Clinico-microbiological study of prosthetic joint infections in an Indian tertiary care hospital: role of universal 16s rRNA gene polymerase chain reaction and sequencing in diagnosis. *Indian J Orthop.* 2019;53(5):646-654. doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_551_18.
14. Li H., Fu J., Niu E., Chai W., Xu C., Hao L. et al. The risk factors of polymicrobial periprosthetic joint infection: a single-center retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22:780. doi: 10.1186/s12891-021-04664-0.
15. Valenzuela M., Averkamp B., Odum S., Rowe T., Fehring T.K. Polymicrobial colonization of prosthetic joint infections treated with open wound management. *J Arthroplasty.* 2022;37(7S):S653-S656. doi: 10.1016/j.arth.2022.03.016.
16. Fröschen F.S., Randau T.M., Franz A., Molitor E., Hoerauf A., Hischebeth G.T.R. Microbiological Trends and Antibiotic Susceptibility Patterns in Patients with Periprosthetic Joint Infection of the Hip or Knee over 6 Years. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(9):1244. doi: 10.3390/antibiotics11091244.
17. Ull C., Yilmaz E., Baecker H., Schildhauer T.A., Waydhas C., Hamsen U. Microbial findings and the role of difficult-to-treat pathogens in patients with periprosthetic infection admitted to the intensive care unit. *Orthop Rev (Pavia).* 2020;12(3):8867. doi: 10.4081/or.2020.8867.
18. Abubakar U., Sulaiman S.A.S. Prevalence, trend and antimicrobial susceptibility of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus in Nigeria: a systematic review. *J Infect Public Health.* 2018;11(6):763-770. doi: 10.1016/j.jiph.2018.05.013.
19. Hamdan E.M., Hassan A.A., Amin S.A., Ahmed H.A., Ataelmanan A.E., Elmakki M.A. et al. Increasing Prevalence of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus among Hospital and Community acquired Infections in Khartoum State, Sudan. *Infect Disord Drug Targets.* 2022. doi: 10.2174/1871526523666221201101411.
20. Arjyal C., Kc J., Neupane S. Prevalence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Shrines. *Int J Microbiol.* 2020;2020:7981648. doi: 10.1155/2020/7981648.
21. França A., Gaio V., Lopes N., Melo L.D.R. Virulence Factors in Coagulase-Negative Staphylococci. *Pathogens.* 2021;10(2):170. doi: 10.3390/pathogens10020170.
22. Винклер Т., Трампуз А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2016;22(1):33-45. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45. Winkler T., Trampuz A., Renz N., Perka C., Bozhkova S. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2016;22(1):33-45. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
23. Widerström M., Stegger M., Johansson A., Gurram B.K., Larsen A.R., Wallinder L. et al. Heterogeneity of Staphylococcus epidermidis in prosthetic joint infections: time to reevaluate microbiological criteria? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(1):87-97. doi: 10.1007/s10096-021-04352-w.
24. Hischebeth G.T., Randau T.M., Ploeger M.M., Friedrich M.J., Kaup E., Jacobs C. et al. Staphylococcus aureus versus Staphylococcus epidermidis in periprosthetic joint infection-Outcome analysis of methicillin-resistant versus methicillin-susceptible strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(2):125-130. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.012.
25. Rabaud C., Mauuary G. Infection and/or colonization by methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE). *Pathol Biol (Paris).* 2001;49(10):812-814. doi: 10.1016/s0369-8114(01)00221-8.
26. Benito N., Franco M., Ribera A., Soriano A., Rodriguez-Pardo D., Sorlí L. et al. Group for the Study of Prosthetic Joint Infections. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):732.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.004.

Сведения об авторах

✉ *Касимова Алина Рашидовна* — канд. мед. наук
Адрес: Россия, 195427, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Байкова, д. 8
<https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Туфанова Ольга Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>
e-mail: katieva@mail.ru

Гордина Екатерина Михайловна — канд. мед. наук
<http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>
e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Гвоздецкий Антон Николаевич — канд. мед. наук
<http://orcid.org/0000-0001-8045-1220>
e-mail: Gvozdetskiy_AN@hotmail.com

Радаева Ксения Сергеевна
<http://orcid.org/0000-0003-2121-094X>
e-mail: xenrada@gmail.com

Рукина Анна Николаевна
<https://orcid.org/0000-0003-3307-4674>
e-mail: anrukina@win.rniito.ru

Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук
<http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Тихилов Рашид Муртузалиевич — чл.-корр. РАН,
д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>
e-mail: rtikhilov@gmail.com

Authors' information

✉ *Alina R. Kasimova* — Cand. Sci. (Med.)
Address: 8, Akademika Baykova st., St. Petersburg,
195427, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Olga S. Tufanova
<https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>
e-mail: katieva@mail.ru

Ekaterina M. Gordina — Cand. Sci. (Med.)
<http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>
e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Anton N. Gvozdetsky — Cand. Sci. (Med.)
<http://orcid.org/0000-0001-8045-1220>
e-mail: Gvozdetskiy_AN@hotmail.com

Kseniia S. Radaeva
<http://orcid.org/0000-0003-2121-094X>
e-mail: xenrada@gmail.com

Anna N. Rukina
<https://orcid.org/0000-0003-3307-4674>
e-mail: anrukina@win.rniito.ru

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.)
<https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Rashid M. Tikhilov — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>
e-mail: rtikhilov@gmail.com