

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ СТАФИЛОКОККОВОЙ ПАРАИМПЛАНТНОЙ ИНФЕКЦИИ

FEATURES OF THE COURSE OF THE WOUND PROCESS AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN ACUTE STAPHYLOCOCCAL PARAIMPLANT INFECTION

**N. Barkhatova
M. Peshikova
A. Kiselev
E. Barkhatova**

Summary. The article presents the results of a comparison of acute para-implant mono-infection caused by *Staphylococcus aureus* and epidermal *Staphylococcus aureus* after metal osteosynthesis of bone fractures. The choice of research direction was due to the high incidence of staphylococci in wound complications and their ability to form biofilms on implants, creating conditions for the formation of a chronic focus of infection. In the course of a comparative analysis of data from 97 clinical cases of acute para-implant infection, the frequency of occurrence of a systemic inflammatory response and its markers (C-reactive protein, lactoferrin) were evaluated. We studied the features and dynamics of local symptoms of inflammation, immune response and morphological manifestations of the change in the phases of the wound process. We assessed the change in the microbial landscape of wounds, antibacterial resistance, studied the timing and completeness of the elimination of pathogens. According to the results of data analysis, acute purulent complications caused by *Staphylococcus aureus* had a more pronounced systemic response and local symptoms of phlegmonous inflammation, while during treatment, complete elimination of the pathogen was achieved in 31.7% of patients, and in 50% of cases, the addition of epidermal staphylococcus aureus or complete replacement of the original strain by this flora. Para-implant mono-infections of epidermal staphylococcus were distinguished by rapid relief of local symptoms of inflammation with a tendency for the pathogen to remain in the implant area in 86.5% of cases, which increased the risk of developing a chronic focus of infection and required the selection of individual treatment tactics.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, para-implant infection, osteosynthesis.

Бархатова Наталья Анатольевна

Д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России

barhatova.2020@mail.ru

Пешикова Маргарита Валентиновна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России

peshikova@mail.ru

Киселёв Антон Сергеевич

Врач травматолог-ортопед, ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск»

kiselevtrauma@gmail.com

Бархатова Екатерина Игоревна

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

barhatova_katya_75@mail.ru

Аннотация. В статье приведены результаты сравнения острой параимплантной моноинфекции, вызванной золотистым и эпидермальным стафилококком после металлостеосинтеза переломов костей. Выбор направления исследования был обусловлен высокой частотой встречаемости стафилококков при раневых осложнениях и их способностью к формированию биоплёнок на имплантах, создающих условия для формирования хронического очага инфекции.

В ходе сравнительного анализа данных 97 клинических случаев острой параимплантной инфекции оценивали частоту встречаемости системного воспалительного ответа и его маркёров (С-реактивный белок, лактоферрин). Изучали особенности и динамику локальных симптомов воспаления, ответной иммунной реакции и морфологические проявления смены фаз раневого процесса. Оценивали изменение микробного пейзажа ран, антибактериальную резистентность, изучали сроки и полноту элиминации возбудителей.

По результатам анализа данных острые гнойные осложнения, вызванные золотистым стафилококком, имели более выраженный системный ответ и локальные симптомы флегмонозного воспаления, при этом на фоне лечения полная элиминация патогена была достигнута у 31,7% больных, а в 50% случаев отмечали присоединение эпидермального стафилококка или полное замещение данной флорой исходного штамма. Параимплантные моноинфекции эпидермального стафилококка отличались быстрым купированием местных симптомов воспаления с тенденцией к сохранению в 86,5% случаях возбудителя в зоне импланта, что повышало риск формирования хронического очага инфекции и требовало подбора индивидуальной лечебной тактики.

Ключевые слова: золотистый стафилококк, эпидермальное стафилококк, параимплантная инфекция, металлостеосинтез.

Совершенствование методов лечения травматических повреждений костно-суставной системы в последние десятилетия привело к широкому внедрению хирургических методов лечения переломов костей и первичному протезированию суставов [3, 8, 11]. Наряду с положительными эффектами металлостеосинтеза в стабилизации зоны перелома кости, ранней активизации больных, улучшения их двигательной функциональной способности, к сожалению, данный подход к лечению привёл к росту числа гнойных осложнений как при открытых так и при закрытых травмах, что существенно ухудшает прогноз заболевания и повышает риск развития посттравматического остеомиелита и нарушений регенерации костной ткани [2, 4, 13].

Развитие инфекционных осложнений после металлостеосинтеза чаще всего наблюдается в остром послеоперационном периоде, составляя до 56–64% случаев. Более позднее развитие гнойных осложнений не всегда связано с инфицированием области перелома и установленного импланта во время операции и лечения больного, в ряде случаев для развития данного осложнения играет роль гематогенное распространение инфекции из хронических или острых очагов в более отдалённом периоде [3, 11].

Среди возбудителей острой параимплантной инфекции после металлостеосинтеза костей ведущее место занимает грамположительная флора, которая составляет 57–73%. При этом частота встречаемости золотистого стафилококка достигает 68–80%, а на долю эпидермального стафилококка приходится до 38–47% случаев [2, 3, 6]. Грамотрицательная микрофлора реже становится причиной острых гнойных осложнений, при этом данные возбудители склонны к формированию ассоциаций с грамположительными бактериями, что не только осложняет течение раневого процесса за счёт частого формирования вторичных некрозов, но и создаёт трудности диагностики и лечения [1, 7, 12, 14].

Особое внимание клиницисты и специалисты по микробиологической диагностике отводят идентификации штаммов возбудителей параимплантных осложнений, способных к плёнкообразованию, так как существование бактерий в такой форме микроколонии изменяет не только патогенные свойства бактерий и их резистентность к антибиотикам, но и ответную воспалительную реакцию организма, что нередко ведёт к замедлению элиминации патогена, развитию хронического очага инфекции и нарушениям регенерации кости в зоне перелома [3, 9, 12, 15]. Преобладание стафилококков в спектре грамположительных возбудителей послеоперационных осложнений, а также их

способность к быстрому формированию биоплёнок на поверхности шовных средств и имплантируемых материалов определяет клиническую значимость ранней диагностики данного вида инфекции для улучшения результатов лечения больных.

Цель исследования

Определить особенности течения раневого процесса и системной воспалительной реакции организма при стафилококковой параимплантной моноинфекции после металлостеосинтеза переломов костей.

Материалы и методы исследования

Проведён анализ 97 клинических случаев острых гнойных параимплантных осложнений стафилококковой этиологии после металлостеосинтеза переломов костей конечностей. В зависимости от вида моноинфекции возбудителя все больные были разделены на 2 группы сравнения. Первую группу составили 60 пациентов (62%) с острой параимплантной моноинфекцией золотистого стафилококка (MISt.a). Во вторую группу были включены 37 больных (38%) с моноинфекцией эпидермального стафилококка (MISt.e). Основным критерием включения больных в исследовательскую группу было сохранение исходной моноинфекции не менее 7 суток после хирургической санации гнойного очага. Смена возбудителя в более ранние сроки или формирование микробных ассоциаций в ране являлись критерием исключения больных из группы сравнения. Для идентификации возбудителя использовали повторные бактериологические посевы раневого отделяемого и фрагментов тканей, которые производили при хирургической санации острого очага (1 сутки), с последующим повторением исследований через 3–4 суток до купирования клинической картины воспаления (не менее 2–3 раз). При количественных бактериологических исследованиях оценивали динамику числа колонии образующих единиц (КОЕ) патогена на этапах лечения. Также определяли чувствительность микрофлоры к антибиотикам. Для объективизации течения раневого процесса и местных иммунно-воспалительных реакций выполняли цитологические исследования ран по методу М.В. Камаева, с определением фазы раневого процесса, активности фагоцитоза (АФ) и фагоцитарного индекса (ФИ) [5]. Для объективной оценки системных воспалительных реакций исследовали динамику уровня С-реактивного белка (СРБ) и лактоферрина (ЛТФ) крови в 1 сутки после санации гнойного очага и в последующем каждые 48–72 часа до нормализации показателя. Статистический анализ данных производили с расчётом критерия Крускаля-Уоллиса и хи-квадрата с уровнем значимости различий менее 5%.

Таблица 1. Варианты острой параимплантной стафилококковой инфекции

Варианты инфекции и осложнения	Группы сравнения			
	МИSt.a (n=60)		МИSt.e (n=37)	
	абс.	%	абс.	%
1. Гнойные инфекции:	50	83,3%*	36	96,3%
- отграниченные	12	20%*	22	59,3%
- распространённые	38	63,3%*	14	37,8%
2. Некротические инфекции	10	16,7%*	1	2,7%
- отграниченные	-	-	1	2,7%
- распространённые	10	16,7%	-	-
Осложнения:	13	21,7%	1	2,7%
- вторичные некрозы	8	13,3%	-	-
- прогресс. флегмоны	5	8,3%	1	2,7%

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверное отличие показателей в группах.

Таблица 2. Варианты и сроки купирования системной воспалительной реакции при острой параимплантной инфекции

Форма инфекции, вариант системной воспалительной реакции	Группы сравнения			
	МИSt.a (n=60)		МИSt.e (n=37)	
	абс.	%	абс.	%
Локальная форма	10	16,7%	34	91,9%*
Генерализованная форма	50	83,3%	3	8,1%*
1) синдром КСВР (<72ч)	13	21,7%*	3	8,1%
- сроки купирования	2,6±0,5 сут.		2,3±0,4 сут.	
2) синдром ДСВР (>72ч)	37	61,7%	-	-
- сроки купирования	6,1±0,4 сут.		-	

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверное отличие показателей в группах.

Таблица 3. Показатели активности гуморального иммунитета при острой параимплантной инфекции

Маркёры	Группы сравнения	
	МИSt.a (n=60)	ПИИSt.e (n=37)
С-реактивный белок (мг/л)	32,4±0,7*	9,8±0,4
- сроки нормализации (сут.)	8,8±0,4*	3,5±0,3
Лактоферрин (нг/мл)	1949,3±43*	772,6±31
- сроки нормализации (сут.)	5,6±0,4*	1,9±0,5

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверное отличие показателей в группах.

Результаты исследования

При первичном сравнении в группе моноинфекции золотистого стафилококка преобладали женщины, составляя 61% (МИSt.a), а в группе моноинфекции эпидермального стафилококка несколько преобладала доля мужчин, достигая 54% (МИSt.e) ($p < 0,05$). Средний возраст больных в группах также имел достоверное отличие, составляя 54,7±0,7 (МИSt.a) и 31,2±0,4 (МИSt.e) года ($p < 0,05$). Доля пациентов с сопутствующей сома-

тической патологией составила от 14% (МИSt.e) до 54% (МИSt.a) и во многом зависела от возрастной структуры пациентов обеих групп ($p < 0,05$). Сахарный диабет 2 типа был отмечен у 11,7% (МИSt.a) и 5,4% (МИSt.e) ($p < 0,05$).

Сроки развития острого гнойного воспаления в области послеоперационных ран после металлостеосинтеза по поводу переломов костей наблюдали на 5,1±0,3 (МИSt.a) и 9,2±0,5 (МИSt.e) сутки ($p < 0,05$).

При этом у 80% больных с раневой моноинфекцией золотистого стафилококка отмечали клинические симптомы паравульнарной гнойно-некротической флегмоны, а в 62% случаев осложнений, вызванных моноинфекцией эпидермальным стафилококком имел место отграниченный характер гнойно-некротического воспаления паравульнарных тканей ($p < 0,05$). В ходе лечения после первичной хирургической санации очага воспаления течение раневого процесса осложнилось формированием вторичных некрозов в области раны или прогрессированием флегмоны паравульнарных тканей в 21,7% (MIST.a) и 2,7% (MIST.e) ($p < 0,05$).

Местные симптомы острой параимплантной стафилококковой инфекции в 54,6% случаев сопровождал синдром системного воспалительного ответа, что соответствовало генерализованной форме инфекции. При анализе данных локальная форма инфекции была характерна для 91,9% случаев моноинфекции эпидермального стафилококка и 16,7% больных с параимплантной моноинфекцией золотистого стафилококка ($p < 0,05$) (табл. 1).

У остальных больных обеих групп наблюдали синдром системного ответа, который в зависимости от продолжительности сохранения более или менее 72 часов от момента хирургической санации очага инфекции клинически разделяли на 2 варианта — синдром компенсированной (СКСВР < 72 ч) и декомпенсированной (СДСВР > 72 ч) системной воспалительной реакции. Синдром КСВР (< 72 ч) отмечали у 21,7% (MIST.a) и 8,1% (MIST.e) больных обеих групп, который сохранялся от $2,3 \pm 0,4$ (MIST.e) до $2,6 \pm 0,5$ (MIST.a) ($p < 0,05$). При этом у 61,7% больных с моноинфекцией золотистого стафилококка системный воспалительный ответ сохранялся до $6,1 \pm 0,4$ суток, а при моноинфекции эпидермального стафилококка таких проявлений послеоперационного гнойного осложнения не наблюдали (табл. 2).

При оценке динамики маркёров активности гуморального иммунного ответа были получены следующие данные (табл. 3).

Согласно приведённым данным средний уровень СРБ составил $32,4 \pm 0,7$ мг/л (MIST.a) и $9,8 \pm 0,4$ мг/л (MIST.e), а показатель лактоферрина крови достигал $1949,3 \pm 43$ нг/мл (MIST.a) и $772,6 \pm 31$ нг/мл (MIST.e) и сохранялся при инфекции золотистого стафилококка в 2,5–2,9 раза дольше, чем при параимплантных осложнениях, вызванных эпидермальным стафилококком ($p < 0,05$). Уровень и продолжительность сохранения отклонений данных показателей соответствовала местной и системной клинической симптоматике изучаемых вариантов параимплантных осложнений.

При детальном сравнении результатов бактериологических исследований содержание возбудителя в тканях при первой санации гнойного очага существенной превышало критический порог КОЕ=105 при наличии золотистого стафилококка (КОЕ=107–9), а содержание эпидермального стафилококка в зоне воспаления достигало уровня КОЕ=103–4, что могло определить меньшую остроту и продолжительность воспалительных проявлений при данном варианте инфекции.

При сравнении чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов стафилококков отсутствие резистентности отмечали у 18,3% (MIST.a) и 45,9% (MIST.e) штаммов ($p < 0,05$). Резистентность к одному антибактериальному препарату выявили у 13,3% (MIST.a) и 18,9% (MIST.e) возбудителей, к двум препаратам — у 38,3%* (MIST.a) и 24,3% (MIST.e) штаммов ($p^* > 0,05$). Полирезистентность к трём и более антибактериальным средствам наблюдали у 30% (MIST.a) и 10,8% (MIST.e) штаммов стафилококков ($p < 0,05$).

При исследовании раневой микрофлоры в процессе лечения полной элиминации исходного возбудителя гнойного осложнения удалось достичь в 31,7% (MIST.a) и 13,5% (MIST.e) случаев ($p < 0,05$). При этом у 68,3% больных моноинфекция золотистого стафилококка претерпела изменения за счёт присоединения вторичной грамотрицательной микрофлоры (18,3%), суперинфекции (41,7%) или формирования вторичной моноинфекции эпидермального стафилококка (8,3%).

При цитологическом исследовании поверхности ран воспалительный (III) тип цитогрaмм отмечали на $11,6 \pm 0,3$ (MIST.a) и $4,5 \pm 0,7$ (MIST.e) сутки, а регенераторный (IV) — на $25,2 \pm 0,7$ (MIST.a) и $6,5 \pm 1,2$ (MIST.e) сутки ($p < 0,05$). При этом активность фагоцитоза раневых нейтрофилов при стафилококковой инфекции составляла от 65% (III тип) до 72% (IV тип), а фагоцитарный индекс находился в диапазоне от $3,4 \pm 0,2$ до $3,7 \pm 0,2$ бактерий в клетке и эти показатели имели тенденцию к росту после купирования системного воспалительного ответа, что соответствовало клинико-цитологической картине стадии регенерации ($p < 0,05$). Местный иммунный ответ при инфекции эпидермального стафилококка отличала высокая активность показателей фагоцитоза (АФ=70,2%, ФИ= $2,1 \pm 0,2$ бактерии в клетке) в фазе воспаления (III тип), которые снижались в стадии регенерации (IV), достигая уровня АФ=59%, ФИ= $1,6 \pm 0,1$ бактерии в клетке ($p < 0,05$). Особенности местных иммунных реакций, вероятнее всего, были обусловлены высокой долей встречаемости синдрома системной воспалительной реакции у больных с моноинфекцией золотистого стафилококка. В условиях системной цитокинемии местные иммунные реакции нейтрофилов и макрофагов, как правило, имеют невысокий уровень

активности. В тоже время после купирования системных проявлений воспаления местный иммунный ответ в очаге инфекции имеет тенденцию к возрастанию, что позволяет чаще достичь полной элиминации возбудителя.

Средние сроки стационарного лечения больных с острой параимплантной инфекцией стафилококковой природы составили $28,7 \pm 1,4$ (MIS_{t.a}) и $9,7 \pm 1,2$ (MIS_{t.e}) суток ($p < 0,05$).

Заключение

Развитие параимплантных осложнений после металлоостеосинтеза является актуальной проблемой современной травматологии и гнойной хирургии. Клиническая необходимость сохранения фиксирующих металлоимплантов в зоне перелома заключается в создании стабильной фиксации кости для успешной регенерации. В тоже время наличие условно-патогенной флоры в виде золотистого или эпидермального стафилококков создаёт условия для формирования биоплёнки данных возбудителей на импланте с их длительной персистенцией в очаге. Оценка местных и системных проявлений инфекции, результаты количественных бактериологических исследований и цитологии ран позволяют в ранние сроки идентифицировать возбудителя и определить оптимальный объём лечения, направленный на купирование воспалительной реакции и полную элиминацию патогенной флоры из ран.

Параимплантная инфекция, вызванная золотистым стафилококком имеет яркую клиническую картину и требует более продолжительных сроков лечения, что позволяет у трети больных достичь полной элиминации микрофлоры и выполнить более успешное пластическое закрытие ран в стадии регенерации. В тоже время частое формирование вторичной микст-инфекции с эпидермальным стафилококком или полное вытеснение данным возбудителем исходного штамма говорит о высокой устойчивости эпидермального стафилококка к лечебным воздействиям и склонности к формированию хронического очага воспаления.

Параимплантная инфекция, вызванная эпидермальным стафилококком имеет более лёгкое клиническое течение, но в тоже время данный возбудитель, чаще (87%) сохраняется в зоне имплантации после полного купирования местных воспалительных проявлений. В условиях остаточной колонизации импланта этим стафилококком вторичное закрытие раны увеличивает риск формирования хронического очага параимплантной инфекции, развитие послеоперационного остеомиелита и замедленной консолидации кости. В таких случаях при клинической необходимости сохранения металлофиксатора следует рассматривать возможность применения пролонгированных курсов антибактериальных средств и длительного дренирования параимплантного пространства вплоть до завершения консолидации кости с последующим удалением имплантов и окончательной санацией очага воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. — М.: МИА, 2003. — С. 60.
2. Бабушкина, И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С., Шпинак С.П. Этиологическая структура возбудителей перипротезной инфекции / И.В. Бабушкина, В.Ю. Ульянов, А.С. Бондаренко, С.П. Шпинак // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2018. — Т. 20. — № 51. — С. 11–12.
3. Божкова, С.А. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, Р.М. Тихов и др. // Травматология и ортопедия России. — 2018. — № 24(4). — С. 20–31.
4. Божкова, С.А. Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* — ведущих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции / С.А. Божкова, М.В. Краснова, Е.М. Полякова, А.Н. Рукина, В.В. Шабанова // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. — 2014. — № 2. — С. 149–156.
5. Кузин М.И. Раны и раневая инфекция / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. — М., 1990. — 447 с.
6. Культуроотрицательные биоплёночные инфекции в ортопедической хирургии / под ред. Г.Д. Эрлиха, П.Д. ДиМео, Д.У. Костертон, Х. Винклера; пер с англ. под ред. А.В. Цискаришвили, Н.В. Загороднего, Д.С. Горбатюка. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 208 с.
7. Лямин, А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными плёнками / А.В. Лямин, Е.А. Боткин, А.В. Жестков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2012. — Т. 14. — № 4. — С. 268–275.
8. Петухова, И.Н. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты) / И.Н. Петухова, А.В. Соколовский, З.В. Григорьевская и др. // Злокачественные опухоли. — 2017. — Т. 7. — № 3, 51. — С. 57–60.
9. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: / Под ред. акад. Б.П. Гельфанда. — 4-е изд. доп. и перераб. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. — 408 с.
10. Ульянов, В.Ю. Способность госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus* к пленкообразованию / В.Ю. Ульянов, И.О. Лулева, Е.В. Ульянова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2012. — № 5. — С. 89.
11. Arciola, C.R. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion / C.R. Arciola, D. Campoccia, L. Montanaro // Nat. Rev. Microbiol. — 2018. — № 16(7). — P. 397–409.

12. Crabbe, A. Antimicrobial tolerance and metabolic adaptations in microbial biofilms / A. Crabbe, P.O. Jensen, T. Bjarnsholt, T. Coenye // Trends Microbiol. — 2019. — № 27(10). — P. 850–863.
13. Lamret, F. Antibiotic Tolerance of Staphylococcus aureus Biofilm in Periprosthetic Joint Infections and Antibiofilm Strategies. / F. Lamret, M. Colin, C. Mongaret et al. // Antibiotics (Basel). — 2020. — V. 9(9). — P. 547.
14. Loss, G. Staphylococcus aureus Small Colony Variants (SCVs) / G. Loss, P.M. Simões, F. Valour et al. // News From a Chronic Prosthetic Joint Infection. Front Cell Infect Microbiol. — 2019. — № 9. — P. 363.
15. Peyrusson F., Varet H., Nguyen T.K. et al. Intracellular Staphylococcus aureus persists upon antibiotic exposure / F. Peyrusson, H. Varet, T.K. Nguyen et al. // Nat. Commun. — 2020. — № 11(1). — P. 2200.

© Бархатова Наталия Анатольевна (barhatova.2020@mail.ru), Пешикова Маргарита Валентиновна (peshikova@mail.ru),
 Киселёв Антон Сергеевич (kiselevtrauma@gmail.com), Бархатова Екатерина Игоревна (barhatova_katya_75@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Челябинск