

УДК 616-089.819.843-06-022:579.84
DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-43-47



Stenotrophomonas maltophilia как возбудитель имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-ортопедического профиля

Е.М. Гордина, С.А. Божкова, А.Н. Рукина

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценка этиологической значимости *S. maltophilia* в развитии ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ частоты выделения *S. maltophilia* от пациентов с перипротезной инфекцией и остеомиелитом с 2005 по 2020 г. с применением программы «Микроб-2». Выделение клинических изолятов проводили в соответствии со стандартными методиками. Идентификацию осуществляли на панелях Microplatest с помощью iEMS Reader MF. Антибиотикочувствительность культур изучали в соответствии с требованиями EUCAST. **Результаты.** За 16 лет идентифицировано 69 штаммов *S. maltophilia* – 0,33% от всех выделенных возбудителей ($n = 20\ 631$). В 50% случаев изолировали из тканевых биоптатов, в 30% – в раневом отделяемом. В 89% *S. maltophilia* выделяли в микробных ассоциациях, в том числе в 65% случаев совместно с грамположительными бактериями, в 18% – с другими неферментирующими грамотрицательными бактериями и в 6% – с другими патогенами. К триметоприму/сульфаметоксазолу были чувствительны 63%, устойчивы – 25,5% изолятов. Установлено увеличение доли чувствительных культур к данному препарату с 63% в 2011–2014 гг. до 81% в 2015–2019 гг. ($p = 0,08$). **Заключение.** *S. maltophilia* необходимо рассматривать как возможный этиологический агент, способный вызывать тяжелые хронические ортопедические инфекции.

Ключевые слова: *Stenotrophomonas maltophilia*, ортопедическая инфекция, антибиотикорезистентность, микробные ассоциации, триметоприм/сульфаметоксазол, ко-тримаксазол

Поступила в редакцию: 31.05.23. Получена после доработки: 09.06.23, 30.11.23. Принята к публикации: 07.03.24

Для цитирования: Гордина Е.М., Божкова С.А., Рукина А.Н. *Stenotrophomonas maltophilia* как возбудитель имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-ортопедического профиля. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:43–47. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-43-47

Для корреспонденции: Гордина Екатерина Михайловна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8); ORCID: 0000-0003-2326-7413; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Stenotrophomonas maltophilia as a causative agent of implant-associated infection in trauma and orthopedic patients

E.M. Gordina, S.A. Bozhkova, A.N. Rukina

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

Objective. To evaluate an etiologic significance of *S. maltophilia* in the development of orthopedic implant-associated infections. **Materials and methods.** The study involved a retrospective analysis of the frequency of excretion of *S. maltophilia* in patients with periprosthetic infection and osteomyelitis, using the Microbe-2 program in period of 2005–2020. Clinical isolates were excreted according to standard methods. Identification was performed via Microplatest panels using iEMS Reader MF. Antibiotic susceptibility was studied in accordance with EUCAST. **Results.** Over 16 years 69 strains of *S. maltophilia* have been identified, comprising 0.33% of all isolated pathogens ($n=20631$). 50% of isolates were excreted from tissue biopsies, 30% – from wound exudates. In 89% of cases, *S. maltophilia* was isolated in microbial associations, including 65% of cases together with Gram-positive bacteria, 18% with other non-fermenting Gram-negative bacteria, and 6% with other pathogens. 63% appeared sensitive to trimethoprim/sulfamethoxazole and 25.5% of isolates were resistant. The proportion of cultures sensitive to this drug was found to increase from 63% in 2011–2014 to 81% in 2015–2019 ($p = 0.08$). **Conclusion.** *S. maltophilia* should be considered as a causative etiologic agent of severe chronic orthopedic infections.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, orthopedic infection, antibiotic resistance, microbial associations, trimethoprim/sulfamethoxazole, co-trimaxazole

Received 31 May 2023; Revised 9 June, 30 November 2023; Accepted 07 March 2024

For citation: Gordina E.M., Bozhkova S.A., Rukina A.N. *Stenotrophomonas maltophilia* as a causative agent of implant-associated infection in trauma and orthopedic patients. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:43–47. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-43-47

Corresponding author: Ekaterina M. Gordina, Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova street, St. Petersburg, 195427, Russia); ORCID: 0000-0003-2326-7413; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Stenotrophomonas maltophilia является аэробной неферментирующей грамотрицательной палочкой, обладает природной резистентностью ко многим группам антимикробных препаратов. *S. maltophilia* – оппортунистические бактерии, вызывающие инфекции ротовой полости, кожи и мягких тканей, костей и суставов, желчевыводящих и мочевыводящих путей, эндофтальмит, эндокардит, абсцессы печени, менингит и сепсис [1–4].

S. maltophilia проявляет различные механизмы резистентности к антибиотикам, включая карбапенемы, β-лактамы и аминогликозиды [5]. При этом независимо от географического происхождения изоляты *S. maltophilia* обладают высоким уровнем молекулярной гетерогенности, что, по-видимому, связано с широким распространением микроорганизма в окружающей среде [6, 7].

Из-за относительно низкой вирулентности *S. maltophilia* остается открытым вопрос, является ли этот вид бактерий колонизатором или истинной причиной инфекции. Инфекция *S. maltophilia* редко встречается у иммунокомпетентных лиц, однако эти бактерии часто регистрируют у пациентов с ослабленным иммунитетом и хроническими соматическими заболеваниями [8]. К факторам риска инфицирования *S. maltophilia* относят хронические респираторные патологии, иммунодефицит, пролонгированное применение антибиотиков (особенно карбапенемов), длительное пребывание пациента в стационаре или госпитализацию в отделение интенсивной терапии, а также наличие имплантатов, что особенно актуально в травматологии и ортопедии [6, 8].

Подавляющее число хирургических вмешательств на опорно-двигательном аппарате сопровождается установкой временной или постоянной металлоконструкции (фиксаторы, винты, пластины, эндопротезы). В случае экзогенного и/или эндогенного инфицирования оперированного локуса существует риск развития имплантат-ассоциированной инфекции, которая в случае хронизации инфекционного процесса значительно ухудшает качество жизни пациента, требует продолжительной госпитализации, повторных оперативных вмешательств и длительной дорогостоящей антибиотикотерапии [9–11].

Цель настоящей работы состояла в оценке этиологической значимости *S. maltophilia* в развитии имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ частоты выделения *S. maltophilia* от пациентов, находящихся на лечении в центре по поводу перипротезной инфекции и/или остеомиелита с 1 января 2005 года по 31 декабря 2020 года. Эпидемиологический анализ результатов бактериологических исследований выполняли с применением программы «Система микробиологического мониторинга Микроб-2». Критерием включения в исследование было выделение *S. maltophilia* из биоматериала пациентов с ортопедической имплантат-ассоциированной инфекцией. Материалом для исследования служили тканевые

биоптаты, раневое отделяемое, аспират из области установки металлоконструкции и удаленные металлоконструкции. В случае выделения фенотипически идентичных штаммов из различного биоматериала от одного пациента их рассматривали как один случай.

Выделение клинических изолятов *S. maltophilia* выполняли методиками, утвержденными в клинике центра в соответствии с международными стандартами микробиологических исследований, а также в соответствии с приказом № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», действующим до 24.08.2020 года. Видовую идентификацию осуществляли на панелях Microplate (Erba Lachema) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия). С 2011 года чувствительность к триметоприму/сульфаметоксазолу оценивали в соответствии с требованиями EUCAST (v.1–v.10). С 2011 по 2019 г. изолят считали «резистентным» (R) при пороговых значениях диаметров зон подавления роста (ЗПР) менее 16 мм, «чувствительным» (S) – при ЗПР ≥ 16 мм. С 2020 года штамм расценивали как «резистентный» при ЗПР < 16 мм, «чувствительным при увеличенной экспозиции антимикробного препарата» (I) – при ЗПР от 16 до 49 мм, как «чувствительный при стандартном режиме дозирования» – при ЗПР ≥ 50 мм.

Статистическую обработку выполняли с использованием программы Statistica. Данные представлены в относительных величинах. Для анализа различий между долями чувствительных к антибиотику культур использовали Z-критерий Фишера стандартного нормального распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

С 2005 по 2020 год от пациентов с имплантат-ассоциированной ортопедической инфекцией выделена 20 631 культура различных видов бактерий, в том числе 8,1% (1661) неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ). Доля *S. maltophilia* составила 0,33% (69 из 20 631) в общем спектре возбудителей и 4,2% в структуре НГОБ (рис. 1).

Максимальное количество изолятов *S. maltophilia* регистрировали в 2009 году – 11, минимальное в 2005 и 2013 гг. – по 1. Доля выделения *S. maltophilia* варьировала в пределах от 0,16 до 1,04% (рис. 2), при этом отмечена тенденция к снижению частоты регистрации данного вида у пациентов ортопедического профиля за последние 8 лет.

В половине случаев культуры *S. maltophilia* изолировали из интраоперационных тканевых биоптатов, в 30% случаев – из раневого отделяемого, на остальные источники совместно приходилось 20%, при этом в ряде случаев *S. maltophilia* регистрировали в нескольких образцах, полученных от одного пациента (рис. 3).

Из 69 идентифицированных культур только в 13% случаев ($n = 9$) *S. maltophilia* была единственным возбудителем

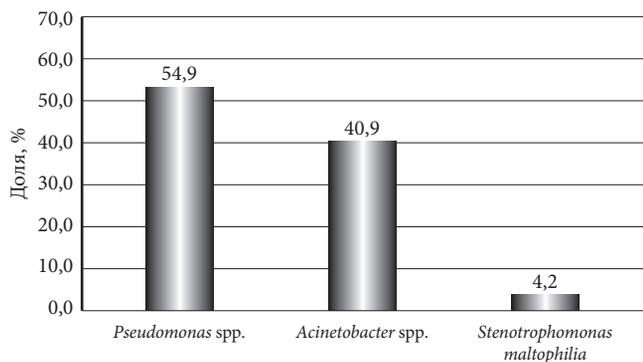


Рис. 1. Доля выделенных культур неферментирующих грамотрицательных бактерий с 2005 по 2020 год.

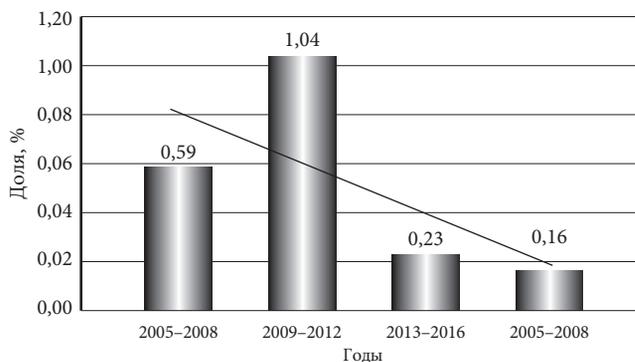


Рис. 2. Доля выделенных культур *S. maltophilia* с 2005 по 2020 г.

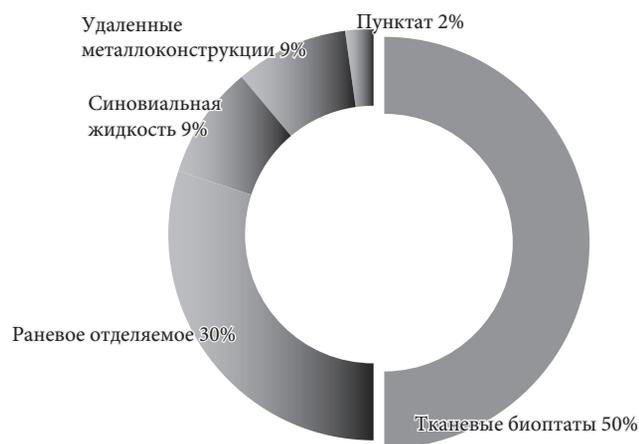


Рис. 3. Статистика выделения *S. maltophilia* из различных источников.

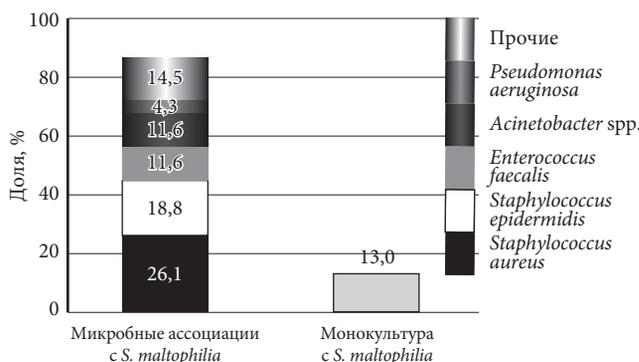


Рис. 4. Спектр возбудителей моно- и полибактериальной инфекции с участием *S. maltophilia* за период 2005–2020 г.

ортопедической инфекции. В 89% *S. maltophilia* выделяли в составе микробных ассоциаций (рис. 4). На долю ассоциаций двух видов бактерий приходилось 56,7%, трех – 26,7%, четырех – 16,7%.

В 65% случаев в составе микробных ассоциаций со *S. maltophilia* (39 из 60) изолировали представителей грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. – 52% и *Enterococcus* spp. – 13%. Совместное присутствие *S. maltophilia* с другими НГОБ регистрировали в 18% (11 из 60) случаев.

Ретроспективный анализ антибиотикограмм выделенных штаммов *S. maltophilia* показал, что к триметоприму/сульфаметоксазолу были чувствительны 35 культур (63,6%), устойчивы – 14 (25,5%), остальные характеризовались чувствительностью только при повышенной экспозиции препарата. При этом установлено увеличение доли чувствительных к данному антибиотику культур *S. maltophilia* с 63% в 2009–2014 гг. до 81% в 2015–2019 гг.,

однако эти различия не были статистически значимы ($p = 0,08$) (табл. 1).

При этом большинство штаммов, которые ранее могли быть отнесены к чувствительным, интерпретированы в соответствии с критериями оценки 2020 года как чувствительные при увеличенной экспозиции препарата (I) – 75%.

Обсуждение полученных результатов

Повсеместное распространение *S. maltophilia* характеризуется множественной лекарственной устойчивостью и продукцией различных цитотоксических ферментов [6]. *S. maltophilia* входит в число шести основных видов бактерий, выделенных от пациентов с пневмонией, находящихся в отделениях интенсивной терапии, и является ведущим карбапенем-резистентным грамотрицательным возбудителем, изолированным при инфекциях крови в США [1]. По нашим данным, в биоматериале пациентов с ортопедической инфекцией установлено 69 штаммов *S. maltophilia*, что указывает на этиологическую

Таблица 1

Распределение штаммов *S. maltophilia* (%) по чувствительности к триметоприму/сульфаметаксазолу

Период	Чувствительные при стандартном режиме дозирования, %	Чувствительные при увеличенной экспозиции препарата, %	Резистентные, %
2011–2014 (n = 16)	63	0	38
2015–2019 (n = 32)	81	0	19
2020 (n = 8)	25	75	0

значимость данного вида бактерий в развитии имплантат-ассоциированной инфекции.

Частота выделения *S. maltophilia* как компонента смешанной инфекции дыхательных путей и кровотока составляет 33–70% [12–14]. В нашем исследовании в 89% случаев *S. maltophilia* регистрируется в составе микробных ассоциаций. По-видимому, высокий процент выделения *S. maltophilia* совместно с другими видами бактерий связан с наличием ортопедических имплантатов у пациентов ортопедического профиля.

В ряде исследований показано, что *S. maltophilia* обладает способностью формировать биопленки на некоторых биотических и абиотических поверхностях [15], в том числе и совместно с другими видами бактерий [1]. Существование *S. maltophilia* в составе полимикробных биопленок даже при низкой вирулентности ее штаммов повышает риск горизонтальной передачи генов антибиотикорезистентности другим видам бактерий [15]. При этом перенос генетического материала между sessильными формами бактерий происходит с большей скоростью, чем между планктонными клетками. Этому способствует усиление межбактериального взаимодействия за счет ограничения подвижности бактерий в составе биопленок. Таким образом, биопленки можно рассматривать как резервуары генетического разнообразия, где *S. maltophilia* является источником генов резистентности для других видов бактерий. При полимикробных вариантах инфекции межмикробное взаимодействие может влиять на течение инфекционного заболевания [1, 14].

Триметоприм/сульфаметоксазол отдельно или в комбинации с другими препаратами считается средством выбора при лечении инфекции, вызванной *S. maltophilia* [1]. В нашем ретроспективном исследовании уровень резистентности к данному антибиотику составил 25,5%, а количество резистентных штаммов уменьшилось с 37 до 19% ($p = 0,08$). Напротив, Л.Ф. Ну и соавт. [16] показали, что за 10-летний период процент изолятов *S. maltophilia*, устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу, значительно вырос с 29,7% в 2005–2009 гг. до 47,1% в 2010–2014 гг. ($p = 0,02$), при этом данные изоляты характеризуются множественной лекарственной устойчивостью. Авторы рекомендуют обращать внимание на возможность развития инфекции, обусловленной полирезистентными штаммами *S. maltophilia* у госпитализированных пациентов пожилого возраста и с другими факторами риска [16].

Помимо природной устойчивости *S. maltophilia* к антибиотикам, трудности в подборе этиотропной терапии обусловлены ограниченным перечнем препаратов, для которых EUCAST v.12 регламентирует контрольные точки определения чувствительности – только триметоприм/сульфаметоксазол и цефидеракол (не зарегистрирован в РФ). Это обстоятельство требует поиска новых эффективных средств борьбы с данным возбудителем и разработки критериев оценки чувствительности.

Отметим, что выполненное нами исследование имеет ряд ограничений. Так, в анализируемый период используемые ручные методы диагностики, а также имеющиеся

на тот момент автоматизированные системы идентификации НГОБ основывались на ферментации углеводов. *S. maltophilia* является бактерией, обладающей слабовыраженной биохимической активностью, что могло приводить к ложной идентификации. В течение анализируемого периода в EUCAST произошли изменения критериев интерпретации чувствительности *S. maltophilia* к триметоприму/сульфаметоксазолу, что могло оказать влияние на интерпретацию полученных результатов, а методику серийных разведений для подтверждения резистентности штамма не использовали в рутинной практике.

S. maltophilia в большинстве случаев находится в ассоциации с другими видами бактерий, что ограничивает выбор препаратов для таргетной терапии, а наличие факторов риска у пациентов с ортопедическим имплантатом способствует реализации вирулентного потенциала возбудителя.

Заключение

За период наблюдения в течение 16 лет доля *S. maltophilia* в спектре возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов ортопедического профиля составила 0,33%, при этом за последние 5 лет отмечали снижение числа устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу штаммов. Наличие множества детерминант устойчивости к антибиотикам, существование в составе микробных ассоциаций и риски со стороны пациентов, включающие установку имплантатов, пожилой возраст и наличие сопутствующей соматической патологии, являются причиной неэффективности проводимого лечения. Инфекции, вызванные *S. maltophilia*, характеризуются существенным ограничением выбора препаратов в случае непереносимости пациентом триметоприма/сульфаметоксола или резистентности изолята. Штаммы *S. maltophilia*, выделенные из двух и более образцов биоматериалов, следует рассматривать как этиологический фактор имплантат-ассоциированной инфекции у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, Mathers AJ, Rao GG, Shelburne SA, Fouts DE, Van Duin D, Bonomo RA. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC Antimicrob Resist.* 2022; 4(3):dlac040. doi: 10.1093/jacamr/dlac040
2. Hashimoto T, Komiya K, Fujita N, Usagawa Y, Yamasue M, Umeki K, Ando M, Nureki SI, Hiramatsu K, Kadota JI. Risk factors for 30-day mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. *Infect Dis (Lond).* 2020; 52(6):440–2. doi: 10.1080/23744235.2020.1734653
3. Kim EJ, Kim YC, Ahn JY, Jeong SJ, Ku NS, Choi JY, Yeom JS, Song YG. Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and clinical impact

- of quinolone-resistant strains. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):754. doi: 10.1186/s12879-019-4394-4
4. Imoto W, Yamada K, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yukawa S, Yoshii N, Nakaie K, Hirose A, Koh H, Watanabe T, Asai K, Nakamae H, Kaneko Y, Kawaguchi T, Hino M, Kakeya H. Clinical characteristics of rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Intern Med.* 2020; 59:193–8. doi: 10.2169/internalmedicine.3358-19
 5. Chesnutis EJ 3rd, Ng A, Kruse D, Stone PA. *Stenotrophomonas maltophilia*: A Rare Case of Osteomyelitis After an Open Distal Tibial Fracture. *J Foot Ankle Surg.* 2018; 57(5):1037–41. doi: 10.1053/j.jfas.2018.03.001
 6. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34(3):e0003019. doi: 10.1128/CMR.00030-19
 7. Mercier-Darty M, Royer G, Lamy B, Charron C, Lemenand O, Gomart C, Fourreau F, Madec JY, Jumas-Bilak E, Decousser JW. Comparative Whole-Genome Phylogeny of Animal, Environmental, and Human Strains Confirms the Genogroup Organization and Diversity of the *Stenotrophomonas maltophilia* Complex. *Appl Environ Microbiol.* 2020; 86(10):e02919–19. doi: 10.1128/AEM.02919-19
 8. Geller M, Nunes CP, Oliveira L, Nigri R. *S. maltophilia* pneumonia: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2018;24:44–5. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.04.004
 9. 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(1):33–45. [Winkler T, Trampuz A, Renz N, Perka C, Bozhkova SA. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic infection. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2016(1):33–45 (In Russ.).]
 10. Wang G, Xu N, Yang L, Zheng F, Sai L, Zhou J, Yang S. Community acquired *Stenotrophomonas maltophilia* discitis: Diagnosis aided by shotgun metagenomic sequencing. *Int J Infect Dis.* 2019; 81:1–3. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.032
 11. Hantes ME, Papageorgiou F, Komnos GA. *Stenotrophomonas maltophilia* periprosthetic joint infection after reverse total shoulder arthroplasty. *IDCases.* 2020;21:e00796. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00796
 12. Hamdi AM, Fida M, Abu Saleh OM, Beam E. *Stenotrophomonas* Bacteremia Antibiotic Susceptibility and Prognostic Determinants: Mayo Clinic 10-Year Experience. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa008. doi: 10.1093/ofid/ofaa008
 13. Sarzynski SH, Warner S, Sun J, Matsouaka R, Dekker JP, Babiker A, Li W, Lai YL, Danner RL, Fowler VG. Jr, Kadri SS. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Retrospective Comparative Effectiveness Study of Electronic Health Records from 154 US Hospitals. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(2):ofab644. doi: 10.1093/ofid/ofab644
 14. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: Results From the sentry Antimicrobial Surveillance Program (1997–2016). *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S34–S46. doi: 10.1093/ofid/ofy293
 15. Flores-Treviño S, Bocanegra-Ibarias P, Camacho-Ortiz A, Morfín-Otero R, Salazar-Sesatty HA, Garza-González E. *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm: its role in infectious diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(11):877–93. doi: 10.1080/14787210.2019.1685875
 16. Hu LF, Chen GS, Kong QX, Gao LP, Chen X, Ye Y, Li JB. Increase in the Prevalence of Resistance Determinants to Trimethoprim/Sulfamethoxazole in Clinical *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in China. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157693. doi: 10.1371/journal.pone.0157693