

## 11. Инфекции на кости, стави, крайници

Остеомиелитът може да възникне по няколко начина: 1) от хематогенно дисеминиране на инфекциозния агент от първично отдалечено огнище да попадне в костта; 2) по съседство, от съседно инфектирано място при разширяване на инфекциозния процес, инвазивните микроорганизми достигат костта, често при болни със съдова недостатъчност или 3) директно инокулиране на бактерии в костта при операция или травматично (при отворени фрактури). Това са пътищата за заразяване и на първично здрави стави, като най-често се среща хематогенното дисеминиране и засягане. Инфекциите на протезираните стави обикновено се дължат на замърсяване по време на имплантацията на артропластика, но могат да възникнат и поради последващо хематогенно дисеминиране или инфектиране по съседство от друг фокус на инфекцията. Потенциалният списък на причинителите на костни и ставни инфекции е разнообразен и до голяма степен се основава на природата и патогенезата на инфекцията, както и на състоянието на гостоприемника. Докато хематогенните инфекции в костите и ставите обикновено са мономикробни, в другите случаи те могат да бъдат полимикробни.

Ключови моменти за лабораторната диагностика на костни и ставни инфекции:

- Тампоните да се избягват за вземане на проби, предпочитат се аспириати и/или биопсии от тъкани.
- Хемокултури са показани за откриване на някои агенти на остеомиелит и инфекция на стави, но не и за рутинна диагностика на инфекция при протезирани стави.
- В идеалния случай течните аспириати трябва да се инокулират и култивират в бутилки за хемокултури.
- За диагностика на протезната ставна инфекция трябва да се представят 3-4 отделни тъканни проби за микробно култивиране. Извадени протези и импланти могат също да бъдат използвани за откриване на инфекциозни агенти в биофилми.
- При подозрение за анаеробни бактерии, което включва всички случаи на протезна ставна инфекция, трябва да се използват анаеробни транспортни среди за транспортиране на тъкани и течности в лабораторията, както и извършване на анаеробно култивиране.
- Някои агенти на костна и ставна инфекция са некултивируеми или трудно култивируеми и изискват молекулярно-генетични и/или серологични методи за откриване.

### 11.1. Остеомиелит

Остеомиелит може да настъпи след хематогенно разпространение, след замърсена открита фрактура, или при пациенти с диабет или съдова недостатъчност по съседство. Вертебралният остеомиелит / спондилодисцит ще бъде разглеждан отделно. Остеомиелит обикновено се подозира по клинични показания, с потвърждение, включващо образна диагностика и микробиологични и хистопатологични тестове. Броят на периферните бели кръвни клетки може да бъде повишен, а честотата на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и С-реактивният протеин (CRP) често са повишени. Установяването на етиологична диагноза, което е важно за насочване на подходящо клинично поведение, тъй като то варира в

зависимост от типа на микроорганизмите и тяхната антимикробна чувствителност, почти винаги изисква получаване на кост за микробиологична оценка. Това може да се осъществи чрез хирургическо вземане на проба. Колкото е възможно повече проби трябва да се доставят в лабораторията. Те могат да включват парчета от непокътнати кости, стърготини, стърготини и/или изрязан или аспириран некротичен материал (Таблица 30). Вземане на секрет с тампони не се препоръчва. Микробиологичното изследване на носен секрет обикновено не корелира с резултата от инфектирани синуси, както и от максиларен остеомиелит въпреки че *S. aureus* показва умерена корелация. Хематогенният остеомиелит обикновено е монобактериален, докато този, който е резултат от съседна инфекция, често е полимикробен. Остър хематогенен остеомиелит на дълги кости се среща главно при децата в предпубертета, но може да се появи при възрастни, употребяващи инжекционни наркотици и такива с вътрешни венозни катетри. При малки деца, на възраст <4 години най-често срещаните микроорганизми са *S. aureus* и *S. pneumoniae*; *Kingella kingae* (Yagupsky, 2015).

**Таблица 30. Лабораторна диагноза на остеомиелит**

Етиологичен агент	Диагностични методи	Оптимално подходяща проба	Съхранение и транспорт
<i>Staphylococcus aureus</i> Коагулаза отрицателни стафилококи <i>Salmonella</i> spp <i>Streptococcus</i> spp <i>Enterococcus</i> spp <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Candida</i> spp <i>Brucella</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp Анаеробна микробна флора	Оцветяване по Грам Аеробно и анаеробно култивиране	Костна биопсия	Стерилен контейнер, стайна температура (СТ); 2ч.; транспортни среди за анаероби.
<i>Kingella kingae</i>	Аеробно култивиране PCR	Костна биопсия	Стерилен контейнер СТ; 2ч.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Оцветяване за киселинно-устойчиви бактерии Култивиране за микобактерии PCR	Костна биопсия	Стерилен контейнер СТ; 2ч.

**Таблица 30. (продължение)**

Етиологичен агент	Диагностични методи	Оптимално подходяща проба	Съхранение и транспорт
<i>Blastomyces</i> spp <i>Coccidioides immitis/posadasii</i>	микроскопия след оцветяване с Calcofluor-КОН култивиране за гъбички	Костна биопсия	Стерилен контейнер, СТ; 2ч.
Смесена аеробно-анаеробна микробна флора, вкл. <i>Actinomyces</i> spp при пациенти с мандибуларен и максиларен остеомиелит	Оцветяване по Грам Аеробно и анаеробно култивиране	Костна биопсия	Стерилен контейнер СТ; 2ч.; транспортни среди за анаероби
Полимикробна асоциация при диабетици с дисеминирана инфекция от кожа и меки тъкани	Оцветяване по Грам Аеробно и анаеробно култивиране	Костна биопсия	Стерилен контейнер (СТ); 2ч.; транспортни среди за анаероби
<i>Nocardia</i> spp и други актиномицети +/- филаментозни фунги при пациенти с мицетома	Оцветяване по Грам Оцветяване за киселинно-устойчиви бактерии Оцветяване с Calcofluor-КОН Аеробно култивиране вкл и за <i>Nocardia</i> и за гъбички	Костна биопсия	Стерилен контейнер, СТ; 2ч.

Остеомиелит при новородени, особено при тези с вътрешни венозни катетри, обикновено е резултат от хематогенно разпространение. Участващите организми включват *Streptococcus agalactiae* и аеробни грам-отрицателни бактерии, особено *E. coli*, *Candida spp* и *P. Aeruginosa*, които са по-често срещани при употребяващите инжекционни наркотици и тези с вътрешни централни венозни катетри. При деца диагнозата често се прави въз основа на клинични и образни констатации в контекста на положителни хемокултури. Генетичните методи са особено полезни за диагностициране на костна и ставна инфекция с *K. kingae* при деца под 4-годишна възраст. При възрастни обикновено е необходима аспирация или отворена биопсия. При остеомиелит, възникнал след замърсена отворена фрактура, могат да бъдат изолирани изброените по-горе микроорганизми, а също така ентерококи, гъбички и може да се докажат с PCR като алтернатива. Микроорганизмите могат да бъдат с произход от кожата на пациента, замърсена почва и/или околната болнична среда. При пациенти с диабет, остеомиелит обикновено включва крака като

усложнение на хронична язва на стъпалото. Положителен тест от сонда към кост се свързва с остеомиелит. Проби от кост за микробна култура (аеробна и анаеробна) и хистология могат да бъдат получени чрез открита пункция или транскутанна биопсия. По-подробна информация има за диагностицирането на инфекции на диабетно стъпало в специализираната литература (Lipsky, 2012).

Вертебралният остеомиелит /инфекция на дисковото пространство/ спондилодисцит често е хематогенен по произход (например, от кожата и меките тъкани, пикочните пътища, интраваскуларния катетър, местата на белодробна инфекция), но може да се появи постоперативно или след процедура. Най-често се включват *S. aureus* и коагулазо-отрицателни стафилококи, последвани от грам-отрицателни аероби, стрептококи, *Candida spp* и при пациенти със съответни рискови фактори, *Mycobacterium tuberculosis* и понякога нетипични микобактерии (NTM) и *Brucella spp*. Трябва да се получат два комплекта аеробни и анаеробни хемокултури, да се изследва СУЕ и СРР; освен това, хемокултури за *Brucella* и серологичните тестове при лица, които са в ендемични райони за бруцелозата, при пациенти с епидемиологични или рискови фактори, хемокултури за гъбични причинители както и при други видове остеомиелит, туберкулинов и/или интерферонов тест. Пациенти, за които се подозира, че имат вертебрален остеомиелит въз основа на клинични, лабораторни и образни изследвания, със *S. aureus*, *Staphylococcus lugdunensis* или бактериемия с *Brucella* или в ендемична среда, положителна серология на *Brucella*, не се нуждаят от допълнително изследване. За всички останали се препоръчва аспирация / биопсия от дисковото пространство или гръбначен стълб, като пробите се доставят за грамovo оцветяване и аеробна и анаеробна микробна култура, а ако може да се получи адекватна тъкан и за хистопатология. Ако резултатите са отрицателни или неубедителни (напр. изолиран е *Corynebacterium spp*), трябва да се обсъди втора аспирационна биопсия, подкожна ендоскопска дискектомия и отводняване или отворена ексцизионна биопсия за събиране на допълнителни проби за повторно и допълнително изследване. Инструкциите за диагнозата на вертебрален остеомиелит при възрастни са изложени през 2015 г. като препоръки за добра клинична практика (Verbari, 2015).

## 11.2. Инфекции на естествени стави и бурсит

Ставите могат да бъдат хематогенно засети от бактерии, или да бъдат заразени чрез директна инокулация или от съседен фокус, като повечето от инфекциите са моноартикулярни. *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp* са често срещани причинители на септичен артрит на естествените стави, последвани от грам-отрицателни бацили, които основно причиняват септичен артрит при новородени, възрастни хора, инжектиращи наркотици и имунокомпрометирани. *Kingella kingae* е най-честата етиология на бактериалната инфекция на ставите при деца на възраст <4 години. Гонококовият артрит е рядък. Вирусите, включително парвовирус В19, вирусът *Chikungunya* и рубеола, могат да бъдат свързани с артрит (Таблица 31). Субакутен или хроничен инфекциозен артрит може да бъде причинен от *M. tuberculosis* и NTM, *Borrelia burgdorferi*, *Candida spp*, *Blastomyces*

*sp, Coccidioides immitis / posadasii, Histoplasma spp, Sporothrix spp, Cryptococcus neoformans / gattii u Aspergillus spp.* Септичният бурсит, който обикновено включва предпалярни, олекранови или трохантерни бурси, обикновено се причинява от *S. aureus*.

**Таблица 31. Лабораторна диагноза на инфекциите на стави и при бурсит**

Етиологичен агент	Диагностични методи	Оптимално подходяща проба	Съхранение и транспорт
<b>Остър артрит</b>			
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Streptococcus spp</i> <i>Enterococcus spp</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Kingella kingaea</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pseudomonas spp</i>	Оцветяване по Грам Аеробно и анаеробно култивиране Хемокултури 2 - 3 PCR	Синовиална течност или биопсия кръв за хемокултура	Стерилен контейнер, стайна температура (СТ); 2ч.; транспортни среди за анаероби. инокулиране на ставна течност в среда за хемокултура
<i>Brucella spp</i>	серология културелно изследване за бруцели Хемокултури 2 - 3	5мл. серум Синовиална течност или биопсия кръв за хемокултура	Епруветка за отделяне на серум инокулиране на ставна течност в среда за хемокултура СТ; 2ч кръв за хемокултура
<i>Parvovirus</i> <i>Rubella</i>	серология за <i>Parvovirus</i> серология за <i>Rubella</i> PCR	5мл. серум Синовиална течност или биопсия	Епруветка за отделяне на серум; СТ; 2ч Стерилен контейнер за ставна течност
<b>Субакутен или хроничен артрит</b>			
<i>Chikungunya</i>	серология за <i>Chikungunya</i>	5мл. серум	Епруветка за отделяне на серум; СТ; 2ч
<i>Borrelia burgdorferi</i>	серология за <i>Borrelia</i>	5мл. серум	Епруветка за отделяне на серум; СТ; 2ч.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Атипични микобактерии	Оцветяване за киселинно-устойчиви бактерии Култивиране за микобактерии PCR		

**Таблица 31. (продължение)**

Етиологичен агент	Диагностични методи	Оптимално подходяща проба	Съхранение и транспорт
<i>Candida</i> spp <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> <i>Blastomyces</i> spp <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> <i>Aspergillus</i> spp	Оцветяване с Calcofluor-КОН Аеробно култивиране за гъбички Серология за <i>Blastomyces dermatitidis</i> и <i>Coccidioides immitis/posadasii</i>	Синовиална течност или биопсия  5мл. серум	Стерилен контейнер за ставна течност СТ; 2ч. епруветка за отделяне на серум; СТ; 2ч.
<b>Септичен бурсит</b>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	Оцветяване по Грам Аеробно култивиране Хемокултури 2 - 3	течност от бурсата кръв за хемокултура	Стерилен контейнер, СТ; 2ч. инокулиране на ставна течност в среда за хемокултура

Въпреки че броят на белите кръвни клетки в периферната кръв, СУЕ и CRP често са повишени, те са неспецифични. Артроцентезата на септична става обикновено разкрива гнойна, нисковискозна синовиална течност с повишен брой неутрофили. Традиционно се счита, че броят на левкоцитите в синовиалната течност са  $> 50000$  клетки/ $\mu\text{L}$ , което предполага септичен артрит, но по-ниските стойности не изключват диагнозата. В идеалния случай, синовиалната течност трябва да бъде предоставена за оцветяване по Грам и култивирана в аеробни и анаеробни флакони за хемокултура. Ако изследванията на синовиалната течност са отрицателни, може да се наложи биопсия на синовиума за оцветяване по Грам, аеробни и анаеробни култури, хистопатологична оценка и евентуално гъбични и микобактериални посевки и PCR. Съпътстваща или вторична бактериемия или фунгимия се среща спорадично при пациенти със септичен артрит; по този начин се препоръчват кръвни култури, събрани по време на фебрилни епизоди.

### 11.3. Инфекция на протезирана става

Специална категория костна и ставна инфекция съществува за протетична ставна инфекция (РJI), която може да включва колянна, бедро, рамо, лакът или други протези (Tande, 2014). Стафилококите, включително не само *S. aureus*, но и коагулазо-отрицателните стафилококи, особено *Staphylococcus epidermidis*, са особено чести причини, но много други организми, включително стрептококи, ентерококи, аеробни грам-отрицателни бацили, анаеробни бактерии (напр. *Cutibacterium acnes*, *Fingoldia magna*) и гъбички (Таблица 32). *Cutibacterium acnes* е особено често срещан при инфекция на раменната артропластика.

Диагностицирането на РJI е идеално да се направи преди операция, но ако това не е възможно, диагнозата ѝ, ако има такава, определянето на инфекциозния организъм (и)

трябва да се провежда по време на ревизията или резекцията на артропластиката. Читателите се насочват в посоки, които предоставят подробности за диагнозата РЛ (Osmon, 2013). Предоперативно се препоръчват СУЕ и CRP, както и артроцентеза за синовиална течност.

**Таблица 32. Лабораторна диагноза на инфекциите на протезирани стави**

Етиологичен агент	Диагностични методи	Оптимално подходяща проба	Съхранение и транспорт
<i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negative staphylococci <i>Enterococcus</i> spp <i>Streptococcus</i> spp Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Corynebacterium</i> spp <i>Cutibacterium</i> ( <i>Propionibacterium</i> ) <i>acnes</i> <i>Fingoldia magna</i> Други аеробни или анаеробни бактерии	Оцветяването по Грам не е достатъчно информативно и не се препоръчва Аеробно и анаеробно култивиране, вкл до 14 ден за <i>Cutibacterium acnes</i>  Хемокултури 2 - 3	Синовиална течност и няколко биопсични проби кръв за хемокултура извадени стави за смив от повърхностен микробен биофилм	Стерилен контейнер, СТ; 2ч. инокулиране на ставна течност в среда за хемокултура; транспортни среди за аероби и анаероби; кръв за хемокултура
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Атипични микобактерии	Култивиране и оцветяване за микобактерии; PCR	Синовиална течност и няколко биопсични проби	Стерилен контейнер, СТ; 2ч.
Гъбички	Култивиране за гъбички и оцветяване с Calcofluor-КОН	Синовиална течност и няколко биопсични проби	Стерилен контейнер, СТ; 2ч. инокулиране на ставна течност в среда за хемокултура;

Критерии за тълкуване са: броят на клетките в синовиалната течност в протезираната става се различават от тези в естествените стави. Интраоперативният анализ на замразените секции е надеждна диагностика. За тъканната култура трябва да се представят множество проби за аеробни и анаеробни култури - 4, ако се използва конвенционална посявка и бульонни култури и 3, ако се култивират тъкани в аеробни и анаеробни бутилки за хемокултура (Peel, 2017). Тъканите могат да бъдат обработени по различни начини, включително раздробяване, удебеляване и смилане и размесване с помощта на стъклени перли (Roux, 2011). Две или повече интраоперативни микробни култури или комбинация от предоперативна аспирация и интраоперативни проби, които дават един и същ микроорганизъм са окончателно доказателство за РЛ. По-специално,

единична положителна тъканна проба или култура на синовиална течност, особено за организми, които могат да бъдат замърсители (напр. коагулазо-отрицателни стафилококи, *S. acnes*), не трябва да се считат за доказателство за ставна инфекция. Оцветяване на натривка по Грам не се препоръчва. Изолирането на *S. acnes* може да изисква култивиране до 14 дни. Патогенезата на РЈ се отнася до наличието на микроорганизми в образуваните биофилми по повърхността на импланта. Ето защо, ако артропластиката се резецира и се направи обработка с ултразвук се получават биофилми, в които се установява инфекциозен агент (Trampuz, 2007). Тъй като гъбичките и микобактериите са изключително редки в тази среда, те не трябва да се търсят рутинно.

### **Литература:**

1. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61:e26–46.
2. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54:e132–73.
3. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56:e1–25.
4. Peel TN, Spelman T, Dylla BL, et al. Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol* 2017; 55:234–43.
5. Roux AL, Sivadon-Tardy V, Bauer T, et al. Diagnosis of prosthetic joint infection by beadmill processing of a periprosthetic specimen. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:447–50.
6. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:302–45.
7. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357:654–63.
8. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28:54–79.