

Гений ортопедии. 2023;29(4):402-409.

Genij Ortopedii. 2023;29(4):402-409.



Научная статья

УДК 616.728.3-089.843-77-022.1

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-4-402-409>

Роль культуронегативной инфекции в структуре инфекционных осложнений после эндопротезирования коленных суставов

Л.В. Любимова^{1✉}, С.А. Божкова², Н.Н. Пчелова¹, Е.В. Преображенская¹, Е.А. Любимов¹

¹ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Людмила Валентиновна Любимова, borisova-80@mail.ru

Аннотация

Введение. Диагностика хронической перипротезной инфекции вызывает трудности, когда клиника воспаления перипротезной зоны не подтверждается ростом микроорганизма в исследуемом биоматериале, при этом частота культуронегативной инфекции может достигать 42,1 %. **Цель.** Проанализировать исходы двухэтапного лечения хронической перипротезной инфекции коленного сустава в зависимости от этиологии инфекционного процесса. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ исходов лечения 103 пациентов: группа I (n = 30) – отсутствие роста микроорганизмов, группа II (n = 73) – положительный рост возбудителей. Верификация диагноза перипротезной инфекции проводилась по критериям ICM, 2018. Благоприятный исход – отсутствие рецидива инфекции в течение не менее двух лет после реимплантации эндопротеза, артродеза, «жизнь со спейсером» без признаков инфекции. **Результаты.** Доля культуронегативной инфекции составила 29,1 % (n = 30). Пациенты этой группы в 1,5 раза чаще получали антибактериальную терапию на догоспитальном этапе; имели средние уровни СРБ, СОЭ и количество лейкоцитов в суставной жидкости в 1,5-2 раза ниже II группы. Во II группе ведущий патоген – стафилококки (69,8 %), в том числе MRSE – 75 %. Рецидивы инфекции в I группе – 3,4 %, во II – 16,9 % случаев (p = 0,0928), успех двухэтапного лечения – 96,7 % и 74 % соответственно (p = 0,0064). **Обсуждение.** Причины отсутствия роста микроорганизмов в биологических материалах – предшествующая антибактериальная терапия, дренирование раны, нарушения правил забора биологического материала, отсутствие сред для роста атипичных микроорганизмов, способность микроорганизмов формировать биопленки на поверхностях имплантов. В сомнительных ситуациях для верификации диагноза и выбора хирургической тактики может помочь экстренное гистологическое исследование измененных тканей во время операции. Результаты мета-анализа (2023) показали, что замена инфицированного эндопротеза более эффективна для лечения культуронегативной инфекции в сравнении с санацией и сохранением эндопротеза. **Заключение.** В нашем исследовании частота успеха двухэтапного метода лечения перипротезной коленного сустава с заменой эндопротеза и эмпирической антибактериальной терапией широкого спектра при двухлетнем сроке наблюдения была выше в группе культуронегативной инфекции. Отрицательный результат микробиологического исследования в этой группе, вероятно, обусловлен приемом антибактериальных препаратов до верификации диагноза перипротезной инфекции.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, культуронегативная инфекция, культуропозитивная инфекция, ревизионное эндопротезирование, маркеры воспаления, коленный сустав

Для цитирования: Любимова Л.В., Божкова С.А., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Любимов Е.А. Роль культуронегативной инфекции в структуре инфекционных осложнений после эндопротезирования коленных суставов. *Гений ортопедии*. 2023;29(4):402-409. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-4-402-409. EDN: LUEAAK.

Original article

The role of culture-negative infection among infectious complications after total knee arthroplasty

L.V. Lyubimova^{1✉}, S.A. Bozhkova², N.N. Pchelova¹, E.V. Preobrazhenskaya¹, E.A. Lyubimov¹

¹ Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russian Federation

² Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint-Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Lyudmila V. Lyubimova, borisova-80@mail.ru

Abstract

Introduction Diagnosis of chronic periprosthetic joint infection (PJI) is difficult with the clinical signs of periprosthetic inflammation showing no growth of microorganism in the biomaterial. The frequency of culture-negative infection can reach 42.1 %. The objective of the study was to analyze outcomes of two-stage treatment of chronic PJI of the knee joint depending on the etiology of the infectious process. **Material and methods** A retrospective analysis of outcomes was produced for 103 patients: group I (n=30) showing no growth of microorganisms and group II (n = 73) demonstrating positive growth of pathogens. Knee PJI was diagnosed according to the 2018 ICM criteria. A favorable outcome suggested absence of recurrence for at least two years after reimplantation of endoprosthesis, arthrodesis, "life with a spacer" without signs of infection. **Results** Culture-negative infection was detected in 29.1 % (n = 30). Patients in the group were 1.5 times more likely to receive antibiotic therapy prior to admission and had average levels of CRP, ESR and articular leukocyte count being 1.5-2 times less than those in group II. Staphylococci (69.8 %) including MRSE (75 %) was the leading pathogen in group II. Recurrence of infection was 3.4 % in group I and 16.9 % in group II (p = 0.0928), the two-stage treatment was successful in 96.7 % and 74 %, respectively (p = 0.0064). **Discussion** Causes for the lack of growth of microorganisms in biological materials included previous antibiotic therapy, wound drainage, violations of the rules for sampling of biological material, absence of media for the growth of atypical microorganisms and the ability of microorganisms to form biofilms on implant surfaces. An emergency histological examination of the affected tissues was practical during surgery in doubtful situations for adequate surgical approach. The results of a meta-analysis (2023) showed that the replacement of an infected endoprosthesis was more effective for the treatment of a culture-negative infection compared to debridement and preservation of implant. **Conclusion** The culture-negative infection group in our series showed better success rate of a two-stage treatment of PJI using implant replacement and broad-spectrum empiric antibiotic therapy at a two-year follow-up period. The negative microbiological result in the group could be caused by antibacterial drugs administered prior to diagnosis of PJI.

Keywords: periprosthetic joint infection, culture-negative infection, culture-positive infection, revision arthroplasty, inflammation markers, knee joint

For citation: Lyubimova L.V., Bozhkova S.A., Pchelova N.N., Preobrazhenskaya E.V., Lyubimov E.A. The role of culture-negative infection among infectious complications after total knee arthroplasty. *Genij Ortopedii*. 2023;29(4):402-409. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-4-402-409

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика хронической перипротезной инфекции (ППИ) не вызывает трудностей при наличии расхождения краев раны, свищевого хода, сообщающегося с полостью сустава или эндопротезом, а также при выделении фенотипически одинаковых микроорганизмов из двух и более образцов биологического материала в сочетании с клинико-лабораторными признаками воспаления. Однако в ряде случаев клиническая картина воспаления в области протезированного сустава не подтверждается ростом микроорганизма в исследуемом биологическом материале. Такую инфекцию называют культуронегативной, и её частота, по данным научной литературы, составляет от 7 до 42,1 % [1-4].

Особый интерес к культуронегативной инфекции (КНИ) связан с проблемами верификации возбудителя, подбора и длительности проведения антибактериальной терапии.

Результаты лечения инфекции в зависимости от наличия роста патогена или его отсутствия весьма противоречивы. В исследовании Mortazavi S.M. et al. (2011) сообщалось, что частота рецидива инфекции после двухэтапного реэндопротезирования была в 4,5 раза выше в группе КНИ в сравнении со случаями лечения ППИ у пациентов с установленной этиологией инфекционного процесса [5]. Вместе с тем, в своем систематическом обзоре M. Reisener, C. Perka (2018) сделали заключение, что лечение КНИ дает такие же или даже лучшие результаты, чем лечение инфекции с положи-

тельным посевом. Частота купирования КНИ во включенных в исследование публикациях варьировала от 85 до 95 %, при этом лучший результат по отсутствию инфекции в течение 5 лет получен после двухэтапного эндопротезирования, в результате которого данный показатель составил 95 % [1].

Значимо лучшие ($p = 0,006$) исходы лечения культуронегативной ППИ ($n = 40$) в сравнении с группой пациентов с положительными культурами ($n = 135$) были установлены Choi H.R. с соавт. (2013) [6].

Напротив, в исследовании Huang R., Hu C.C. (2012) не было установлено различий в исходах лечения обоих видов ППИ. Авторы ретроспективно проанализировали 55 случаев КНИ и 295 случаев культуро-положительной инфекции (КПИ) и выявили, что отсутствие рецидива ППИ на сроке наблюдения до 1 года составило в обеих группах наблюдения по 73 % после двухэтапной санации в сочетании с послеоперационной терапией ванкомицином [7].

Имеющиеся противоречивые данные по поводу исходов лечения культуронегативной ППИ, а также отсутствие отечественных публикаций, посвященных данной тематике, послужили причиной проведения данного исследования.

Цель – провести сравнительный анализ исходов двухэтапного лечения ППИ коленного сустава в зависимости от установленной или не установленной этиологии инфекционного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании данных медицинской информационной системы за период 2017-2021 гг. проведен сплошной ретроспективный анализ исходов лечения 103 пациентов с хронической ППИ после первичного или ревизионного эндопротезирования коленного сустава. В исследование включали пациентов, которым был выполнен первый этап двухэтапного лечения с удалением эндопротеза и установкой спейсера, импрегнированного антибиотиком. Верификацию диагноза ППИ проводили по критериям диагностики ISM, 2018 (International Consensus Meeting) [8].

Из 103 случаев ППИ на амбулаторном этапе отсутствие роста микрофлоры в пунктатах синовиальной жидкости зафиксировано в 35 случаях. На стационарном этапе при исследовании интраоперационного биологического материала в 5 случаях из 35 выявлен положительный рост микроорганизмов. Все случаи были разделены на две группы. В группу I ($n = 30$) были

включены случаи ППИ с отсутствием роста микрофлоры (далее – КНИ), в группу II ($n = 73$) – наблюдения с положительным ростом возбудителей (далее – КПИ) в дооперационных пунктатах синовиальной жидкости, интраоперационных тканевых биоптатов и/или смывов с удаленных конструкций.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, доле пациентов с системными заболеваниями и ИМТ (табл. 1).

Взятие пунктата синовиальной жидкости из коленного сустава проводили в асептических условиях без использования местных анестетиков в стерильный шприц. Доставка биоматериала осуществлялась в течение 05-60 минут. В условиях лаборатории выполнялся количественный подсчет клеточного состава с дифференциацией лейкоцитов и бактериологическое исследование пунктата. Аспират добавляли в аэробный и анаэробный флаконы анализатора Bact/Alert 3D.

Таблица 1

Характеристика пациентов исследуемых групп

		I группа, абс. число (%)	II группа, абс. число (%)	$p < 0,05$
Возраст, лет		66,1 (95 % ДИ: 62,6-69,2)	64,1 (95 % ДИ: 62,3-65,6)	0,2251
Пол	мужчины	7 (23,3)	28 (38,4)	0,1737
	женщины	23 (76,7)	45 (61,6)	
ИМТ (кг/м ²)		32,9 (95 % ДИ: 30,9-34,1)	32,9 ± 5,2 (95 % ДИ: 31,7-34,0)	0,9116
Доля пациентов, получающих антибактериальную терапию на догоспитальном этапе, %		16 (53,3)	26 (35,6)	0,1845
Системные заболевания (ревматоидный артрит, недифференцированный артрит)		3 (10,0)	9 (12,3)	1,0000

При объеме пунктага менее 1 мл посев проводили в педиатрические флаконы анализатора или в бульоны, приготовленные рутинным способом. Пересев на плотные питательные среды (колумбийский, шоколадный, Шедлер, Сабуро агары) – по мере выявления роста культуры во флаконах анализатора или бульоне на 5-10 сутки. Для выделения микроорганизмов из микробных биопленок полученные интраоперационно компоненты эндопротезов подвергались обработке в УЗ-машине BRANSON 8510 (США) в течение 5 мин. при частоте 40 ± 2 кГц с последующим посевом смывов на питательные среды и на флаконы анализатора. Посевы инкубировали до 14 суток с созданием условий для культивирования аэробов, анаэробов, капнофилов и грибов. Видовую идентификацию возбудителей с определением чувствительности выполняли на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitec 2-compact (Bio Merieux, Франция) и на полуавтоматическом анализаторе Multiskan FC [9].

Длительность антибактериальной терапии на каждом этапе – санации и реимплантации – составляла не менее 6 недель (2 недели внутривенно капельно, 4 недели перорально). Пациенты с КПИ получали этиотропную, с КНИ – эмпирическую антибактериальную терапию (комбинация ванкомицина с цефоперазоном/сульбактамом внутривенно капельно 2 недели, левофлоксацин – 4 недели перорально на этапе санации, после реимплантации в сочетании с рифампицином) [10]. Из медицинской документации формировали базу данных, включающую следующие параметры:

- наличие сопутствующей патологии (системные заболевания);
- сведения о ранее проводимом лечении ППИ, в том числе курсы антибактериальных препаратов;
- признаки генерализации инфекции: септицемия, полиорганная недостаточность, наличие лихорадки;
- локальные проявления при поступлении на первый этап санации: отек, гиперемия, гипертермия, свищ – как в виде отдельных симптомов, так и в сочетании.

Доля КНИ в анализируемой выборке составила 29,1 % ($n = 30$). Несмотря на отсутствие статистической значимости различий ($p = 0,1845$), пациенты с отрицательными результатами посевов в 1,5 раза чаще в сравнении с группой II получали антибактериальную терапию на догоспитальном этапе.

Операцией, предшествующей развитию ППИ, в подавляющем большинстве случаев было первичное эндопротезирование: в 93,3 % ($n = 28$) в I группе и в 87,7 % ($n = 64$) – во II группе ($p = 0,5025$). У остальных пациентов осложнение развилось после ревизионных вмешательств по поводу других неинфекционных причин.

Согласно критериям диагностики ИСМ (2018), диагноз ППИ был подтвержден (рис. 1) у 98,6 % пациентов II группы и только у 76,7 % – в I группе ($p = 0,0006$). Еще в 23,3 % случаев при КНИ данные за диагноз ППИ были не убедительны ($n = 6$) или отрицали наличие инфекционного процесса ($n = 1$). В группе сравнения доля таких случаев составила только 1,4 % ($n = 1$).

Учитывали результаты лабораторных исследований крови (количество лейкоцитов, СОЭ, уровни СРБ и Д-димера), суставного аспирата (количество лейкоцитов, доля палочкоядерных нейтрофилов (ПЯН), бактериологических исследований (от 1 до 3 последовательно взятых до операции образцов суставной жидкости, интраоперационно забранных тканевых биоптатов, суставной жидкости при её наличии, смывов с удаленных металлоконструкций). В 3 случаях в группе I и в 9 случаях в группе II были учтены результаты исследования крови на стерильность у пациентов с признаками системной воспалительной реакции – повышение уровня прокальцитонина в крови более 1,0 нг/мл.

За эффективность санирующего этапа принимали отсутствие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса на момент поступления на второй этап лечения. Благоприятным исходом двухэтапного лечения считали отсутствие рецидива ППИ в течение не менее 2-х лет после реимплантации эндопротеза или артрорезирования или «жизнь со спейсером» без признаков инфекции.

Статистические методы. Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц, визуализацию структуры данных и их анализ проводили с помощью программы MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США) и программы Graf Pad. Для описания количественных показателей выполняли проверку на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении для описания признака использовали его среднее значение и среднеквадратичное отклонение с 95 % ДИ. Сопоставление количественных признаков между группами сравнения выполняли с применением критерия Манна-Уитни. Категориальные данные (пол, тип ППИ, исход) описывали условными кодами не измеряемых категорий, не подлежащих упорядочиванию. Для оценки эффективности проведенного лечения в группах проводили расчет точного теста Фишера. Различия показателей между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

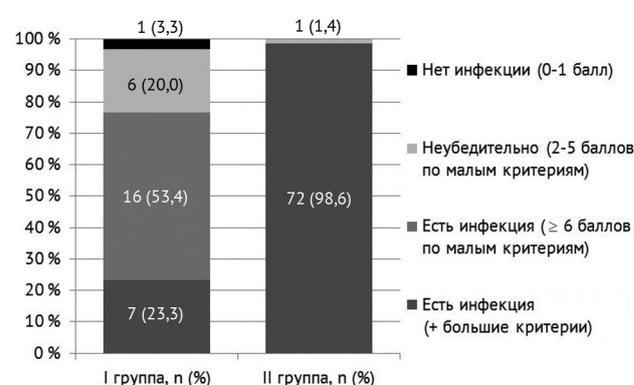


Рис. 1. Частота выявления ППИ согласно критериям диагностики ИСМ (2018)

Клиническая картина ППИ была сопоставима в обеих группах исследования. У всех пациентов, включенных в исследование, присутствовал болевой синдром. Отек и гиперемия наблюдались в 51,8 и 43,9 % слу-

чаев соответственно в группах I и II. Свищевая форма ППИ была диагностирована в I группе в 22,2 %, во II – в 26,8 % случаев; общая гипертермия до фебрильных цифр отмечалась у 48,1 % и 53,7 % пациентов соответственно. Во II группе из проанализированных 9 случаев септицемия выявлена в 2 случаях, в I группе среди проанализированных 3-х случаев положительного роста гемокультуры не было (p = 1,0000).

В обеих группах пациентов отмечено повышение уровней маркеров воспаления в дооперационном периоде (табл. 2). При этом уровень СРБ крови, СОЭ, а также количество лейкоцитов в синовиальной жидкости у пациентов II группы статистически значимо превышали аналогичные показатели в группе I (p < 0,05).

Согласно диагностическому алгоритму ICM (2018), 23,3 % (n = 7) пациентов с КНИ на момент поступления в стационар набрали менее 5 баллов, при этом значения лабораторных маркеров воспаления у них были ниже референсных значений, а средний уровень показателей был значимо ниже, чем у пациентов с подтвержденной ППИ (табл. 3). Однако в этих случаях были выявлены рентгенологические признаки ранней нестабильности эндопротеза (выраженные зоны остеолита, резорбции, R-просветления).

В структуре возбудителей КПИ ведущим патогеном были стафилококки (69,8 %). Стоит отметить, что в исследуемых случаях не было выделено штаммов MRSA, однако выявлен высокий удельный вес MRSE из общего числа коагулазонегативных стафилококков (рис. 2).

Видовой состав грамотрицательных микроорганизмов в виде монокультуры был представлен *E. coli*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter cloacae*, в микробных ассоциациях – *Acinetobacter baumannii*.

В группе II в 5 случаях (6,8 %) возбудитель был выделен только из интраоперационного материала: в трех случаях – *S. aureus* и по одному случаю – *E. faecalis* и *S. haemolyticus*. Кроме того, еще в четырех случаях (5,5 %) полученный из дооперационных аспиратов рост штаммов – *S. aureus* (n = 2) и коагулазонегативных стафилококков (n = 2) – не был подтвержден результатами исследования интраоперационного материала.

Средняя длительность интервала между хирургическими этапами лечения ППИ в группах I и II составила, соответственно, 2,5 мес. (ДИ = 95 %; 1,2-4,9) и 2,8 мес. (ДИ = 95 %; 0,2-17,5). При этом после саннирующего этапа рецидив ППИ был выявлен только у 12,3 % (9 из 73) пациентов группы II (рис. 3).

Таблица 2

Лабораторные показатели в группах в предоперационном периоде

Показатели			I группа (n = 30)	II группа (n = 73)	p
Кровь	СОЭ (мм/ч)		45,9 ± 26,7	64,2 ± 29,2	0,0029
	СРБ (мг/л)		33,6 ± 40,9	76,1 ± 64,1	0,0002
	Д-димер (нг/мл)		2672,8 ± 1663,8	2392,6 ± 1383,7	0,4231
СЖ	Лейкоциты (кл/мкл)	пункция 1	16221,4 ± 25920,0	40492,5 ± 63337,1	0,0075
		пункция 2	12885,8 ± 27912,7	21310,6 ± 33027,3	0,3178
		пункция 3	18876,5 ± 25286,1	48550,0 ± 76314,7	0,0366
	ПЯН 1 (%)	пункция 1	88,6 ± 7,6	89,1 ± 12,6	0,8169
		пункция 2	88,8 ± 6,8	88,3 ± 9,0	0,8545
		пункция 3	80,1 ± 22,0	90,8 ± 6,8	0,1069

СЖ – здесь и далее суставная жидкость

Таблица 3

Средние значения лабораторных показателей пациентов с КНИ (n = 30) с подтвержденной и не подтвержденной ППИ по критериям ICM (2018)

Показатели		ППИ		p
		подтверждена (n = 23)	не подтверждена (n = 7)	
Кровь	СОЭ (мм/ч)	53,8 ± 27,0	24,3 ± 7,0	0,0001
	СРБ (мг/л)	43,7 ± 44,5	8,2 ± 6,3	0,0022
	Д-димер (нг/мл)	2753,7 ± 1687,8	2418,4 ± 1687,7	0,6569
СЖ – пункция 1	Лейкоциты (кл/мкл)	22532,1 ± 28420,8	444,6 ± 849,8	0,0026
	ПЯН (%)	88,6 ± 7,6	-	-

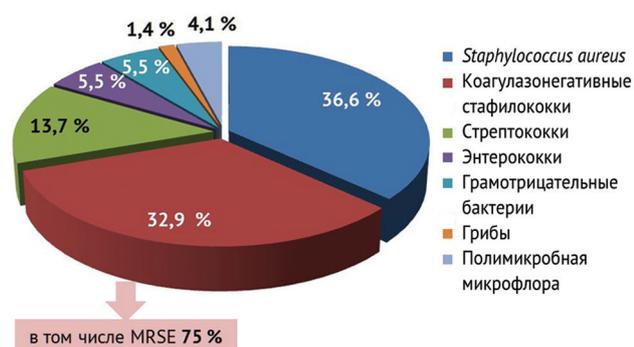


Рис. 2. Видовой спектр возбудителей КПИ



Рис. 3. Исходы каждого этапа лечения

Доля пациентов, отказавшихся от выполнения второго этапа лечения, составила 3,3 и 7,8 % соответственно в группах I и II. Причинами «жизни со спейсером» были нежелание пациента принять предложенный план лечения (артродезирование после установки блоковидного спейсера, $n = 3$), абсолютные противопоказания к оперативному лечению на фоне сопутствующей патологии ($n = 2$), отказ пациента от оперативного лечения после перенесенной коронавирусной инфекции ($n = 1$). Показаниями для артродезирования являлись большие дефекты мягких тканей и/или костей, формирующих коленный сустав, вследствие предшествующих операций, а также формирование контрактуры.

Реимплантация эндопротеза была выполнена 96,7 и 80,8 % пациентам, включенным в группы I и II, соответственно. Средний срок наблюдения после второго этапа реэндопротезирования в группе I составил 40,1 мес. (ДИ = 95 %; 6,2-77,7), в группе II – 29,4 мес. (ДИ = 95 %; 0,5-57,5), $p = 0,0197$, при этом рецидивы ППИ с необходимостью повторной санации были диагностированы соответственно в 3,4 и 16,9 % ($p = 0,0928$) случаев. Средний период от реимплантации эндопротеза до развития рецидива ППИ у пациентов с КПИ составил 20,8 мес. (ДИ = 95 %; 1,7-48,2), у единственного пациента с КНИ – 11,9 месяца ($n = 1$).

Рецидивы ППИ в 8 случаях из 20 были обусловлены *S. aureus*, в 4-х случаях – коагулазонегативными стафилококками, в 3-х случаях – стрептококками, в 2-х случаях – грамотрицательными бактериями, в 3-х случаях была установлена полимикробная инфекция. В единственном случае неблагоприятного исхода у пациентов с КНИ был выделен *Streptococcus agalactiae*. Только в 26,3 % случаев (5 из 19) этиология рецидива КПИ совпала с этиологией ППИ на этапе санации: в трех случаях был выделен *S. aureus* и по 1 случаю – *E. coli* и *Streptococcus spp.* Несовпадение этиологии КПИ в 9 случаях связано с отсутствием роста микроорганизмов на последующих этапах санации при наличии признаков ППИ. Замещение микрофлоры при рецидивах в группе КПИ произошло в 5 случаях (табл. 4).

Таким образом, эффективность двухэтапного метода лечения ППИ в целом составила 96,7 % (1 из 30) и 74 % (19 из 26) соответственно в группах I и II ($p = 0,0064$) (рис. 3).

Таблица 4

Этиология КПИ при первичной ППИ и рецидиве

Первичная ППИ	Рецидив ППИ
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> MRSE
<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus oralis</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>E. faecalis</i>
<i>S. epidermidis</i> MRSE	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Corynebacterium jeikeium</i>

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние несколько лет возрос интерес исследователей к изучению исходов лечения КНИ протезированных суставов и поиска причин отсутствия роста возбудителей в биологическом материале, о чем свидетельствует увеличение количества научных публикаций по ключевой фразе «Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection» в системе PubMed с 33 за 2012-2017 гг. до 100 за период 2018-2023 гг. Однако в российском сегменте научной литературы данная тема не представлена. Одной из причин отсутствия роста микроорганизма может быть наличие инфекции, вызванной трудно-культивируемыми микроорганизмами, такими как грибы, нетуберкулезные микобактерии (*Listeria monocytogens*, *Propionibacterium acnes*, *Brucella*, *Coxiella burnetii*) и другие [11].

Культуральные методы диагностики инфекционного агента в настоящее время являются доступными стандартными тестами во многих областях медицины. Обнаружение микроорганизмов в инфицированных тканях и/или синовиальной жидкости после артропластики суставов позволяет провести этиотропную терапию и повысить шансы на успешный исход санацирующего лечения. Однако, по данным зарубежных исследований, процент отрицательных результатов микробиологического исследования при установленном диагнозе инфекционного осложнения имеет широкий диапазон. Частота КНИ колеблется от 7 [10] до 42,1 % [12, 13]. Промежуточные результаты в своих исследованиях освещают Huang et al. (2012) – 11,9 % [7], Tan TL et al. (2018) – средний показатель за 15 лет составил 22 %, при этом в разрезе по годам частота варьировала от 11,9 до 33,3 % [14], Malekzadeh et al. (2010) – 35 % [15]. Настоящее исследование показало

частоту возникновения КНИ почти у трети всех выявленных случаев ППИ (29,2 %).

По литературным данным, наиболее частыми причинами отсутствия роста микроорганизмов в исследуемых биологических материалах могут быть предшествующая антибактериальная терапия [16, 17], дренирование раны [18], орошение раны растворами антисептиков перед взятием проб [19], взятие недостаточного количества образцов тканей (необходимо не менее 3-5) или из не инфицированных областей [20], увеличение времени транспортировки образцов, несоблюдение сроков инкубации или отсутствие сред для роста атипичных микроорганизмов. В нашем исследовании наиболее очевидной причиной отсутствия роста микроорганизмов был прием антибактериальных препаратов в период до установленного диагноза ППИ, что было выявлено в 50 % наблюдений в группе I. В нашей медицинской организации взятие биоматериала для бактериологического посева стандартизовано, исследование компонентов эндопротеза проводится с последующей обработкой ультразвуком и инкубацией не менее 14 суток с созданием необходимых условий для культивирования аэробов, анаэробов, капнофилов и грибов.

Не менее важной проблемой идентификации возбудителей ППИ является способность ряда микроорганизмов, таких как стафилококки и синегнойная палочка, из планктонных форм на поверхности имплантатов образовывать биопленку, которая служит барьером для их обнаружения. [21, 22]. Другим фактором, препятствующим идентификации бактерий, является наличие в биопленках их жизнеспособных, но не культивируемых форм. Такие клетки временно теряют способность

расти на обычных бактериологических средах, но могут восстанавливать свою метаболическую активность при определенных условиях [23, 24]. Кроме того, особенностями *S. aureus*, помимо выше описанного, является способность к внутриклеточному существованию при интернализации в остеобласты и остеоциты, что также может способствовать неудаче в идентификации возбудителя.

В настоящее время обсуждение проблемы инфекции с участием микробных биопленок переходит на новый этап, поскольку, помимо культуральных методов идентификации возбудителей, появились молекулярные методы диагностики (использование ДТТ-технологий и ПЦР-секвенирование). Последний метод позволяет идентифицировать организмы в образце путем высокопроизводительного параллельного секвенирования всей присутствующей микробной ДНК с последующим сравнением сгенерированных считываний последовательностей с биоинформационной базой данных всех известных микроорганизмов [25]. Возможно, в ближайшем будущем с внедрением новых технологий статистика числа ППИ с отсутствием роста микроорганизмов изменится. Следует отметить в качестве недостатков молекулярных методов диагностики их высокую стоимость и невозможность определения чувствительности к антибактериальным препаратам. В современных условиях для улучшения идентификации патогенов рекомендуют повторный отбор проб для микробиологического исследования, при отсутствии роста микроорганизма – проведение инкубации культур не менее 14 дней, выполнение ультразвуковой обработки имплантатов, рекомендуют также воздержаться от назначения антибиотиков до тех пор, пока не будут отобраны образцы для исследования [26].

Несмотря на совершенствование диагностических критериев ППИ (ICM, 2018), демонстрирующих высокую чувствительность (97,7 %) и специфичность (99,5 %) [8] с возможностью верификации инфекционного процесса при отсутствии роста микроорганизма в исследуемых биологических материалах, диагностика КНИ продолжает представлять на практике проблему. В нашем исследовании в 7 случаях с установленным диагнозом КНИ сумма баллов по критериям ICM была менее 5. При этом были установлены статистически значимые различия в уровне маркеров воспаления (СОЭ, СРБ и цитоза) в сравнении со случаями неподтвержденной КНИ; отсутствовали различия только в уровне D-димера. Диагноз ППИ данной группе пациентов был выставлен, опираясь на рентгенологические критерии ранней нестабильности эндопротеза – наличие зон остеолитов или резорбции. По-видимому, в таких сомнительных ситуациях для верификации диагноза и подбора оптимальной хирургической тактики (одноэтапная, а не двухэтапная ревизия) может помочь экстренное гистологическое исследование измененных тканей во время операции. Предложенная L. Mogawietz с соавторами методика определения более 23 нейтрофильных гранулоцитов на 10 полях зрения под большим увеличением позволяет провести дифференциальную диагностику между асептическим и инфекционным расшатыванием эндопротеза [27].

По данным литературы, экстренное гистологическое исследование имеет чувствительность 95-98 %, специфичность 98-99 %.

В настоящее время описана возможность автоматизации данной методики с использованием шкалы CD15 focus score и компьютерной программы CD 15 quantifier [28]. Чувствительность данного метода составляет 83 % при специфичности 86,4 %, точность 84,6 %. Данный метод позволяет за меньший временной промежуток, в отличие от микробиологического исследования, верифицировать диагноз ППИ, обусловленной низковирулентными возбудителями. Иммуногистохимические исследования антигена CD15 на поверхности нейтрофилов значительно повышают точность диагностики ППИ, что подтвердили работы Силантьевой Т.А. с соавторами в 2021 г. на материале инфицированных перипротезных мембран [29].

Группа авторов Li H., Yang R., Geng L. (2014), описывая КНИ, предложила гипотезу о том, что инфекционный процесс с отрицательным посевом характеризуется медленным началом и умеренной воспалительной реакцией. По результатам нашего исследования, в группе КНИ средние уровни СРБ, СОЭ и количество лейкоцитов в суставной жидкости были в 1,5-2 раза ниже группы сравнения, что подтверждает гипотезу зарубежных коллег.

В 2018 г. опубликованы данные систематического мета-анализа исходов лечения КНИ, который включал обзор 8 англоязычных статей [30]. По объединенным данным, частота встречаемости инфекции с отрицательным микробиологическим посевом составила 11 % (n = 504) с частотой успеха 85-95 %, не было различий в частоте успеха с КПИ. Результаты недавнего мета-анализа, в который было включено 30 исследований, демонстрируют аналогичную или лучшую эффективность лечения КНИ в сравнении группой культуропозитивной ППИ – соответственно 81 и 76,4 % [30]. Одной из вероятных причин успеха лечения КНИ может быть банальное отсутствие инфекции в протезированном суставе, другой – наличие низковирулентных микроорганизмов, которые легче лечить, чем высоковирулентные, такие как метициллин-резистентный золотистый стафилококк [6].

В литературе *S. aureus* отводится лидирующая роль в развитии ППИ [31-34]. Анализ 219 случаев КНИ в исследовании Tap TL (2018) демонстрирует, что в случаях рецидива ППИ с положительным микробиологическим ростом на долю метициллин-чувствительного *S. aureus* приходится 38,5 % (10/26) случаев [14]. Результаты нашего исследования также подтверждают ведущую роль *S. aureus* в этиологии КПИ как впервые выявленной (в 32,9 % случаев), так и рецидива (в 50 % случаев). Не менее важное значение в этиологии ППИ имеют MRSE стафилококки, которые, по нашим данным, составили 75 % из числа всех выделенных коагулазонегативных стафилококков. Поскольку ведущими возбудителями ППИ в нашем исследовании были *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки, преимущественно метициллин-резистентные, очевидной становится обоснованность обязательного применения ванкомицина в составе стартовой эмпи-

рической антибактериальной терапии в комбинации с цефоперазон/сульбактамом для расширения спектра антимикробной активности.

Bejon P. et al. (2010) описали 62 случая КНИ с частотой успеха двухэтапной санации 83 % через 5,75 года [31]. В нашем исследовании успешный исход лечения был достигнут в 96,7 и 74 % случаев ($p = 0,0064$) соответственно при культуroneгативной и культуropозитивной ППИ по итогам двухлетнего наблюдения.

Большинство исследований показали преимущество двухэтапного ревизионного эндопротезирования перед радикальной хирургической обработкой с сохранением эндопротеза при лечении пациентов с КНИ. По данным Tan T.L. et al. (2018), инфекция была ку-

пирована соответственно в 71,2 и 55,6 % случаев [14]; по результатам Berbari E.F. et al. (2007) – в 94 и 71 % случаев, Huang R. et al. (2012) достигли эффективности соответственно в 70 и 50 % наблюдений. Только Malekzadeh D. et al. (2010) сообщают о сопоставимых результатах лечения 135 случаев КНИ – доля пациентов с купированной инфекцией через 5 лет после санации вне зависимости от сохранения или удаления эндопротеза составила 78 % [15]. Вместе с тем, результаты недавнего мета-анализа (2023) также показали, что выполнение операций с заменой инфицированного эндопротеза – как одно-, так и двухэтапных – было более эффективно для лечения КНИ в сравнении с санацией с сохранением эндопротеза – частота рецидивов составила, соответственно, 11,5, 16,1 и 22,2 % случаев [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании наиболее очевидной причиной отсутствия роста микроорганизмов был прием антибактериальных препаратов в период до установленного диагноза перипротезной инфекции.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности метода двухэтапного ревизионного эндопротезирования

с назначением эмпирической антибактериальной терапии широкого спектра при лечении культуroneгативной инфекции коленного сустава, составившей при 2-летнем наблюдении 96,7 %, что статистически значимо превысило результаты лечения культуropозитивной инфекции с установленной этиологией – 74 %.

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

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

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие. Не применимо.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Reisener M, Perka C. Do Culture-Negative Periprosthetic Joint Infections Have a Worse Outcome Than Culture-Positive Periprosthetic Joint Infections? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6278012. doi: 10.1155/2018/6278012
2. Yoon HK, Cho SH, Lee DY, et al. A Review of the Literature on Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Knee Surg Relat Res.* 2017;29(3):155-164. doi: 10.5792/ksrr.16.034
3. Kalbian I, Park JW, Goswami K, et al. Culture-negative periprosthetic joint infection: prevalence, aetiology, evaluation, recommendations, and treatment. *Int Orthop.* 2020;44(7):1255-1261. doi: 10.1007/s00264-020-04627-5
4. Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М. 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
5. Mortazavi SM, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):3049-54. doi: 10.1007/s11999-011-2030-8
6. Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *J Arthroplasty.* 2013;28(6):899-903. doi: 10.1016/j.arth.2012.10.022
7. Huang R, Hu CC, Adeli B, Mortazavi J, Parvizi J. Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(10):2717-23. doi: 10.1007/s11999-012-2434-0
8. Goh GS, Parvizi J. Diagnosis and Treatment of Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2022;37(8):1488-1493. doi: 10.1016/j.arth.2022.01.061
9. Николаев Н.С., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Назарова В.В., Добровольская Н.Ю. «Неожиданные» инфекции при асептических ревизиях. *Травматология и ортопедия России.* 2021;27(3):56-70. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-56-70
10. Trampuz A, Renz N. *Pocket Guide to Diagnosis Treatment of Periprosthetic Joint Infection (PJI).* PRO-IMPLANT foundation; 2017.
11. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1113-9. doi: 10.1086/522184
12. Kim YH, Kulkarni SS, Park JW, Kim JS, Oh HK, Rastogi D. Comparison of infection control rates and clinical outcomes in culture-positive and culture-negative infected total-knee arthroplasty. *J Orthop.* 2015;12(Suppl 1):S37-43. doi: 10.1016/j.jor.2015.01.020
13. Kim YH, Park JW, Kim JS, Kim DJ. The outcome of infected total knee arthroplasty: culture-positive versus culture-negative. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(10):1459-67. doi: 10.1007/s00402-015-2286-7
14. Tan TL, Kheir MM, Shohat N, Tan DD, Kheir M, Chen C, Parvizi J. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: An Update on What to Expect. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;3(3):e0060. doi: 10.2106/JBJS.OA.17.00060
15. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(8):2039-45. doi: 10.1007/s11999-010-1338-0
16. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(9):1869-75. doi: 10.2106/JBJS.G.01255
17. Николаев Н.С., Борисова Л.В., Дидиченко С.Н., Орлова А.В., Пчелова Н.Н. Оптимальные методы лечения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях. *Уральский медицинский журнал.* 2015;(10):51-56.
18. Yoon HK, Cho SH, Lee DY, Kang BH, Lee SH, Moon DG, Kim DH, Nam DC, Hwang SC. A Review of the Literature on Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Knee Surg Relat Res.* 2017;29(3):155-164. doi: 10.5792/ksrr.16.034
19. Goh GS, Parvizi J. Think Twice before Prescribing Antibiotics for That Swollen Knee: The Influence of Antibiotics on the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(2):114. doi: 10.3390/antibiotics10020114

20. Parvizi J, Erkokac OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(5):430-6. doi: 10.2106/JBJS.L.01793
21. 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(7):654-63. doi: 10.1056/NEJMoa061588
22. Peterson BW, He Y, Ren Y, et al. Viscoelasticity of biofilms and their recalcitrance to mechanical and chemical challenges. *FEMS Microbiol Rev.* 2015;39(2):234-45. doi: 10.1093/femsre/fuu008
23. Oliver JD. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2010;34(4):415-25. doi: 10.1111/j.1574-6976.2009.00200.x
24. Lleò MM, Benedetti D, Tafi MC, Signoreto C, Canepari P. Inhibition of the resuscitation from the viable but non-culturable state in *Enterococcus faecalis*. *Environ Microbiol.* 2007;9(9):2313-20. doi: 10.1111/j.1462-2920.2007.01345.x
25. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, Parvizi J. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(2):147-154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434
26. Kurtz SM, Lau EC, Son MS, et al. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty.* 2018;33(10):3238-3245. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042
27. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, et al. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology.* 2009;54(7):847-53. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x
28. Кренн Ф., Колбель Б., Винерт С. и др. Новый алгоритм гистопатологической диагностики перипротезной инфекции с применением шкалы CD15 focus score и компьютерной программы CD15 Quantifier. *Травматология и ортопедия России.* 2015;(3):76-85. doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-76-85
29. Силантьева Т.А., Ермаков А.М., Тряпичников А.С. Гистологическая оценка перипротезной инфекции с использованием шкалы HOES и анализа экспрессии CD15 на этапе ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2021;27(2):84-98. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-84-98
30. Li F, Qiao Y, Zhang H, Cao G, Zhou S. Comparable clinical outcomes of culture-negative and culture-positive periprosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):210. doi: 10.1186/s13018-023-03692-x
31. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(3):569-75. doi: 10.1093/jac/dkp469
32. Божкова С.А., Богданова Т.Я., Краснова М.В. и др. Экспериментально-клиническое исследование фенотипических особенностей штаммов *S. epidermidis* и их роль в возникновении и развитии имплант-ассоциированной инфекции после ортопедических операций. *Травматология и ортопедия России.* 2014;(2):68-77. doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-2-68-77
33. Botelho AMN, Nunes ZDG, Asensi MD, et al. Characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from hospital indoor air and a comparative analysis between airborne and inpatient isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 8):1136-1145. doi: 10.1099/jmm.0.035931-0
34. Николаев Н.С., Любимова Л.В., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Алексеева А.В. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(4):98-108. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108

Статья поступила в редакцию 11.04.2023; одобрена после рецензирования 19.04.2023; принята к публикации 20.06.2023.

The article was submitted 11.04.2023; approved after reviewing 19.04.2023; accepted for publication 20.06.2023.

Информация об авторах:

1. Людмила Валентиновна Любимова – врач-клинический фармаколог, borisova-80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5750-4459>;
2. Светлана Анатольевна Божкова – доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением, clinpharm-rniito@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>;
3. Надежда Николаевна Пчелова – врач клинической лабораторной диагностики, nadyapchelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9507-9118>;
4. Елена Васильевна Преображенская – начальник отдела, alenka_22@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>;
5. Евгений Александрович Любимов – врач анестезиолог-реаниматолог, fc@orthoscheb.com, <https://orcid.org/0000-0001-5262-0197>.

Information about the authors:

1. Lyudmila V. Lyubimova – Clinical Pharmacologist, borisova-80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5750-4459>;
2. Svetlana A. Bozhkova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department, clinpharm-rniito@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>;
3. Nadezhda N. Pchelova – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, nadyapchelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9507-9118>;
4. Elena V. Preobrazhenskaya – Head of Department, alenka_22@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>;
5. Evgeniy A. Lyubimov – Anesthesiologist-resuscitator, fc@orthoscheb.com, <https://orcid.org/0000-0001-5262-0197>.

Вклад авторов:

Любимова Л.В. – концептуализация, исследование, обработка данных, написание текста статьи, управление проектом.
Божкова С.А. – рецензирование и редактирование статьи, контроль.
Пчелова Н.Н. – концептуализация, исследование.
Преображенская Е.В. – методология, валидация, формальный анализ, визуализация.
Любимов Е.А. – концептуализация, исследование.

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.