

Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 5. С. 562-569.
Genij Ortopedii. 2021. Vol. 27, no. 5. P. 562-569.

Научная статья

УДК 616.728.3-018.46-002-089.28-06

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-5-562-569>

Возможности выявления латентной ППИ при ревизионном эндопротезировании коленного сустава

А.Н. Пантелеев[✉], С.А. Божкова, П.М. Преображенский, А.В. Каземирский

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

Автор, ответственный за переписку: Александр Николаевич Пантелеев, alex.pant95@mail.ru

Аннотация. Введение. В работе представлен сравнительный анализ рутинных скрининговых методов и алгоритма EBJIS 2021 в выявлении латентной перипротезной инфекции у пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования коленного сустава по причине асептической нестабильности компонентов эндопротеза и после имплантации спейсера. **Материалы и методы.** В группу 1 включили 49 пациентов, которым ревизионное эндопротезирование выполнено по причине асептической нестабильности компонентов эндопротеза, в группу 2 – 47 пациентов с имплантированным ранее по поводу перипротезной инфекции спейсером. **Результаты и обсуждение.** Значимых различий между группами пациентов по возрасту, полу и дооперационным уровням СОЭ и СРБ крови не установлено. В 62,2 % случаев аспират не соответствовал требованиям для проведения цитологического исследования, что ограничило его диагностическую значимость. Наиболее часто выделяемым возбудителем из интраоперационного материала в обеих группах были коагулазо-негативные стафилококки, однако в 70 % случаев эти результаты были диагностически незначимы, а диагноз инфекции установлен только в 8,2 % случаев в группе 1 и 12,8 % – в группе 2. При этом шансы выделения возбудителя из тканевых биоптатов были выше в 5,6 раза в сравнении с интраоперационным аспирином (OR = 5,6, 95 % ДИ = 1,2-26,4). При отсутствии роста в дооперационном аспирате почти в 25 % случаев получен рост из интраоперационного материала, из которых в 40,9 % случаев возбудитель был диагностически значим, а шансы его выделения увеличивались в 4,7 раза при сочетании повышении СОЭ и СРБ крови (OR = 4,686, 95 % ДИ = 0,765-28,700). При использовании критериев EBJIS 2021 инфекцию подтвердили более чем в 10 % случаев в каждой группе, а диагностическая значимость критериев превосходила значимость применения рутинных методов скрининга. При сроке наблюдения более 2 лет эффективность лечения составила 95,3 %, а признаки инфекции выявлены в 4,7 % случаев вне зависимости от группы. **Заключение.** Критерии EBJIS 2021 характеризуются высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, что позволяет выявить перипротезную инфекцию на момент ревизионного эндопротезирования коленного сустава даже при ее латентном течении и скорректировать тактику лечения пациента без инфекции в анамнезе.

Ключевые слова: ревизионное эндопротезирование, коленный сустав, перипротезная инфекция

Для цитирования: Возможности выявления латентной ППИ при ревизионном эндопротезировании коленного сустава / А.Н. Пантелеев, С.А. Божкова, П.М. Преображенский, А.В. Каземирский // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 5. С. 562-569. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-5-562-569>

Original article

Possibilities of latent PJI detection in revision knee arthroplasty

A.N. Panteleev[✉], S.A. Bozhkova, P.M. Preobrazhensky, A.V. Kazemirsky

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

Corresponding author: Alexander N. Panteleev, alex.pant95@mail.ru

Abstract. Introduction The paper presents a comparative analysis of routine screening methods and the EBJIS 2021 algorithm in detection of latent periprosthetic joint infection in patients admitted for revision knee arthroplasty due to aseptic loosening and after spacer implantation. **Materials and methods** Group 1 included 49 patients who underwent revision knee arthroplasty due to aseptic loosening, group 2 were 47 patients with PJI after spacer implantation. **Results and discussion** There were no significant differences between patient groups in terms of age, gender, and preoperative ESR and CRP levels. In 62.2 % of all cases, the aspirate was inappropriate for cytological examination; this fact limited its diagnostic value. The most frequently intraoperatively isolated pathogen in both groups was coagulase-negative staphylococci. However, in 70 % of cases these results were not diagnostically significant, and infection was diagnosed only in 8.2 % of cases in group 1 and 12.8 % in group 2. Moreover, the chances of isolating the pathogen from tissue biopsies were 5.6 times higher than from intraoperative aspirate (OR = 5.6, 95 % CI = 1.2-26.4). In case of negative preoperative aspirate, in almost 25 % of cases, pathogens were isolated from intraoperative tissues, 40.9 % of them were diagnostically significant. The chances of its detection increased 4.7 times in combined increase in ESR and CRP blood level (OR = 4.686, 95 % CI = 0.765-28.700). Using EBJIS 2021 criteria, infection was confirmed in more than 10 % of cases in each group, and the diagnostic significance of the criteria exceeded the significance of using routine screening methods. At a follow-up period of more than 2 years, the effectiveness of treatment was 95.3 %, while signs of infection were detected in 4.7 % of cases, regardless of the group. **Conclusion** EBJIS 2021 criteria are characterized by high diagnostic sensitivity and specificity and enable to identify periprosthetic joint infection in knee revision cases even in its latent form and to correct treatment tactics in patients without a history of PJI.

Keywords: revision arthroplasty, knee joint, periprosthetic joint infection

For citation: Panteleev A.N., Bozhkova S.A., Preobrazhensky P.M., Kazemirsky A.V. Possibilities of latent PJI detection in revision knee arthroplasty. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 5, pp. 562-569. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-5-562-569>

ВВЕДЕНИЕ

Перипротезная инфекция (ППИ) до сих пор остается серьезной медико-социальной проблемой. По данным регистра НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, основной причиной ревизионной артропластики является ППИ – более 50 % ежегодно [1]. В структуре причин ревизионных операций после первичного эндопротезирования (ЭП), по данным Национального регистра эндопротезирования Австралийской ортопедической ассоциации, в 2019 году ППИ составляла 23,7 %, занимающая второе место после асептической нестабильности компонентов эндопротеза (24,7 %) [2]. При этом

прогнозируемый рост числа первичных ЭП на 43 % к 2050 г. приведет к еще большему росту числа ревизионных операций – на 90 % [3].

Течение ППИ может иметь как выраженные клинические проявления в случаях острой инфекции, обусловленной высоковирулентными патогенами, так и протекать бессимптомно, например, при латентной ППИ, обусловленной низковирулентными возбудителями. О латентном течении ППИ говорят в тех случаях, когда отсутствуют локальные проявления острого воспалительного процесса и другие возможные объясне-

ния болей, отека и/или уменьшения амплитуды движений в оперированном суставе [4]. При этом латентное течение ППИ представляет значительные трудности для диагностики, а ошибка в дифференциальной диагностике ППИ и других причин реэндопротезирования (реЭП) приводит к неблагоприятным клиническим последствиям и значительно увеличивает финансовые затраты на дальнейшее лечение [5, 6]. Доступные в настоящее время скрининговые тесты и их комбинации в ряде случаев не могут дать нам убедительных данных о наличии или отсутствии латентной ППИ, что требует совершенствования алгоритмов своевременного выявления впервые развившегося или рецидивирующего инфекционного процесса перед выполнением реЭП. Самым современным из существующих в настоящий момент диагностических алгоритмов является алгоритм, предложенный в 2021 году Европейским обществом инфекции костей и суставов (EJIS) при

поддержке Общества скелетно-мышечной инфекции (MSIS) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) [7]. Трехуровневая концепция выявления ППИ, по мнению авторов, должна позволить эффективнее выявлять случаи ППИ, которые традиционно не классифицировались бы как инфекционные при использовании ранее предложенных критериев EJIS или MSIS, однако это требует дальнейших исследований.

Цель. Изучить диагностическую значимость рутинных скрининговых методов (сочетанное повышение СОЭ и СРБ крови, микробиологическое и цитологическое исследование аспирата) и алгоритма EJIS 2021 в выявлении латентной ППИ у пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования коленного сустава по причине асептической нестабильности компонентов эндопротеза и после имплантации спейсера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая когорта пациентов

Исследование носило ретроспективный характер. Проанализированы истории болезни 127 пациентов, поступивших для реЭП коленного сустава (КС) по различным причинам в клинику НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена за период 2018–2019 гг.

Для достижения однородности групп сравнения были сформулированы критерии включения в исследование:

- в анамнезе первичное ЭП КС при отсутствии задокументированной инфекции в области КС до первичного вмешательства или санирующая операция с удалением компонентов эндопротеза и установкой антимикробного спейсера по причине ППИ;
- отсутствие роста микроорганизмов в дооперационном аспирате или отсутствие аспирата в суставе;
- наличие результатов микробиологического исследования перипротезных тканей.

В результате в исследование было включено 96 пациентов, которых разделили на группы сравнения в зависимости от причины реЭП: группа 1 – 49 пациентов, которым реЭП выполнено по причине асептической нестабильности компонентов эндопротеза, группа 2 – 47 пациентов с имплантированным ранее по поводу ППИ спейсером (рис. 1). Средний срок наблюдения составил 27 месяцев (18–36).

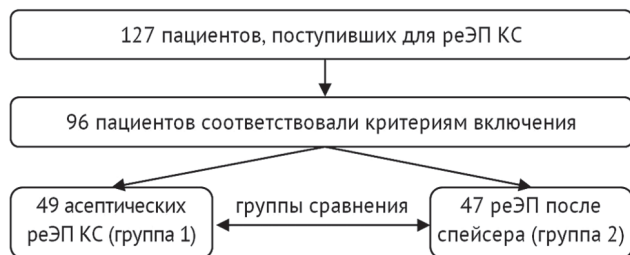


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Методы исследования

По данным медицинской документации у всех включенных в исследование пациентов изучали:

- уровень СОЭ и СРБ на момент госпитализации;
- результаты цитологического (ЦИ) и микробиологического (МБИ) исследования дооперационного аспирата;

– результаты МБИ интраоперационного биоматериала и структуру выделенных возбудителей;

– отсроченные исходы реЭП КС (за успешный исход принимали отсутствие клинико-лабораторных признаков рецидива ППИ на момент контрольного осмотра или дистанционного опроса пациентов; необходимость выполнения повторных оперативных вмешательств после реЭП по причине ППИ расценивали как неудачный исход).

Была выполнена оценка диагностической значимости результатов скрининга лабораторных показателей крови (СРБ и СОЭ) и ЦИ суставной жидкости (цитоз и доля ПЯН), а также комплексной оценки по критериям EJIS 2021 (табл. 1) в сравнении с результатами МБИ интраоперационного материала. Согласно критериям EJIS выделяют 3 группы пациентов: с маловероятной, вероятной и подтвержденной ППИ.

По данным медицинской документации, на предоперационном этапе всем пациентам было проведено клинико-лабораторное обследование, включая диагностическую аспирационную пункцию КС. При получении аспирата его направляли для МБИ, при отсутствии в аспирате примеси крови дополнительно выполняли ЦИ. Результаты МБИ принимали как диагностически значимые (ДЗ) в случаях выделения штамма патогенного микроорганизма из одного образца или одинаковых штаммов одного условно-патогенного возбудителя из ≥ 2 образцов биоматериалов.

Техника оперативного вмешательства

Всем пациентам, включенным в исследование, было выполнено реЭП КС с удалением компонентов эндопротеза или спейсера, цементной мантрии при её наличии, дебридментом костной и окружающих мягких тканей и обильным лаважем полости сустава изотоническим раствором хлорида натрия в группе 1 или раствором лавасепта в группе 2 (не менее 5 литров). Фиксацию компонентов ревизионного эндопротеза осуществляли при помощи содержащего антибиотик костного цемента (Refobacin bone cement или DePuy CMW 3 bone cement). Удаленные компоненты эндопротеза или спейсер направляли в микробиологическую лабораторию для ультразвуковой обработки и последующего бактериологического

го исследования соникационной жидкости. Также для МБИ интраоперационно забирали 5 образцов тканевых биоптатов и, при наличии, синовиальную жидкость.

Послеоперационное ведение пациентов

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили профилактику венозных тромбозомболических осложнений. Пациентам группы 1 проводили курс антибиотикопрофилактики (АБП) согласно утвержденному локальному протоколу (цефазолин, цефуроксим) продолжительностью до 3 суток. Пациенты группы 2 получали курс парентеральной антибиотикотерапии (АБТ), согласованный с клиническим фармакологом, в соответствии с возбудителями ППИ, выявленными на этапе санации, в течение 7–10 суток с последующим переходом на пероральные антибактериальные препараты с длительностью их приёма 1–2 месяца. После получения окончательных результатов МБИ интраопе-

рационного биоматериала, при необходимости, проводили коррекцию антибактериальной терапии.

Статистический анализ

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты анализировали средствами программной системы STATISTICA 10. Сопоставление частотных характеристик (пол, диагноз в соответствии с критериями EBJIS и исход) качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 Пирсона, критерия Фишера. Сравнение количественных параметров (возраст, уровни маркеров воспаления и структура возбудителей ППИ) в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев Манна-Уитни и отношения шансов (OR). В качестве центральной характеристики использовали медиану (Me), а в качестве мер рассеяния нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили (25–75 % МКИ). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Диагностические критерии ППИ EBJIS 2021, русскоязычная адаптация

Критерии	ППИ маловероятна	ППИ вероятна (2 и более «+» критерия, один из которых – основной)	ППИ подтверждена (один «+» критерий)
Основные критерии			
Клинические проявления	подтверждена другая причина дисфункции сустава	1) Rg-признаки нестабильности до 5 лет после ЭП 2) проблемы с заживлением послеоперационной раны 3) недавняя лихорадка или бактериемия 4) наличие «гноя» вокруг эндопротеза	свищевой ход, сообщающийся с эндопротезом
СРБ		> 10 мг/л	
Цитологическое исследование синовиальной жидкости			
Число лейкоцитов (кл/мл)	≤ 1,500	> 1,500	> 3,000
Доля ПЯН (%)	≤ 65 %	> 65 %	> 80 %
Биомаркеры синовиальной жидкости			
Альфа-дефенсин			«+»
Микробиологическое исследование			
Дооперационный аспират		положительная культура	
Интраоперационный аспират и перипротезные ткани	роста нет	выделение возбудителя из 1 биоматериала	одинаковые возбудители из ≥ 2 биоматериалов
Соникационная жидкость	роста нет	количество МО > 1 КОЕ/мл	количество МО > 50 КОЕ/мл
Гистологическое исследование			
Поля зрения 400×	«-»	≥ 5 ПЯН в 1 п/з	≥ 5 ПЯН в ≥ 5 п/з
			визуализация МО
Другое			
Ядерная визуализация	«-» сцинтиграфия	«+» сцинтиграфия	

Обозначения для табл. 1: ППИ – перипротезная инфекция, Rg-признаки – рентгенографические признаки, ЭП – эндопротезирование, СРБ – С-реактивный белок, ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы, МО – микроорганизмы, п/з – поле зрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании группы сравнения были сопоставимы по возрасту и гендерному составу: медиана возраста в группе 1 составила 67 лет (МКИ 57–72), в группе 2 – тоже 67 лет (МКИ 62–71) ($p > 0,05$).

Медианы уровня СОЭ и СРБ до операции между группами 1 и 2 значимо не различались и составили соответственно 16 мм/ч (МКИ 14–27) и 19 мм/ч (МКИ 13–34) ($p > 0,05$), 3,0 мг/мл (МКИ 1,47–6,2) и 3,3 мг/мл (МКИ 1,8–5,8) ($p > 0,05$).

Доля пациентов, у которых до операции были повышены оба маркера воспаления, составила 6,1 и 8,5 % соответственно в группах 1 и 2 ($p > 0,05$).

У подавляющего большинства пациентов, вошедших в исследование, до операции получен материал для МБИ (рис. 2), однако более чем у половины пациентов (62,2 %, $n = 56$) полученный аспират не соответствовал требованиям для проведения ЦИ, что су-

щественно ограничило диагностическую значимость данного метода исследования.

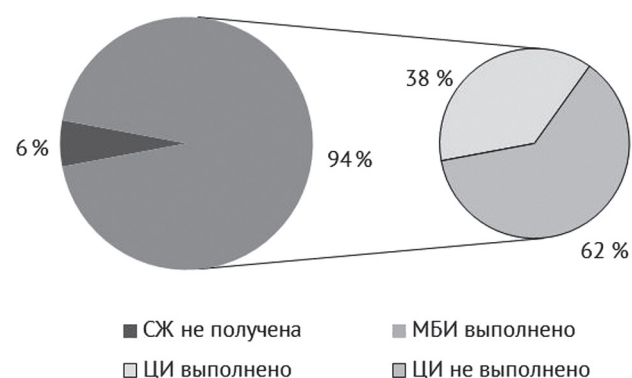


Рис. 2. Доля получения аспирата для МБИ и ЦИ

При оценке результатов ЦИ подавляющее большинство случаев (85,3 %, $n = 29$) характеризовалось нормальным цитологическим составом аспирата. При этом в группе 1 в 14,3 % случаев ($n = 3$ из 21) полученные результаты соответствовали критерию подтвержденной ППИ и по 1 случаю в каждой группе – вероятной ППИ.

По результатам МБИ интраоперационного биоматериала в обеих группах лидировали коагулазонегативные стафилококки, при этом, в большинстве случаев (70,4 %) диагностическая значимость полученных результатов была низкая (табл. 2).

Микробные ассоциации были выявлены в группе 1 в 4,1 % ($n = 2$), в группе 2 – в 6,4 % случаев ($n = 3$). Микробиологически диагноз ППИ был установлен только у 8,2 % ($n = 4$) пациентов из группы 1 и у 12,8 % ($n = 6$) пациентов из группы 2.

При сравнении результатов МБИ различных видов интраоперационных биоматериалов для выделения возбудителя решающее значение имело исследование тканевых биоптатов (табл. 3). При этом шансы выделения диагностически значимого возбудителя в 5,6 раза выше при исследовании тканевых биоптатов в сравнении с интраоперационным аспиратом ($OR = 5,6$, 95 % ДИ = 1,2–26,4). Однако и контаминирующую микрофлору также значимо чаще выделяют из образцов тканей ($OR = 5,88$, 95 % ДИ = 1,9–17,9).

Из всей когорты пациентов у 6,3 % ($n = 6$) не удалось получить аспират, при этом в одном случае был

выявлен положительный рост *Candida parapsilosis* из интраоперационного аспирата и из 5-и образцов тканевых биоптатов, еще у одного пациента из интраоперационного аспирата был изолирован штамм *S. saprophyticus*.

Среди пациентов с отрицательными результатами МБИ дооперационного аспирата ($n = 90$) в 24,4 % ($n = 22$) случаев получен рост микроорганизмов из интраоперационного биоматериала, из которых в 40,9 % ($n = 9$) случаев возбудитель был диагностически значимым. Шансы выделения возбудителя из интраоперационного материала увеличивались более чем в 4 раза у пациентов с сочетанным повышением СОЭ и сыровоточного СРБ, однако это было статистически незначимо ($OR = 4,686$, 95 % ДИ = 0,765–28,700).

Согласно критериям EBJIS ППИ была подтверждена более чем в 10 % случаев в каждой группе (табл. 4). При этом вероятная инфекция почти в 2 раза чаще определялась в группе пациентов со спейсерами.

Диагностическая специфичность изученных нами методов скрининга была высокой (табл. 5), однако чувствительность сыровоточных маркеров воспаления в обеих группах – низкой. Чувствительность ЦИ была высокой только у пациентов без инфекции в анамнезе (группа 1). Сочетание же различных методов выявления ППИ при использовании критериев EBJIS продемонстрировало высокую чувствительность и специфичность.

Таблица 2

Результаты микробиологического исследования интраоперационного биоматериала

Возбудитель	Группа 1, $n=49$			Группа 2, $n=47$		
	всего n (%)	в т.ч. ДЗ* n (%)	p , value	всего n (%)	в т.ч. ДЗ* n (%)	p , value
Коагулазо-негативные стафилококки (MRSE, MSSE, <i>S. saprophyticus</i>)	7 (14,3)	2 (4,1)	$> 0,05$	12 (25,5)	4 (8,5)	$> 0,05$
Анаэробы (<i>Propionibacterium</i> и др.)	1 (2)	0	$> 0,05$	4 (8,5)	0	$> 0,05$
Грам (–)	1 (2)	0	$> 0,05$	0	0	$> 0,05$
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (2)	1 (2)	$> 0,05$	0	0	$> 0,05$
<i>Streptococcus oralis</i>	0	0	$> 0,05$	1 (2,1)	1 (2,1)	$> 0,05$

Обозначения для табл. 2: ДЗ – диагностически значимо.

Таблица 3

Положительный рост возбудителя из различных интраоперационных биоматериалов

Интраоперационный биоматериал	Группа 1, $n = 49$			Группа 2, $n = 47$		
	всего n (%)	в т.ч. ДЗ* n (%)	p , value	всего n (%)	в т.ч. ДЗ* n (%)	p , value
Перипротезные ткани	9 (18,4)	4 (8,2)	$> 0,05$	12 (25,5)	6 (12,8)	$> 0,05$
Аспират	2 (4,1)	1 (2)	$> 0,05$	2 (4,3)	1 (2,1)	$> 0,05$
Соникационная жидкость	0	0	$> 0,05$	2 (4,3)	1 (2,1)	$> 0,05$

Обозначения для табл. 3: ДЗ – диагностически значимо.

Таблица 4

Распределение пациентов по подозрению на ППИ в соответствии с критериями EBJIS 2021

Группа	ППИ маловероятна, n (%)	ППИ вероятна, n (%)	ППИ подтверждена, n (%)	p , value
1, $n = 49$	37 (75,5)	6 (12,2)	6 (12,2)	$> 0,05$
2, $n = 47$	32 (68)	10 (21,3)	5 (10,7)	$> 0,05$
Всего	69 (71,9)	16 (16,7)	11 (11,4)	$> 0,05$

Обозначения для табл. 4: ППИ – перипротезная инфекция

Таблица 5

Диагностическая значимость результатов лабораторного скрининга и критериев EBJIS 2021 относительно МБИ интраоперационного биоматериала для выявления латентной ППИ

Маркеры	$> COЭ$ и СРБ		Цитоз и % ПЯН		EBJIS 2021	
Группа	1	2	1	2	1	2
Чувствительность (%)	33,3	20	100	0	100	100
Специфичность (%)	95,7	92,9	90,5	100	92,5	100

Обозначения для табл. 5: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы.

Контрольному осмотру/опросу были доступны 43 пациента группы 1 и 43 пациента группы 2. Анализ исходов показал, что группы были сопоставимы по эффективности лечения: успех достигнут у 95,3 % пациентов вне зависимости от группы исследования. Однако необходимо отметить, что большинство пациентов группы 1 получили короткий курс антибиотикопрофилактики, в то время как пациенты группы 2 – комбинированную длительную антибиотикотерапию (рис. 3). Вне зависимости от группы клинические проявления ППИ после реЭП были выявлены в 4,7 % случаев.

В группе 1 при проведении реЭП инфекция была подтверждена с помощью критериев EBJIS в 5 случаях, из них на момент контрольного осмотра у 3 пациентов проявлений ППИ не выявлено (табл. 6), при этом в двух случаях пациентам в раннем послеоперационном периоде была назначена АБТ в связи с выявлением ди-

агностически значимых патогенов из интраоперационного материала. Еще в двух случаях были установлены признаки ППИ со сроком манифестации 1 и 6 месяцев после реЭП.

В группе 2 у двух пациентов более чем через год после реЭП были выявлены симптомы ППИ. На момент реЭП согласно критериям EBJIS инфекция у них была маловероятна, что может свидетельствовать о развитии в последующем реинфекции, а не рецидива ППИ. Пациенты этой группы с вероятной ($n = 9$) и подтвержденной ($n = 4$) по критериям EBJIS ППИ на момент контрольного осмотра или дистанционного опроса не нуждались в повторных вмешательствах и не имели клинико-лабораторных признаков инфекции, что косвенно подтверждает необходимость проведения полноценной антибактериальной терапии при выполнении второго этапа оперативного лечения данной категории пациентов.

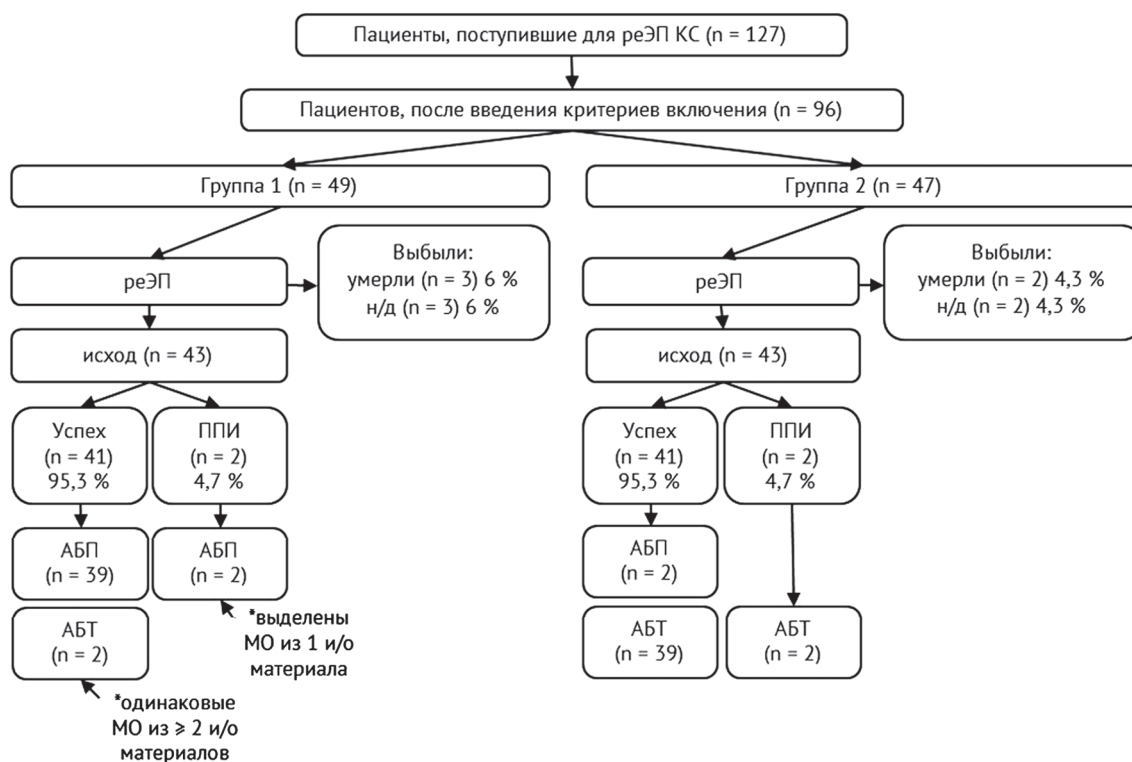


Рис. 3. Отсроченные исходы ревизионного эндопротезирования коленного сустава у пациентов в группах сравнения: н/д – недоступны, МО – микроорганизмы, и/о – интраоперационный

Таблица 6

Отсроченные исходы реЭП КС в зависимости от диагноза по критериям EBJIS 2021

Исход	Группа 1, n = 49				Группа 2, n = 47			
	ППИ маловероятна	ППИ вероятна	ППИ подтверждена	p, value	ППИ маловероятна	ППИ вероятна	ППИ подтверждена	p, value
Успех	34	4	3	< 0,001	28	9	4	> 0,05
ППИ	0	0	2	< 0,001	2	0	0	> 0,05
Всего	34	4	5		30	9	4	

Обозначения для табл. 6: ППИ – перипротезная инфекция.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день продолжается поиск идеального маркера для верификации диагноза ППИ и выявления персистирующей инфекции. Множество авторов сообщают о высокой диагностической значимости сочетанного повышения различных биомаркеров, таких как СОЭ, сывороточного СРБ, интерлейкинов, фи-

бриногена и D-димера [8–10]. Однако по результатам второй Международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции [11] консенсус в отношении оптимального сочетания сывороточных биомаркеров не достигнут. Поэтому СОЭ и СРБ остаются наиболее часто используемыми маркерами в диагно-

стике ППИ, так как их определение является малоинвазивной и доступной процедурой, в отличие от синовальных тестов, особенно при имплантированном спейсере, когда аспират в ряде случаев не может быть получен. Несмотря на доказанную эффективность определения СОЭ и СРБ сыворотки крови для выявления ППИ, диагностическая значимость указанных тестов для оценки эффективности санирующего этапа лечения ППИ изучена недостаточно. Так, в ряде публикаций исследователи указывают, что СОЭ и СРБ имеют ограничения в выявлении рецидива ППИ или реинфекции перед реЭП [12–15]. Другие авторы также сообщают о низкой чувствительности сывороточного СРБ в прогнозировании эффективности санации перед реЭП [16–19]. Так, например, Hoell S. с соавт. (2016) оценивают диагностическую чувствительность СРБ сыворотки крови в 42,1 %, а специфичность в 84,2 % [19]. С другой стороны, ряд исследователей, оценивавших сочетанное повышение СОЭ и СРБ между этапами 2-этапной ревизии, сообщают о 100 % чувствительности [20]. Однако, по данным других авторов, сочетанное повышение СОЭ и СРБ сыворотки крови имеет чувствительность и специфичность от 78,8 до 89 % [15, 17, 21]. Наше исследование показало меньшую чувствительность одновременного повышения сывороточных биомаркеров – 33,3 % в группе 1 и 20 % в группе 2, при несколько большей специфичности – 95,7 % и 92,9 % соответственно. При этом, несмотря на отсутствие статистической значимости, сочетанное повышение СОЭ и сывороточного СРБ более чем в 4 раза ($OR = 4,686$, 95 % ДИ = 0,765–28,700) увеличивало шансы выделения возбудителя из интраоперационного материала.

Высокую чувствительность и специфичность в диагностике ППИ у пациентов без инфекционных осложнений в анамнезе демонстрирует увеличение количества лейкоцитов и доли ПЯН в дооперационном аспирате из полости сустава [22–28]. Недавний мета-анализ десяти исследований показал, что повышение количества лейкоцитов в СЖ имеет чувствительность 90,0 % (95 % ДИ 87,2–92,2 %) и специфичность 89,8 % (95 % ДИ 81,4–94,7 %) [29]. Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании – в группе пациентов с неинфекционными причинами реЭП чувствительность ЦИ составила 100 %, специфичность – 90,5 %. ЦИ аспирата является надежным методом выявления впервые возникшей ППИ [30], однако ряд авторов сообщают о его низкой чувствительности при оценке эффективности санации перед реЭП. Так, Mühlhofer H.M.L. с соавт. (2017) выявили, что ЦИ аспирата сустава со спейсером имеет чувствительность 10 %, что затрудняет диагностику персистирующей инфекции у пациентов между этапами лечения [16]. Те же выводы можно сделать по результатам нашего исследования: у пациентов с имплантированным спейсером по причине ППИ ЦИ аспирата оказалось абсолютно нечувствительным методом (0 %), хотя и высокоспецифичным (100 %). Однако это могло быть обусловлено и небольшим количеством наблюдений.

На сегодняшний день нет ни одного диагностического теста, который бы обладал 100 % чувствительностью и специфичностью. Сравнительный анализ диагностической значимости, точности и специфичности

диагностических алгоритмов MSIS (Общество скелетно-мышечной инфекции, 2018), WAIOT (Всемирная ассоциация по борьбе с инфекциями в травматологии и ортопедии) и EBJIS (Европейское общество инфекций костей и суставов, 2018), проведенный Казанцевым Д.И. с соавт. (2020), показал наибольшую точность критериев MSIS (91,3 %), лучшую специфичность алгоритмов WAIOT и MSIS (95,8 %) [31]. Martin McNally с соавт. (2021) сообщили результаты проекта, разработанного EBJIS совместно с MSIS и ESCMID (Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний), итогом которых явились пересмотренные критерии ППИ [7]. По результатам нашего исследования критерии EBJIS (2021) оказались высокочувствительными и высокоспецифичными методами выявления ППИ, а выделение группы «ППИ вероятна» позволяет задуматься о возможном наличии латентного инфекционного процесса. На сегодняшний день подтверждение или исключение диагноза ППИ в таких случаях происходит отсрочено по результатам МБИ интраоперационного материала, что не позволяет своевременно изменить тактику хирургического лечения и послеоперационного ведения пациента. Кроме того, даже при отрицательных результатах скрининга перед реЭП (исследование СОЭ и СРБ, ЦИ и МБИ), до 15 % случаев обнаруживают рост микроорганизма лишь из одного образца интраоперационного биоматериала (Coventry-Tsukayama IV тип ППИ) [32–33].

К высокоспецифичным методам, имеющим лучшую, чем МБИ, корреляцию с окончательным клиническим диагнозом, относится, по данным многих авторов, экстренное гистологическое исследование перипротезных тканей [27, 34–37]. Этот метод позволяет подтвердить или исключить диагноз ППИ интраоперационно и своевременно скорректировать тактику лечения. Так, по данным Qiao J. с соавт. (2021), положительный результат экстренного гистологического исследования замороженных перипротезных тканей на этапе реЭП был независимо связан с последующим рецидивом ППИ, несмотря на нормальные уровни СОЭ и СРБ до реимплантации [38]. Рецидив ППИ возник у 8 (30,77 %) из 26 пациентов с положительной гистологией на этапе реЭП, по сравнению с 13 (9,49 %) из 137 пациентов с отрицательными результатами гистологического исследования. Кроме того, при положительной гистологии почти в 5 раз увеличивался риск неудачи ($OR = 4,70$; 95 % ДИ от 1,64 до 13,45). В нашем исследовании все случаи с вероятной ППИ по критериям EBJIS у пациентов группы 2 оказались ложноположительными, однако это может быть обусловлено эффективностью продленной антибактериальной терапии после реЭП. Для пациентов со спейсерами на сегодняшний день не существует системы верификации рецидива ППИ или реинфекции, а точно оценить диагностическую значимость данного алгоритма на этапе реЭП не представляется возможным, так как адекватный дебридмент и лаваж на этапе реЭП в сочетании с последующей системной АБТ могли привести к купированию еще не вылеченной ППИ, что требует дальнейших исследований. Возможно, 2 случая выявленной отсроченной инфекции у пациентов с маловероятной по критериям EBJIS ППИ можно было бы предотвратить при включении в комплекс обследо-

вания экстренного гистологического исследования перипротезных тканей, что позволило бы своевременно скорректировать тактику лечения.

Ограничения исследования

К ограничениям относится ретроспективный характер исследования, следствием которого является

отсутствие результатов экстренного гистологического исследования. Малое количество пациентов, включенных в группы сравнения, компенсировали строгими критериями включения в исследование и адекватными статистическими методами обработки полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рутинное исследование СОЭ и СРБ у пациентов, поступающих для реЭП КС, позволяет выявить группу риска, с высокой вероятностью выделения возбудителя из интраоперационного биоматериала. Предоперационное исследование цитологического состава аспирата у пациентов с имплантированным спейсером показало крайне низкую чувствительность, что ставит под сомнение целесообразность рутинного выполнения этого исследования у пациентов со спейсером. Критерии EBJIS 2021 характеризуются высокой диагностической чувствительностью и специфично-

стью, что позволяет выявить ППИ на момент реЭП КС даже при ее латентном течении и скорректировать тактику лечения пациента без инфекции в анамнезе. По-видимому, проведение экстренного интраоперационного гистологического исследования перипротезных тканей при выполнении реЭП может ускорить выявление ППИ и, соответственно, в адекватные сроки назначить эмпирическую антибактериальную терапию, которую можно будет скорректировать уже при получении результатов микробиологического исследования интраоперационных материалов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011-2013 годы / Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба, А.С. Филь, Ю.В. Муравьева // Травматология и ортопедия России. 2015. № 1. С. 136-151. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151>.
2. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR). Annual Report 2020. Hip, knee & shoulder arthroplasty. Adelaide. 2020. P. 1-474. URL: <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2020>.
3. The projected volume of primary and revision total knee arthroplasty will place an immense burden on future health care systems over the next 30 years / A. Klug, Y. Gramlich, M. Rudert, P. Drees, R. Hoffmann, M. Weissenberger, K.P. Kutzner // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2020. P. 1-12. DOI: 10.1007/s00167-020-06154-7.
4. The W.A.I.O.T. definition of high-grade and low-grade peri-prosthetic joint infection / C.L. Romanò, H.A. Khawashki, T. Benzakour, S. Bozhkova, H. Del Sel, M. Hafez, A. Johari, G. Lob, H.K. Sharma, H. Tsuchiya, L. Drago; World Association against Infection in Orthopedics and Trauma (W.A.I.O.T.) Study Group on bone and joint infection definitions // J. Clin. Med. 2019. Vol. 8, No 5. P. 650. DOI: 10.3390/jcm8050650.
5. Merollini K.M., Crawford R.W., Graves N. Surgical treatment approaches and reimbursement costs of surgical site infections post hip arthroplasty in Australia: a retrospective analysis // BMC Health Serv. Res. 2013. Vol. 13. P. 91. DOI: 10.1186/1472-6963-13-91.
6. Are we winning or losing the battle with periprosthetic joint infection: trends in periprosthetic joint infection and mortality risk for the Medicare population / S.M. Kurtz, E.C. Lau, M.S. Son, E.T. Chang, W. Zimmerli, J. Parvizi // J. Arthroplasty. 2018. Vol. 33, No 10. P. 3238-3245. DOI: 10.1016/j.arth.2018.05.042.
7. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection / M. McNally, R. Sousa, M. Wouthuyzen-Bakker, A.F. Chen, A. Soriano, H.C. Vogely, M. Clauss, C.A. Higuera, R. Trebše // Bone Joint J. 2021. Vol. 103-B, No 1. P. 18-25. DOI: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1.
8. Combined Measurement of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Chronic Periprosthetic Joint Infection / L. Qin, F. Li, X. Gong, J. Wang, W. Huang, N. Hu // J. Arthroplasty. 2020. Vol. 35, No 1. P. 229-234. DOI: 10.1016/j.arth.2019.08.012.
9. Comparing the Diagnostic Value of Serum D-Dimer to CRP and IL-6 in the Diagnosis of Chronic Prosthetic Joint Infection / T. Ackmann, B. Möllenbeck, G. Gosheger, J. Schwarze, T. Schmidt-Braekling, K.N. Schneider, A. Frommer, R. Dieckmann, C. Theil // J. Clin. Med. 2020. Vol. 9, No 9. P. 2917. DOI: 10.3390/jcm9092917.
10. Qiao L., Sun S. A retrospective comparison of thromboelastography and conventional coagulation parameters for periprosthetic joint infection diagnosis and reimplantation timing // Clin. Chim. Acta. 2021. Vol. 519. P. 118-125. DOI: 10.1016/j.cca.2021.04.014.
11. Материалы Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции / пер. с англ.; под общ. ред. Р.М. Тихилова, С.А. Божковой, И.И. Шубнякова. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2019. 314 с.
12. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis / C.A. Cipriano, N.M. Brown, A.M. Michael, M. Moric, S.M. Sporer, C.J. Della Valle // J. Bone Joint Surg. Am. 2012. Vol. 94, No 7. P. 594-600. DOI: 10.2106/JBJS.J.01318.
13. Diagnostic Value of Synovial White Blood Cell Count and Serum C-Reactive Protein for Acute Periprosthetic Joint Infection After Knee Arthroplasty / S.G. Kim, J.G. Kim, K.M. Jang, S.B. Han, H.C. Lim, J.H. Bae // J. Arthroplasty. 2017. Vol. 32, No 12. P. 3724-3728. DOI: 10.1016/j.arth.2017.07.013.
14. Utility of Serological Markers for Detecting Persistent Infection in Two-Stage Revision Arthroplasty in Patients With Inflammatory Arthritis / J. George, M. Jawad, G.L. Curtis, L.T. Samuel, A.K. Klika, W.K. Barsoum, C.A. Higuera // J. Arthroplasty. 2018. Vol. 33, No 7S. P. S205-S208. DOI: 10.1016/j.arth.2017.12.018.
15. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: And the Winner Is? / A. Shahi, T.L. Tan, M.M. Kheir, D.D. Tan, J. Parvizi // J. Arthroplasty. 2017. Vol. 32, No 9S. P. S232-S235. DOI: 10.1016/j.arth.2017.06.005.
16. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection: evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty seven months / H.M.L. Mühlhofer, C. Knebel, F. Pohlig, S. Feihl, N. Harrasser, J. Schauwecker, R. von Eisenhart-Rothe // Int. Orthop. 2018. Vol. 42, No 2. P. 265-271. DOI: 10.1007/s00264-017-3700-2.
17. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty / E. Ghanem, V. Antoci Jr., L. Pulido, A. Joshi, W. Hozack, J. Parvizi // Int. J. Infect. Dis. 2009. Vol. 13, No 6. P. e444-e499. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.02.017.
18. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? / S.K. Kusuma, J. Ward, M. Jacofsky, S.M. Sporer, C.J. Della Valle // Clin. Orthop. Relat. Res. 2011. Vol. 469, No 4. P. 1002-1008. DOI: 10.1007/s11999-010-1619-7.
19. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: What is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? / S. Hoell, A. Moeller, G. Gosheger, J. Harges, R. Dieckmann, D. Schulz // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2016. Vol. 136, No 4. P. 447-452. DOI: 10.1007/s00402-015-2404-6.
20. Lindsay C.P., Olcott C.W., Del Gaizo D.J. ESR and CRP are useful between stages of 2-stage revision for periprosthetic joint infection // Arthroplast. Today. 2017. Vol. 3, No 3. P. 183-186. DOI: 10.1016/j.artd.2016.08.002.
21. Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections / G. Balato, V. Franceschini, T. Ascione, A. Lamberti, F. Balboni, A. Baldini // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2018. Vol. 138, No 2. P. 165-171. DOI: 10.1007/s00402-017-2832-6.
22. Tande A.J., Patel R. Prosthetic joint infection // Clin. Microbiol. Rev. 2014. Vol. 27, No 2. P. 302-345. DOI: 10.1128/CMR.00111-13.

23. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening / L. Morawietz, O. Tiddens, M. Mueller, S. Tohtz, T. Gansukh, J.H. Schroeder, C. Perka, V. Krenn // *Histopathology*. 2009. Vol. 54, No 7. P. 847-853. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x.
24. Pandey R., Berendt A.R., Athanasou N.A. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2000. Vol. 120, No 10. P. 570-574. DOI: 10.1007/s004020000174.
25. Inflammatory response in 85 patients with loosened hip prostheses: a prospective study comparing inflammatory markers in patients with aseptic and septic prosthetic loosening / A. Nilsdotter-Augustinsson, G. Briheim, A. Herder, O. Ljunghusen, O. Wahlström, L. Ohman // *Acta Orthop.* 2007. Vol. 78, No 5. P. 629-639. DOI: 10.1080/17453670710014329.
26. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology / V. Krenn, L. Morawietz, G. Perino, H. Kienapfel, R. Ascherl, G.J. Hassenpflug, M. Thomsen, P. Thomas, M. Huber, D. Kendoff, D. Baumhoer, M.G. Krukemeyer, S. Natu, F. Boettner, J. Zustin, B. Kölbl, W. Rüther, J.P. Kretzer, A. Tiemann, A. Trampuz, L. Frommelt, R. Tichilow, S. Söder, S. Müller, J. Parvizi, U. Illgner, T. Gehrke // *Pathol. Res. Pract.* 2014. Vol. 210, No 12. P. 779-786. DOI: 10.1016/j.prp.2014.09.017.
27. Bori G., McNally M.A., Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When Will the Morphomolecular Diagnosis Be a Reality? // *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. 1412701. DOI: 10.1155/2018/1412701.
28. Musso A.D., Mohanty K., Spencer-Jones R. Role of frozen section histology in diagnosis of infection during revision arthroplasty // *Postgrad. Med. J.* 2003. Vol. 79, No 936. P. 590-593. DOI: 10.1136/pmj.79.936.590.
29. The role of synovial fluid analysis in the detection of periprosthetic hip and knee infections: a systematic review and meta-analysis / M. de Fine, G. Giavaresi, M. Fini, A. Illuminati, S. Terrando, G. Pignatti // *Int. Orthop.* 2018. Vol. 42, No 5. P. 983-994. DOI: 10.1007/s00264-018-3865-3.
30. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection / A. Trampuz, A.D. Hanssen, D.R. Osmon, J. Mandrekar, J.M. Steckelberg, R. Patel // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 117, No 8. P. 556-562. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.022.
31. Диагностика поздней перипротезной инфекции крупных суставов. Какой диагностический алгоритм выбрать? / Д.И. Казанцев, С.А. Божкова, А.Г. Золоткина, В.А. Пелеганчук, Ю.М. Батрак // *Травматология и ортопедия России*. 2020. Т. 26, № 4. С. 9-20. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-9-20.
32. The fate of the unexpected positive intraoperative cultures after revision total knee arthroplasty / R.L. Barrack, A. Aggarwal, R.S. Burnett, J.C. Clohisy, E. Ghanem, P. Sharkey, J. Parvizi // *J. Arthroplasty*. 2007. Vol. 22, No 6 Suppl. 2. P. 94-99. DOI: 10.1016/j.arth.2007.03.029.
33. Unexpected low-grade infections in revision hip arthroplasty for aseptic loosening: a single-institution experience of 274 hips / C. Hipfl, W. Mooij, C. Perka, S. Hardt, G.I. Wassilew // *Bone Joint J.* 2021. Vol. 103-B, No 6. P. 1070-1077. DOI: 10.1302/0301-620X.103B6.BJJ-2020-2002.R1.
34. Correlation of histological and microbiological findings in septic and aseptic knee implant failure / Y. Inagaki, Y. Uchiyama, M. Munemoto, M. Scarborough, C.A.F. Dodd, C.L.M.H. Gibbons, Y. Tanaka, N.A. Athanasou // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2019. Vol. 139, No 5. P. 717-722. DOI: 10.1007/s00402-019-03159-x.
35. Intraoperative Frozen Section Histology: Matched for Musculoskeletal Infection Society Criteria / G. Kwiecien, J. George, A.K. Klika, Y. Zhang, T.W. Bauer, C.A. Rueda // *J. Arthroplasty*. 2017. Vol. 32, No 1. P. 223-227. DOI: 10.1016/j.arth.2016.06.019.
36. Pandey R., Drakoulakis E., Athanasou N.A. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues // *J. Clin. Pathol.* 1999. Vol. 52, No 2. P. 118-123. DOI: 10.1136/jcp.52.2.118.
37. Diagnosis of infection in hip and knee revision surgery: intraoperative frozen section analysis / B.A. Francés, F.M. Martínez, J.L. Cebrian Parra, D.S. Grañeda, R.G. Crespo, S.L. López-Durán // *Int. Orthop.* 2007. Vol. 31, No 1. P. 33-37. DOI: 10.1007/s00264-005-0069-4.
38. Positive frozen section during reimplantation increases the risk of treatment failure in two-stage exchange arthroplasty even in patients with normal ESR and CRP / J. Qiao, C. Xu, W. Chai, L.B. Hao, Y. Zhou, J. Fu, J. Chen // *Bone Joint J.* 2021. Vol. 103-B, No 5. P. 916-922. DOI: 10.1302/0301-620X.103B5.BJJ-2020-0703.R3.

Статья поступила в редакцию 03.08.2021; одобрена после рецензирования 09.08.2021; принята к публикации 23.08.2021.

The article was submitted 03.08.2021; approved after reviewing 09.08.2021; accepted for publication 23.08.2021.

Информация об авторах:

1. Александр Николаевич Пантелеев – alex.pant95@mail.ru;
2. Светлана Анатольевна Божкова – доктор медицинских наук;
3. Петр Михайлович Преображенский – кандидат медицинских наук;
4. Александр Викторович Каземирский – кандидат медицинских наук.

Information about the authors:

1. Alexander N. Panteleev – M.D., alex.pant95@mail.ru
2. Svetlana A. Bozhkova – Doctor of Medical Sciences;
3. Petr M. Preobrazhensky – Candidate of Medical Sciences;
4. Alexander V. Kazemirsky – Candidate of Medical Sciences.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (регистрационный номер 121041300195-3).

Конфликт интересов нет.