

Гений ортопедии. 2023;29(2):180-189.

Genij Ortopedii. 2023;29(2):180-189.

Научная статья

УДК 616.728.3-089.843-77-022.1:616-018

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-2-180-189>**Экстренное гистологическое исследование в диагностике перипротезной инфекции при ревизионном эндопротезировании коленного сустава****А.Н. Пантелеев^{1✉}, С.А. Божкова¹, Р.М. Тихилов¹, А.В. Каземирский¹, Л.О. Анисимова¹, С.А. Гузюкина², П.М. Преображенский¹, М.П. Зиновьев², А.В. Овсянкин², В.Б. Накопия¹**¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Александр Николаевич Пантелеев, alex.pant95@mail.ru**Аннотация**

Введение. Для диагностики перипротезной инфекции (ППИ) используются диагностические алгоритмы, одним из компонентов которых является гистологическое исследование (ГИ). **Цель.** Оценить диагностическую значимость экстренного ГИ свежемороженого интраоперационного биоматериала в составе дооперационного скрининга пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования (реЭП) коленного сустава (КС), на наличие ППИ или отсутствие последней. **Материалы и методы.** В проспективное исследование включено 83 пациента, поступивших для реЭП КС в два травматолого-ортопедических центра. С целью выявления ППИКС использовали алгоритм European Bone and Joint Infection Society 2021 (EBJIS21). Диагностическую ценность скрининга на ППИ с учетом и без учета результатов экстренного ГИ выполняли в сравнении с результатами микробиологического исследования (МБИ) всех видов биоматериалов, полученных от каждого пациента. Дополнительно проводили субанализ в группах пациентов с асептической нестабильностью и с наличием антимикробного спейсера. **Результаты.** Доля расхождений результатов патоморфологического исследования свежемороженных и заключенных в парафине тканей составила 7,2 %, что не оказывало значимого влияния на интерпретацию результатов ($p > 0,05$). В 83,3 % случаев при подтверждении ППИ экстренным ГИ были выявлены диагностически значимые возбудители ($p < 0,001$). Положительный результат экстренного ГИ в 34 раза (95 % доверительный интервал (ДИ): 4,721 – 244,859) повышал шансы выделения диагностически значимых микроорганизмов по сравнению со случаями отрицательного результата ГИ. Доля выявленных случаев при включении экстренного ГИ в состав скрининга увеличилась с 2,4 до 8,4 %. Включение экстренного ГИ в состав скрининга улучшило диагностическую ценность как в общей когорте пациентов, так и при субанализе групп сравнения за счет увеличения чувствительности в 2 и более раз. **Заключение.** Соответствие результатов экстренного ГИ критериям наличия ППИ необходимо рассматривать как значимый прогностический фактор наличия инфекционного процесса, однако необходимо использовать данную методику только в комплексном алгоритме диагностики ППИ. Неудовлетворительные исходы в 18,2 % случаев вероятной ППИ свидетельствуют о необходимости смены подхода к ведению данной группы пациентов.

Ключевые слова: коленный сустав, ревизионное эндопротезирование, перипротезная инфекция, латентная ППИ, гистологическое исследование, замороженные ткани

Для цитирования: Пантелеев А.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Каземирский А.В., Анисимова Л.О., Гузюкина С.А., Преображенский П.М., Зиновьев М.П., Овсянкин А.В., Накопия В.Б. Экстренное гистологическое исследование в диагностике перипротезной инфекции при ревизионном эндопротезировании коленного сустава. *Гений ортопедии*. 2023;29(2):180-189. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-180-189. EDN NZAQNT.

Original article**Emergency histological examination in diagnosis of periprosthetic joint infection in revision total knee arthroplasty****A.N. Panteleev^{1✉}, S.A. Bozhkova¹, R.M. Tikhilov¹, A.V. Kazemirsky¹, L.O. Anisimova¹, S.A. Guzyukina², P.M. Preobrazhensky¹, M.P. Zinoviev², A.V. Ovsyankin², V.B. Nakopiya¹**¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint-Petersburg, Russian Federation² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russian Federation**Corresponding author:** Alexander N. Panteleev, alex.pant95@mail.ru**Abstract**

Introduction Diagnostic algorithms are used for detection of periprosthetic joint infection (PJI) including sampling for histological evaluation (HE). The purpose was to assess the diagnostic significance of emergency HE of fresh-frozen intraoperative biomaterial as part of preoperative PJI screening of patients undergoing revision total knee arthroplasty (RTKA). **Material and methods** The prospective study included 83 patients who were admitted to two trauma and orthopaedic centers for RTKA. The European Bone and Joint Infection Society 2021 (EBJIS21) algorithm was used to detect PJI of the knee joint. The diagnostic value of screening PJI with/without regard to the results of an emergency HE was compared with the results of a microbiological study (MBI) of all types of biomaterials obtained from each patient. Subanalysis was additionally performed in patients with aseptic instability and antimicrobial spacer. **Results** Pathomorphological examination of freshly frozen and paraffin-embedded tissues showed the difference of 7.2 %, which did not significantly affect the interpretation of the results ($p > 0.05$). Diagnostically significant pathogens were identified in 83.3 % of cases with PJI confirmed by emergency HE ($p < 0.001$). A positive emergency HE result increased the chances of isolating diagnostically significant organisms by 34 times (95 % confidence interval (CI): 4.721 – 244.859) as compared with negative HE cases. The proportion of detected cases with emergency HE included in the screening increased from 2.4 to 8.4 %. The inclusion of emergency HE in the screening improved the diagnostic value both in the general cohort of patients and in the subanalysis of comparison groups due to a two-fold increase in sensitivity. **Conclusion** Relevance of the emergency HE results and the PJI criteria should be considered as a significant prognostic factor for an infectious process, however, this technique should be used only in a complex algorithm for PJI detection. Poor outcomes in 18.2 % of cases of probable PJI necessitated a change in the approach to managing this cohort of patients.

Keywords: knee joint, revision arthroplasty, periprosthetic joint infection, latent PJI, histological evaluation, frozen tissues

For citation: Panteleev A.N., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Kazemirsky A.V., Anisimova L.O., Guzyukina S.A., Preobrazhensky P.M., Zinoviev M.P., Ovsyankin A.V., Nakopiya V.B. Emergency histological examination in diagnosis of periprosthetic joint infection in revision total knee arthroplasty. *Genij Ortopedii*. 2023;29(2):180-189. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-180-189

ВВЕДЕНИЕ

До сих пор не существует метода диагностики, позволяющего достоверно отличить асептическую нестабильность компонентов эндопротеза от перипротезной инфекции (ППИ), особенно при её латентном течении. В связи с этим международными профессиональными сообществами (WAIOT [1], MSIS [2], AAOS [3], EBJIS [4]) разрабатываются и совершенствуются диагностические алгоритмы, согласно которым одним из критериев верификации диагноза является результат гистологического исследования (ГИ) интраоперационного биологического материала. Однако сроки получения результатов планового ГИ заключённых в парафин тканей позволяют подтвердить или исключить диагноз ППИ лишь ретроспективно.

Известно, что диагностическая ценность ГИ фиксированного биоматериала сопоставима с ГИ свежемороженых тканей – доля расхождения результатов, по данным научных публикаций, составляет от 0 до 2,4 % [5-8]. При этом ГИ свежемороженых срезов интраоперационного материала имеет значимое преимущество – результат можно получить в течение

20 минут (приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований», М., 2016), что в комбинации с результатами предоперационного обследования позволяет изменить вариант лечения и послеоперационного ведения пациента с выявленной или вероятной ППИ.

Однако в настоящий момент существует ограниченное количество публикаций иностранных авторов о диагностической ценности ГИ свежемороженых тканей в выявлении ППИ или её рецидива у пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования (реЭП) коленного сустава (КС) по различным причинам, а отечественные работы по данной тематике отсутствуют, что и определило цель нашего исследования.

Цель – оценить диагностическую значимость экстренного ГИ свежемороженого интраоперационного биологического материала в составе дооперационного скрининга пациентов, поступающих для реЭП КС, на наличие ППИ или её рецидива.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая когорта пациентов

В проспективное исследование было включено 83 пациента, поступивших в два разных центра за период октябрь 2020 – сентябрь 2022 г. для реЭП КС по поводу асептической нестабильности компонентов эндопротеза или для второго этапа лечения ППИ. В зависимости от первичного диагноза пациентов распределяли в группы сравнения: группа 1 – 50 пациентов, которые госпитализированы для реЭП КС с диагнозом асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, и группа 2 – 33 пациента, госпитализированных для второго этапа лечения ППИ – удаления спейсера и реимплантации ЭП.

Пациентам группы 1 выполняли реЭП КС с удалением компонентов эндопротеза и цементной мантии, при её наличии, с последующим промыванием полости сустава изотоническим раствором хлорида натрия (не менее 5-ти литров). Пациентам группы 2 выполняли удаление спейсера и цементной мантии, дебридмент костной и окружающих мягких тканей с последующим обильным лаважом полости сустава раствором полигексанида (не менее 5-ти литров) и реимплантацией эндопротеза. В случаях выявления ППИ в группе 1 или рецидива в группе 2 выполняли санирующую операцию – одноэтапное реЭП или имплантацию спейсера. Фиксацию компонентов ревизионного эндопротеза или артикулирующего спейсера (в случае принятия решения о его имплантации) осуществляли при помощи содержащего антибиотик костного цемента (Refobacin bone cement или DePuy CMW 3 bone cement). Решение об изменении интраоперационной тактики в случаях выявления ППИ принимал оперирующий хирург.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили медикаментозную и немедикаментозную профилактику венозных тромбоэмболических осложнений. Пациентам группы 1 проводили курс антибиотикопрофилактики согласно утвержденному ло-

кальному протоколу (цефалоспорины I-II поколений) продолжительностью до 3-х суток. Пациенты группы 2 получали курс парентеральной антибиотикотерапии, согласованный с клиническим фармакологом, в соответствии с возбудителями ППИ, выявленными на этапе санации или при исследовании дооперационных аспиратов, в течение 7-10 суток с последующим переходом на пероральные антибактериальные препараты с рекомендованной длительностью приёма 1-2 месяца. После получения результатов ГИ и микробиологического исследования (МБИ) интраоперационного биоматериала, при необходимости, вне зависимости от группы, проводили коррекцию антибактериальной терапии.

Методы исследования

На предоперационном этапе всем пациентам проводили клиничко-лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови, определение СОЭ и уровня сывороточного СРБ, диагностическую аспирационную пункцию КС. При получении аспирата его направляли для МБИ, при отсутствии в аспирате примеси крови дополнительно выполняли цитологическое исследование (ЦИ).

На интраоперационном этапе, после выполнения кожного разреза, перед артротомией выполняли пункцию сустава и при наличии аспирата отправляли его для бактериологического исследования, дополнительно при отсутствии примеси крови направляли в отдельном флаконе для ЦИ, если оно не было выполнено ранее. Удаленные компоненты эндопротеза или спейсера направляли в лабораторию в стерильном полиэтиленовом контейнере для ультразвуковой обработки и последующего МБИ соникационной жидкости. Также для МБИ забирали из разных точек не менее 5-ти образцов перипротезных тканевых биоптатов, которые доставляли в лабораторию в стерильных пробирках. Выделение клинических изолятов выполняли методиками, утверждёнными в клиниках центров, в соответствии с международными стандартами микро-

биологических исследований (Standards for microbiology investigations). Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1 (Bruker Daltonics, Германия), Score $\geq 2,0$, а также на анализаторе Micro Scan Walk Away 96 Plus (Beckman Coulter, США). Антибиотикочувствительность определяли в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2021) (онлайн-ресурс www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations). Результаты МБИ принимали как диагностически значимые в случаях выделения штамма патогенного микроорганизма из одного образца [9] или одинаковых штаммов условно-патогенного возбудителя с идентичным профилем антибиотикочувствительности из ≥ 2 образцов биоматериалов. Для экстренного и планового ГИ направляли не менее 3-х образцов перипротезной мембраны, взятых интраоперационно из-под компонентов эндопротеза. Биоматериал незамедлительно отправляли в патоморфологическое отделение в полиэтиленовом контейнере без консервантов.

С целью выявления ППИ КС у исследуемой когорты пациентов использовали алгоритм EBJIS21 [4, 10]. Влияние экстренного ГИ на диагностическую ценность скрининга на наличие ППИ, который включал результаты только дооперационных исследований, проводили в сравнении с результатами МБИ всех видов биоматериалов, полученных от каждого пациента.

Патоморфологическое исследование

Для экстренного ГИ получали 1-3 среза с тканевого биоптата с помощью микротом-криостата полуавтоматического MCM-2850 (Mtpoint Technology, РФ) или NM 525 NX (Thermo Fisher Scientific, США) при рабочей температуре минус 25-28 °С, обезживали в спирте и окрашивали гематоксилином и эозином. Далее материал изучал врач-патологоанатом при помощи биомедицинского микроскопа Eclipse 50i (Nikon, Япония) или Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Результат исследования незамедлительно сообщали оперирующему травматологу-ортопеду.

Для планового ГИ биоматериал фиксировали в 10 % формалине (pH 7,4), обезживали в спиртах возрастающей концентрации с использованием установки проводки материала Microm STR-120 (Micron Technology, USA) или «Карусель» STP-120 и заливали в парафин, применяя модульную станцию для заливки парафином Tissue-Tek TEC5 (Sacura, Япония) или MPS/P2 (SLEE Medical, Германия). Срезы толщиной 5-7 мкм получали с помощью санного микротомы Leica (Германия) или Microm HM 430 (Thermo Fisher Scientific, США). Окраску проводили гематоксилином и эозином согласно протоколам производителей (Био-Витрум, Россия) с использованием автоматического линейного стейнера Raffaello Advanced (DIAPATH, S.p.A., Италия). Микроскопическое исследование и фотодокументирование проводили с помощью микроскопа EVOS XL Core (Thermo Fisher Scientific, США) в комплектации с высокочувствительной цветной CMOS камерой с увеличением $\times 400$ и тринокулярного микроскопа Levenhuk D870T (Levenhuk, США) в комплектации цифровой камерой LevenhukC800 NG (Levenhuk, США).

Количество полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯН) подсчитывали в 10-ти полях зрения с применением рекомендаций Feldman D. с соавт. (1995) [11], которые для минимизации ошибки выборки предлагали проводить микроскопию гистологических стекол в соответствии с несколькими правилами: предпочтительно анализировали грануляционную ткань в двух и более образцах ткани; выбирали поля зрения с наибольшей клеточной инфильтрацией ПЯН; подсчет ПЯН выполняли при высокой мощности увеличения ($\times 400$); в подсчет включали только ПЯН, идентифицированные с четко определяемыми цитоплазматическими границами.

Инфекционный процесс верифицировали при наличии 5-ти и более ПЯН не менее чем в 5-ти полях зрения (рис. 1, а). За вероятную ППИ принимали случаи, когда выявляли 5 и более ПЯН в 1-4-х полях зрения. При количестве ПЯН менее 5-ти во всех полях зрения диагноз ППИ исключали (рис. 1, б). Все образцы интерпретировались врачом-патологоанатомом вслепую по отношению к результатам предоперационного обследования пациентов.

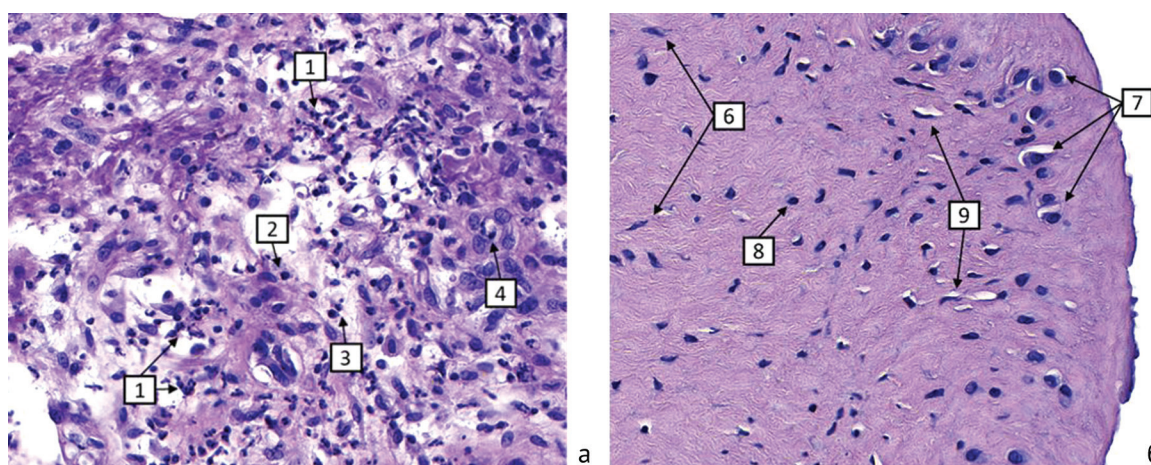


Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов перипротезных мембран. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$: а – соединительная ткань с воспалительной инфильтрацией: большое количество нейтрофильных полиморфноядерных гранулоцитов с формированием скоплений (значительно более 5-ти в поле зрения) (1), небольшое количество лимфоцитов (2) и плазмочитов (3), мелкие сосуды с крупными эндотелиоцитами (4); б – малоклеточная соединительная ткань с редкими фибробластами и фиброцитами (6), со скудной клеточной инфильтрацией – гистиоцитами (7), единичными лимфоцитами (8), видны редкие мелкие тонкостенные сосуды с уплощенными эндотелиоцитами (9)

Оценку исходов лечения пациентов проводили в соответствии с модифицированными критериями Delphi [12] по результатам осмотра или телефонного опроса пациента. Согласно критериям, успешным исходом считали отсутствие: а) свищевого хода, незаживающей раны или рецидива инфекции, вызванной любым возбудителем; б) любого незапланированного хирургического вмешательства; в) летального исхода по любым причинам; г) отказа от реимплантации. Медиана сроков наблюдения составила 18 месяцев (МКИ – 9-22).

Статистический анализ

Данные о включаемых в исследование пациентах вносили в электронную базу Microsoft Excel. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых 51 и более). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представляли с помощью медианы (Ме) и межквартиль-

ного интервала (МКИ). Категориальные данные описывали в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10) или критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления 11 и более). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на исследуемую когорту пациентов рассчитывали границы 95 % ДИ. Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов исследуемой когорты составила 68 лет (МКИ – 61-72). Большинство пациентов были женщины (77,1 %). Группы сравнения были сопоставимы по половозрастному составу (табл. 1).

Медианы СОЭ и количества лейкоцитов крови до операции между группами 1 и 2 значимо не различались (табл. 2). Уровень СРБ крови на момент госпитализации пациентов со спейсерами в 2,2 раза превышал аналогичный показатель в группе сравнения ($p = 0,022$). При этом доля пациентов, у которых предоперационный уровень СРБ был ≥ 10 мг/л, составила 18 и 24,2 % соответственно в группах 1 и 2. Доля пациентов с сочетанным повышением СРБ и СОЭ составила 6,1 % в группе 1 и 6,0 % в группе 2.

У всех пациентов исследуемой когорты перед операцией получен аспират для МБИ, результаты которого были преимущественно отрицательными (97 % и 96 % в группе 1 и 2 соответственно). В группе 1 в двух наблюдениях были выделены MSSE и *Staphylococcus caprae*, в группе 2 в одном случае – *Staphylococcus lugdunensis*.

Почти у половины пациентов (43,4 %, $n = 36$) аспират не соответствовал требованиям для проведения ЦИ. При оценке результатов ЦИ большинство наблюдений (92 % в группе 1 и 90,9 % в группе 2) характеризовались нормальным цитологическим составом аспирата (табл. 3). В остальных случаях результаты соответствовали критерию наличия инфекции.

Таблица 1

Анализ половозрастного состава групп сравнения

Категория	Группа 1, n = 50	Группа 2, n = 33	p
Возраст, лет (95 % ДИ)	65,2 (62,3-68,1)	67,3 (64,4-70,1)	> 0,05
Женский пол, n (%)	42 (84,0)	22 (66,7)	> 0,05
Мужской пол, n (%)	8 (16,0)	11 (33,3)	

Таблица 2

Анализ уровней сыровороточных маркеров групп сравнения

Показатели	Группы	Ме	МКИ	n	p
СОЭ (мм/ч)	Группа 1	13,0	8,2-19,0	50	> 0,05
	Группа 2	16,0	10,0-25,0	33	
СРБ (мг/л)	Группа 1	2,5	1,4-5,3	50	0,022
	Группа 2	5,5	2,3-9,2	33	
лейкоциты (*10 ⁹ /л)	Группа 1	6,9	5,9-8,3	50	> 0,05
	Группа 2	7,0	5,7-8,1	33	

Таблица 3

Результаты ЦИ дооперационного аспирата у пациентов групп сравнения

Показатели	Категории	Количество пациентов, n (%)		p
		Группа 1	Группа 2	
Лейкоциты (кл/мл)	≤ 1500	23 (92,0)	10 (90,9)	> 0,05
	> 1500 ≤ 3000	–	–	
	> 3000	2 (8,0)	1 (9,1)	
ПЯН (%)	≤ 65 %	18 (90,0)	7 (87,5)	> 0,05
	> 65 % ≤ 80 %	–	–	
	> 80 %	2 (10,0)	1 (12,5)	
Активность эстеразы	нет/+	23 (92,0)	10 (90,9)	> 0,05
	++/+++	2 (8,0)	1 (9,1)	

По результатам дооперационного скрининга по алгоритму EBJIS21 из всей когорты соответствовали критериям ППИ 3,6 % наблюдений, в том числе в группе 1 – 2 пациента, в группе 2 – 1 пациент (табл. 4). Еще в 2,4 % наблюдений инфекция была вероятна, остальные случаи были расценены как асептическая нестабильность компонентов или купирование ППИ после первого этапа оперативного лечения.

Таблица 4

Анализ результатов дооперационного скрининга на наличие ППИ групп сравнения по алгоритму EBJIS21

Категории	Группы сравнения		p
	Группа 1	Группа 2	
ППИ маловероятна	47 (94,0)	31 (94,0)	> 0,05
ППИ вероятна	1 (2,0)	1 (3,0)	
ППИ подтверждена	2 (4,0)	1 (3,0)	

Всего по результатам МБИ интраоперационного биоматериала в 19,3 % случаев (n = 16/83) получен рост какого-либо микроорганизма из одного или нескольких биоматериалов пациента. Наиболее частыми микроорганизмами, выделяемыми из интраоперационного биоматериала в исследуемой когорте пациентов, вне зависимости от группы, были коагулазо-негативные стафилококки (КНС) – 62,5 % (n = 10/16), из них 50 % – MRSE (5/10) (рис. 2). Диагностически значимые микроорганизмы несколько чаще выделяли в группе 2 (12,1 %, n = 4/33) в сравнении с группой 1 (10 %, n = 5/50). Среди пациентов с ППИ, подтвержденной другими критериями, возбудитель не был выделен из интраоперационного биоматериала в 10 % случаев (n = 1/10).

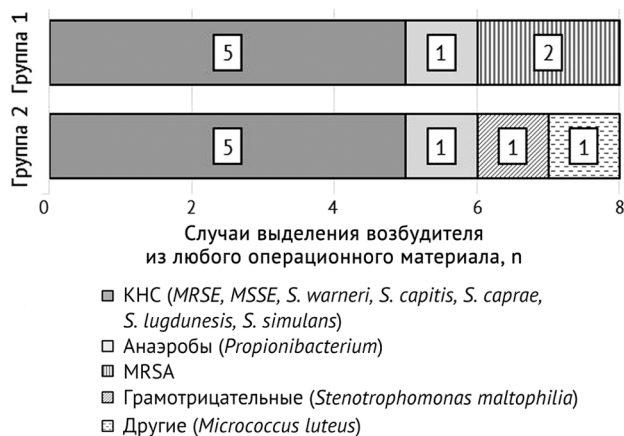


Рис. 2. Структура возбудителей, выделенных из интраоперационного биоматериала в группах сравнения

На диагностическую значимость результатов МБИ для верификации ППИ наибольшее влияние оказывало исследование тканевых биоптатов (p < 0,001), результаты которого в подавляющем большинстве случаев (88,9 %) были диагностически значимыми. Только в 11,1 % (n = 1/9) наблюдений диагноз инфекции был подтвержден по результатам исследования других материалов (аспирагов, соникационной жидкости) (рис. 3).

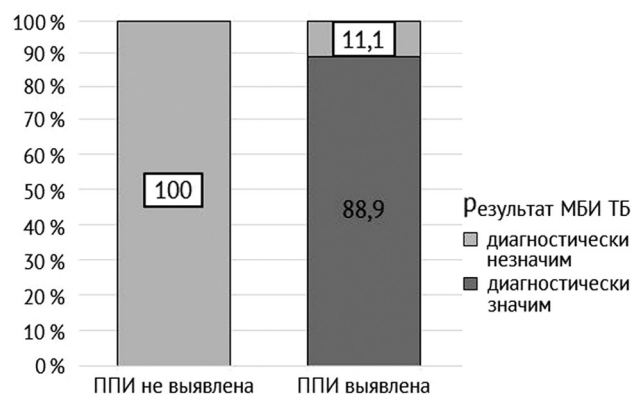


Рис. 3. Влияние результатов МБИ тканевых биоптатов (ТБ) на верификацию ППИ

В 7,2 % (n = 6) случаев из всей когорты ГИ свежемороженых перипротезных тканей показало наличие ППИ, в 6 % случаев (n = 5) результаты соответствовали критерию вероятной инфекции. Доля пациентов с вероятной и подтвержденной гистологическими критериями ППИ была несколько больше (p > 0,05) в группе пациентов со спейсерами – 18,2 и 15,2 % по результатам экстренного и планового ГИ соответственно. У пациентов группы 1 данный показатель составил 10 и 12 % соответственно. Доля расхождений результатов патоморфологического исследования свежемороженых и фиксированных в парафине тканей составила 7,2 %, что не оказывало значимого влияния на интерпретацию результатов (p > 0,05) (табл. 5).

В подавляющем большинстве случаев (83,3 %) при подтверждении ППИ с помощью экстренной гистологии были выявлены диагностически значимые возбудители (p < 0,001). При этом положительный результат экстренного ГИ в 34 раза (95 % ДИ: 4,721 – 244,859) повышал шансы выделения диагностически значимых микроорганизмов по сравнению со случаями отрицательного результата ГИ. Соответствие результата экстренного ГИ вероятной ППИ повышало шансы выделения патогенов в 19,8 раза (95 % ДИ: 0,744 – 527,260).

Таблица 5

Анализ результатов экстренного и планового гистологического исследования интраоперационного биоматериала в группах сравнения

Показатель	ППИ	Группы сравнения		p
		Группа 1, n = 50	Группа 2, n = 33	
Экстренное ГИ	маловероятна	45 (90,0)	27 (81,8)	> 0,05
	вероятна	2 (4,0)	3 (9,1)	
	подтверждена	3 (6,0)	3 (9,1)	
Плановое ГИ	маловероятна	44 (88,0)	28 (84,8)	> 0,05
	вероятна	2 (4,0)	2 (6,1)	
	подтверждена	4 (8,0)	3 (9,1)	

По результатам дооперационного скрининга во всей когорте пациентов на момент выполнения хирургического вмешательства только в 3-х случаях была подтверждена ППИ. Включение экстренного ГИ в комплекс скрининга позволило установить 7 случаев ППИ (8,4 %), 4 из которых были выявлены дополнительно к результатам дооперационного скрининга. Во всех 7 случаях ППИ была также подтверждена результатами комплексной послеоперационной оценки по алгоритму EBJIS21. Таким образом, доля выявленных случаев при включении экстренного ГИ в состав скрининга увеличилась с 2,4 до 8,4 %. Еще в двух случаях (2,4 %) ППИ была диагностирована лишь послеоперационно с учетом результатов МБИ.

У пациентов группы 1 введение экстренного ГИ в комплекс скрининга увеличило долю выявленных случаев ППИ с 4 (n = 2) до 8 % (n = 4). Комплексная послеоперационная оценка по алгоритму EBJIS21 показала наличие инфекции у 12 % пациентов (n = 6) с первичным диагнозом асептическая нестабильность ЭП, из которых в одном случае результат ГИ был ложноотрицательным. Еще в одном случае результаты ГИ соответствовали вероятной инфекции при отсутствии других положительных критериев ППИ.

В группе пациентов со спейсерами экстренное ГИ в комплексе с другими критериями EBJIS21 увеличило долю подтвержденных на момент оперативного вмешательства случаев инфекционного процесса с 3 (n = 1) до 9,1 % (n = 3). Комплексная послеоперационная оценка по алгоритму EBJIS21 показала сохранение инфекционного процесса у 12,1 % пациентов (n = 4), в одном случае из которых результат ГИ был также ложноотрицательным.

Общая для всей когорты исследования диагностическая ценность дооперационного скрининга была довольно низкой за счет низкой чувствительности вне зависимости от группы исследования или при оценке всех включенных в исследование наблюдений (табл. 6). Включение в состав скрининга экстренного ГИ улучшило диагностическую ценность как в общей когорте пациентов, так и при субанализе по группам сравнения, за счет увеличения чувствительности в 2 и более раз при незначительном изменении других показателей.

Установлено, что выявление вероятной ППИ как на момент реЭП КС по результатам дооперационного скрининга с применением экстренного ГИ (p < 0,001), так и по результатам комплексной послеоперационной оценки результатов обследования по алгоритму EBJIS21 (p = 0,001) было значимым фактором риска неудачи лечения (табл. 7).

Таблица 6

Диагностическая ценность дооперационного скрининга на ППИ в общей когорте пациентов и в группах сравнения в сравнении с результатами МБИ всех биоматериалов

Показатель	Пациенты	Чувствительность	Специфичность	Точность	PPV	NPV
Скрининг	Все	44,4	98,6	92,8	80	93,6
	Группа 1	40	100	94	100	93,8
	Группа 2	25	96,6	87,9	50	90,3
Скрининг + эГИ	Все	77,8	90,5	89,2	50	97,1
	Группа 1	80	93,3	92	57,1	97,7
	Группа 2	75	86,2	84,8	42,9	96,2

Обозначения: скрининг – дооперационное обследование, включающее результаты исследования СОЭ, СРБ, ЦИ и МБИ аспирата; скрининг + эГИ – скрининг с учетом результатов экстренного ГИ интраоперационного биоматериала; PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата.

Таблица 7

Соответствие результатов до- и послеоперационной оценки на наличие ППИ по алгоритму EBJIS21 исходам лечения профильных пациентов, согласно модифицированным критериям Delphi

Этапы диагностики	Исход по данным катамнеза	По критериям EBJIS21 ППИ			p
		маловероятна	вероятна	подтверждена	
Дооперационный скрининг с результатами гистологии	успех	72 (88,9)	3 (3,7)	6 (7,4)	< 0,001
	неудача	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	
Послеоперационная комплексная оценка	успех	62 (76,5)	9 (11,1)	10 (12,3)	0,001
	неудача	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	

ОБСУЖДЕНИЕ

ППИ лидирует в общей структуре причин повторных ревизий после реЭП КС. По данным Национального регистра Англии и Уэльса, доля ППИ после реЭП КС составляет 23,6 % ($n = 21894$) [13], а по данным регистра Новой Зеландии – 51,6 % ($n = 349$) [14]. При этом частота рецидива после реимплантации эндопротеза в случаях одноэтапного хирургического лечения ППИ КС составляет 12,7 % [15] и 16,2–24 % – после двухэтапного лечения [15, 16], а частота манифестации ППИ после реЭП по причине асептической нестабильности компонентов эндопротеза – 2,94 %. Однако в 3,75–10 % случаев реЭП [17], когда выявляется «неожиданная» ППИ – так в научной литературе называют случаи роста патогенов из интраоперационного материала пациентов, которым изначально реЭП выполнялось по «асептическим» причинам, вероятность манифестации ППИ увеличивается в 6 раз и достигает уже 18,45 % [18]. Причиной увеличения доли пациентов с ППИ после реЭП, так же как и высокой доли рецидивов, может являться несовершенство диагностического скрининга на ППИ, в результате которого пациенты с вероятной инфекцией не выявляются и, соответственно, не изменяются подходы к тактике лечения.

Интраоперационное ГИ свежемороженого биоматериала как метод диагностики инфекции было впервые упомянуто Charosky C. с соавт. (1973), которые пришли к выводу, что наличие острых воспалительных изменений или хронического воспаления в тканях при реЭП может быть вероятной ППИ [19]. Сегодня ГИ биологического материала входит в состав современных алгоритмов выявления ППИ, так как известно, что наличие острых воспалительных клеток в ткани высокоспецифично для инфекционного процесса [5, 20–22]. Однако, ввиду того, что воспалительный инфильтрат может иметь неравномерное распространение в суставе, важно забирать, по крайней мере, два-три образца биологического материала, отдавая предпочтение перипротезной мембране на границе раздела косте-имплантат, синовиальной оболочке, псевдокапсуле или другой «подозрительной» ткани [11, 23]. Современные диагностические алгоритмы рекомендуют исследование не менее 5-ти полей зрения с увеличением $\times 400$, однако заподозрить инфекцию можно уже в случаях, если хотя бы одно из полей зрения содержит 5 и более ПЯН [4].

В научной литературе встречаются единичные исследования, посвященные изучению результатов ГИ замороженного биоматериала в комплексной послеоперационной оценке по алгоритму MSIS/ICM18 [6, 8, 24]. Однако нами не было найдено исследований, посвященных оценке влияния результатов экстренного ГИ на диагностическую ценность дооперационного скрининга на наличие ППИ по алгоритму EBJIS21 для диагностики инфекции как на втором этапе лечения ППИ, так и при реимплантации по поводу нестабильности компонентов эндопротеза. В нашем исследовании мы сопоставили результаты ГИ замороженных срезов с критериями EBJIS21 и оценили влияние этих результатов на диагностическую ценность скрининга на наличие ППИ.

По мнению Parvizi J. с соавт. (2011), результаты ГИ могут отличаться при исследовании биоматериала разными морфологами [25], что ведет к неполному соответствию результатов экстренного и планового ГИ. По результатам научных публикаций при обследовании пациентов как на этапе санации, так и на этапе реимплантации эндопротеза совокупная доля соответствия результатов экстренного и планового ГИ составила 97,7 % [26], что сопоставимо с результатами нашего исследования – 92,8 %. Данные о чувствительности исследования замороженных срезов для диагностики ППИ сильно различаются в разных публикациях (18,2–100 %), однако специфичность имеет меньший диапазон различий – от 89,5 до 100 % [5–8, 12, 27–31]. Основываясь на результатах нашего исследования можно заключить, что ГИ замороженных срезов, по-видимому, имеет ограниченное применение для исключения ППИ ввиду ее низкой чувствительности, но очень полезна для выявления ППИ вследствие высокой специфичности, что соотносится с результатами схожих исследований [6, 8, 24]. Так, например, в исследовании Borrego F. с соавт. (2007) чувствительность, специфичность экстренного ГИ перипротезных тканей при реЭП КС составила соответственно 66,7 и 89,7 % [24], что согласуется с результатами нашего исследования – 77,8 и 90,5 % соответственно. Необходимо отметить, что присутствие коагулазонегативных стафилококков и *C. acnes* (*Propionibacterium*) может снижать диагностическую ценность данного метода исследования [22], а именно, указанные бактерии доминировали в спектре микроорганизмов, выделенных из образцов биологического материала в обеих исследуемых нами группах.

Соответствие результатов экстренного ГИ критериям наличия ППИ в нашей работе являлось существенным прогностическим фактором последующего выделения диагностически значимого возбудителя (ОШ 34; 95 % ДИ: 4,721–244,859), что также соответствует данным научной литературы (ОШ 54,7; 95 % ДИ 31,2–95,7) [32]. В исследовании J. Qiao с соавт. (2021) положительный результат ГИ замороженного биоматериала пациентов, госпитализированных для второго этапа лечения ППИ, был независимо связан с последующей неудачей и более ранним рецидивом, даже несмотря на исходные нормальные уровни СОЭ и СРБ [33]. Нами установлено, что наличие вероятной инфекции, выявленной по результатам дооперационного скрининга, включающего экстренное ГИ, было значимым ($p < 0,001$) фактором неблагоприятного исхода: у 2-х из 3-х пациентов исход был неудовлетворительным, что, на наш взгляд, свидетельствует о том, что целесообразно вести данную категорию как пациентов с наличием ППИ.

Комплексное обследование пациентов, включающее интраоперационное ГИ свежемороженого перипротезных тканей, увеличивает долю выявленных случаев ППИ [4] и позволяет своевременно изменить тактику лечения. Двухэтапное реЭП, которое было предложено Insall J. с соавт. (1983), до сих пор остается «золотым стандартом» лечения ППИ [34]. Предложенная позднее Göksan S. с соавт. (1995) методика одноэ-

тапного хирургического лечения ППИ, по сути, аналогична двухэтапному реЭП, только выполняется за одну операционную сессию [35]. В настоящее время наблюдается рост частоты выполнения одноэтапного реЭП как альтернативы двухэтапной методике при хроническом течении ППИ. Кроме того, все больше хирургов вместо санации с сохранением эндопротеза (DAIR) также отдают предпочтение одноэтапному реЭП, однако доля двухэтапных и многоэтапных ревизий остается значительной. Так, например, в одном из центров Германии [36] в 2008 г. 20,28 % пациентов с ППИ лечили с применением метода DAIR, в 36,95 % случаев было выполнено одноэтапное реЭП КС, а 42,77 % пациентов оперировали в два и более этапа. Через 10 лет доля DAIR в структуре реЭП КС снизилась до 11,41 %, тогда как доля одноэтапного реЭП при лечении ППИ увеличилась до 42,55 %, а двух- или многоэтапное лечение инфекции проводили в 46,04 % случаев. Несмотря на то, что все больше исследователей приходят к выводу, что одноэтапное реЭП КС можно рассматривать как эффективный метод лечения ППИ КС, однозначного консенсуса в отношении показаний к его применению до сих пор нет [37-38].

В нашем исследовании по результатам комплексной послеоперационной оценки по критериям EBJIS21 с учетом данных МБИ всех биоматериалов ППИ была подтверждена у 10-и пациентов, при этом в 3-х случаях результаты ГИ были ложноотрицательными. В каждом случае выявленной ППИ выбор тактики лечения оставался за оперирующим хирургом. В 3-х случаях тактика была изменена на санацию с имплантацией артикулирующего спейсера, в остальных случаях было принято решение об одноэтапном реЭП. Во всех 10 случаях достигнут успешный результат лечения. В 11-ти случаях

соответствия результатов комплексного послеоперационного обследования критериям вероятной ППИ тактика лечения не менялась. В результате, у одного пациента была диагностирована манифестация ППИ на сроке 18 месяцев после реЭП. Еще в одном случае был летальный исход, что, согласно модифицированным критериям Delphi, было интерпретировано как неудача лечения. Таким образом, в 18,2 % случаев при соответствии результатов критериям вероятной инфекции исходы лечения были неудовлетворительными (2 из 11). Однако надо отметить, что оба неудовлетворительных исхода были у пациентов с диагностированной вероятной ППИ по результатам дооперационного скрининга, что подтверждает сделанное выше предположение о необходимости ведения данной категории пациентов аналогично случаям подтвержденной инфекции. Во всех случаях, когда инфекция была маловероятна, в период наблюдения пациентов (Ме – 18 месяцев, МКИ – 9-22) признаков ППИ не выявлено.

Наше исследование имело ряд ограничений. Прежде всего, это отсутствие консенсуса о «золотом стандарте» для подтверждения или исключения ППИ. В нашем исследовании таковым считали результаты бактериологического исследования всех видов биоматериалов. Другими ограничениями исследования были небольшой размер выборки, поскольку это приводит к увеличению доверительных интервалов диагностических параметров, ограничивающих их воспроизводимость, а также относительно короткие сроки наблюдений, при увеличении которых исходы лечения могут изменяться. Кроме того, режимы приема антибиотиков в послеоперационном периоде могли отличаться в разных случаях, и их влияние на частоту неудач в этом исследовании не учитывали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение экстренного ГИ замороженных перипротезных тканей в алгоритм периоперационного обследования пациентов позволило увеличить выявляемость ППИ на момент выполнения реЭП КС. Соответствие результатов экстренного ГИ критериям наличия ППИ необходимо рассматривать как значимый прогностический фактор наличия инфекционного процесса, однако наличие 3-х ложноотрицательных результатов ГИ обуславливает необходимость использования данной методики только в комплексном алгоритме диагностики ППИ, к примеру, EBJIS21. Своевременное выявление инфекционного процесса позволило скорректировать тактику

ведения пациентов и достичь успешного результата лечения во всех случаях, вне зависимости от причины реЭП. Неудовлетворительные исходы в 18,2 % случаев вероятной ППИ свидетельствуют о необходимости аналогичной смены подхода к ведению данных пациентов. В целом включение экстренного ГИ свежемороженых перипротезных тканей в состав скрининга на наличие ППИ увеличило его диагностическую чувствительность при незначительном снижении специфичности, что составило в группе пациентов с нестабильностью компонентов эндопротеза 80 и 93,3 %, в группе пациентов со спейсером – 75 и 86,2 % соответственно.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Romanò CL, Khawashki HA, Benzakour T, Bozhkova S, Del Sel H, Hafez M, Johari A, Lob G, Sharma HK, Tsuchiya H, Drago L; World Association against Infection in Orthopedics and Trauma (W.A.I.O.T.) Study Group on Bone and Joint Infection Definitions. The W.A.I.O.T. Definition of High-Grade and Low-Grade Peri-Prosthetic Joint Infection. *J Clin Med*. 2019;8(5):650. doi: 10.3390/jcm8050650
2. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, Shohat N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018;33(5):1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078
3. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, Spanghel M, Watters WC 3rd, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K; American Academy of Orthopaedic Surgeons. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(14):1355-1357. doi: 10.2106/JBJS.9314ebo
4. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, Clauss M, Higuera CA, Trebše R. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021;103-B(1):18-25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1
5. Musso AD, Mohanty K, Spencer-Jones R. Role of frozen section histology in diagnosis of infection during revision arthroplasty. *Postgrad Med J*. 2003;79(936):590-593. doi: 10.1136/pmj.79.936.590

6. Kwicien G, George J, Klika AK, Zhang Y, Bauer TW, Rueda CA. Intraoperative Frozen Section Histology: Matched for Musculoskeletal Infection Society Criteria. *J Arthroplasty*. 2017;32(1):223-227. doi: 10.1016/j.arth.2016.06.019
7. Inagaki Y, Uchiyama Y, Munemoto M, Scarborough M, Dodd CAF, Gibbons CLMH, Tanaka Y, Athanasou NA. Correlation of histological and microbiological findings in septic and aseptic knee implant failure. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139(5):717-722. doi: 10.1007/s00402-019-03159-x
8. Kelly ME, Bahethi SR, King ME, Elstner BC, Turcotte JJ, King PJ. The Utility of Frozen Section Histology in Diagnosing Periprosthetic Joint Infection in Revision Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021;36(6):2137-2143. doi: 10.1016/j.arth.2020.12.051
9. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(1):33-45. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45
10. Пантелеев А.Н., Божкова С.А., Преображенский П.М., Каземирский А.В. Возможности выявления латентной ППИ при ревизионном эндопротезировании коленного сустава. *Гений ортопедии*. 2021;27(5):562-569. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-5-562-569
11. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77(12):1807-1813. doi: 10.2106/00004623-199512000-00003
12. Tan TL, Goswami K, Fillingham YA, Shohat N, Rondon AJ, Parvizi J. Defining Treatment Success After 2-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3541-3546. doi: 10.1016/j.arth.2018.06.015
13. Ben-Shlomo Y, Blom A, Boulton S, et al. Results after joint replacement from 2003 to 2021. National Consolidated Registry 19th Annual Report 2022. London, 2022. URL: <https://www.hqip.org.uk/wp-content/uploads/2022/11/NJR-19th-Annual-Report-2022.pdf>
14. Knee arthroplasty. The New Zealand Joint Registry. Twenty-two Year Report January 1999 to December 2020. Annual Report. 2021. URL: https://www.nzooa.org.nz/sites/default/files/NZJR_22_Year_Report_Final.pdf.
15. Goud AL, Harlianto NI, Ezzafzafi S, Veltman ES, Bekkers JEJ, van der Wal BCH. Reinfection rates after one- and two-stage revision surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(2):829-838. doi: 10.1007/s00402-021-04190-7
16. Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(6):1227-1231. doi: 10.2106/JBJS.E.01192
17. 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
18. Kloos J, Vander Linden K, Vermote S, Berger P, Vandenneucker H. Prevalence, interpretation, and management of unexpected positive cultures in revision TKA: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022;30(12):3998-4009. doi: 10.1007/s00167-021-06856-6
19. Charosky CB, Bullough PG, Wilson PD. Total hip replacement failures: a histologic evaluation. *J Bone Joint Surg*. 1973;55:49-58.
20. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13
21. Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Natsu S, Boettner F, Zustin J, Köbel B, Rüther W, Kretzer JP, Tiemann A, Trampuz A, Frommelt L, Tichilow R, Söder S, Müller S, Parvizi J, Illgner U, Gehrke T. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract*. 2014;210(12):779-786. doi: 10.1016/j.prp.2014.09.017
22. Bori G, McNally MA, Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When Will the Morphomolecular Diagnosis Be a Reality? *Biomed Res Int*. 2018;2018:1412701. doi: 10.1155/2018/1412701
23. Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, Garcia E, Riba J, Mensa J, Soriano A. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol*. 2011;24(4):579-584. doi: 10.1038/modpathol.2010.219
24. George J, Kwicien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, Higuera CA. Are Frozen Sections and MSIS Criteria Reliable at the Time of Reimplantation of Two-stage Revision Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(7):1619-1626. doi: 10.1007/s11999-015-4673-3
25. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(11):2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9
26. Stroh DA, Johnson AJ, Naziri Q, Mont MA. Discrepancies between frozen and paraffin tissue sections have little effect on outcome of staged total knee arthroplasty revision for infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(18):1662-1667. doi: 10.2106/JBJS.K.01600
27. Fehring TK, McAlister JA Jr. Frozen histologic section as a guide to sepsis in revision joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;(304):229-237.
28. Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(401):230-238. doi: 10.1097/00003086-200208000-00026
29. Francés Borrego A, Martínez FM, Cebrian Parra JL, Grañeda DS, Crespo RG, López-Durán Stern L. Diagnosis of infection in hip and knee revision surgery: intraoperative frozen section analysis. *Int Orthop*. 2007;31(1):33-37. doi: 10.1007/s00264-005-0069-4
30. Kanner WA, Saleh KJ, Frierson HF Jr. Reassessment of the usefulness of frozen section analysis for hip and knee joint revisions. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(3):363-368. doi: 10.1309/YENJ9X317HDKEXMU
31. Кренн Ф., Колбель Б., Винерт С., Димитриадис Ж., Кендоф Д., Герке Т., Хубер М., Фроммельт Л., Тимани А., Узбек С., Атцродт Ф., Зегер К., Божкова С.А. 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
32. Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, Montori VM, West CP, Osmon DR, Berbari EF. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(18):1700-1711. doi: 10.2106/JBJS.J.00756
33. Qiao J, Xu C, Chai W, Hao LB, Zhou Y, Fu J, Chen J. Positive frozen section during reimplantation increases the risk of treatment failure in two-stage exchange arthroplasty even in patients with normal ESR and CRP. *Bone Joint J*. 2021;103-B(5):916-922. doi: 10.1302/0301-620X.103B5.BJJ-2020-0703.R3
34. Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65(8):1087-1098.
35. Göksan SB, Freeman MA. One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1992;74(1):78-82. doi: 10.1302/0301-620X.74B1.1732271
36. Rupp M, Walter N, Lau E, Worlicek M, Kurtz SM, Alt V. Recent trends in revision knee arthroplasty in Germany. *Sci Rep*. 2021;11(1):15479. doi: 10.1038/s41598-021-94988-7
37. Negus JJ, Gifford PB, Haddad FS. Single-Stage Revision Arthroplasty for Infection-An Underutilized Treatment Strategy. *J Arthroplasty*. 2017;32(7):2051-2055. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.059
38. Tözün IR, Özden G, Dikmen G, Karaytuğ K. Trends in the treatment of infected knee arthroplasty. *EFORT Open Rev*. 2020;5(10):672-683. doi: 10.1302/2058-5241.5.190069

Статья поступила в редакцию 25.01.2023; одобрена после рецензирования 20.02.2023; принята к публикации 20.02.2023.

The article was submitted 25.01.2023; approved after reviewing 20.02.2023; accepted for publication 20.02.2023.

Информация об авторах:

1. Александр Николаевич Пантелеев – врач травматолог-ортопед, alex.pant95@mail.ru;
2. Светлана Анатольевна Божкова – доктор медицинских наук, заведующая отделением, врач-клинический фармаколог, профессор кафедры;
3. Рашид Муртузалиевич Тихилов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор;
4. Александр Викторович Каземирский – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;
5. Лариса Осиповна Анисимова – кандидат медицинских наук, научный сотрудник;
6. Светлана Анатольевна Гузюкина – заведующая отделением;
7. Петр Михайлович Преображенский – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник;
8. Максим Павлович Зиновьев – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед;
9. Анатолий Васильевич Овсянкин – кандидат медицинских наук, главный врач, доцент, заведующий кафедрой;
10. Важа Бежанович Накопия – врач травматолог-ортопед, лаборант-исследователь.

Information about the authors:

1. Alexander N. Panteleev – M.D., alex.pant95@mail.ru;
2. Svetlana A. Bozhkova – Doctor of Medical Sciences;
3. Rashid M. Tikhilov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
4. Alexander V. Kazemirsky – Candidate of Medical Sciences;
5. Larisa O. Anisimova – Candidate of Medical Sciences;
6. Svetlana A. Guzyukina – M.D.;
7. Petr M. Preobrazhensky – Candidate of Medical Sciences;
8. Maxim P. Zinoviev – Candidate of Medical Sciences;
9. Anatoly V. Ovsyankin – Candidate of Medical Sciences;
10. Vazha B. Nakopiya – M.D.

Вклад авторов:

Пантелеев А.Н. – сбор, анализ, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста статьи.
Божкова С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста статьи.
Тихилов Р.М. – существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи.
Гузюкина С.А. – сбор и анализ данных, написание текста статьи.
Каземирский А.В., Анисимова Л.О., Преображенский П.М., Зиновьев М.П., Овсянкин А.В., Накопия В.Б. – сбор и анализ данных.

Конфликт интересов. 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.

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

Этическая экспертиза. Все манипуляции, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 г. и более поздним поправкам к ней или сопоставимым этическим стандартам.

Информированное согласие. Для этого типа исследования формального согласия не требуется.