

Научная статья

УДК 616.728.2-089.227.843-77-089.168.1-002: 615.33

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-6-811-821>

Результаты интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста при выполнении второго этапа РЭТС

В.Ю. Мурылев^{1,2}, Д. Парвизи³, А.И. Руднев^{1,2}✉, Г.А. Куковенко^{1,2}, П.М. Елизаров^{1,2},
А.В. Музыченков^{1,2}, С.С. Алексеев², Д.О. Голубкин¹, К.Г. Яковлев², А.О. Угольников²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия

³ Университет Аджибадем, Стамбул, Турция

Автор, ответственный за переписку: Александр Игоревич Руднев, ruda310895@gmail.com

Аннотация

Введение. Верификация реинфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава остается нерешенной проблемой. Существующие методы диагностики обладают различными диагностическими показателями. Альфа-дефензин экспресс-тест (АДЭТ) является современным и точным инструментом, позволяющим выявлять/исключать перипротезную инфекцию (ППИ), однако его применение у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава еще до конца не изучено.

Цель работы — определить диагностические показатели (точность, специфичность, чувствительность, AUC) альфа-дефензин экспресс-теста в рамках верификации реинфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава при выполнении второго этапа РЭТС.

Материалы и методы. В проспективном исследовании, проводившемся в период 2019–2024 гг., осуществлена оценка эффективности интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста у 105 пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава при выполнении второго этапа РЭТС. «Золотым стандартом» диагностики реинфекции принято микробиологическое исследование интраоперационных образцов периимпланта тканей и синовиальной жидкости.

Результаты. Рост микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования выявлен в 24 (23 %) случаях. Расхождение в результатах интраоперационного микробиологического исследования и результатов альфа-дефензин экспресс-теста обнаружено в 10 (11 %) случаях. Были также выявлены ложноположительные и ложноотрицательные случаи. Альфа-дефензин экспресс-тест продемонстрировал 96,39 % специфичности, 89,52 % точности и 63,64 % чувствительности метода. Показатель AUC составил 0,8.

Обсуждение. АДЭТ обладает хорошими диагностическими показателями при верификации ППИ у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава. Применение АДЭТ у пациентов, с установленным спейсером тазобедренного сустава, продолжающих прием антибактериальной терапии, дает возможность использования теста при выполнении 2 этапа РЭТС. Однако результаты применения АДЭТ у пациентов при выполнении второго этапа РЭТС нуждаются в дополнительных исследованиях.

Заключение. Альфа-дефензин экспресс-тест, несмотря на неоднозначные данные научных публикаций, обладает высокими диагностическими показателями в рамках интраоперационной верификации реинфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава, позволяя своевременно скорректировать тактику лечения. Случаи «сухого сустава», использование синовиальной жидкости, не соответствующей требованиям выполнения теста, а также слабовирулентная коагулазонегативная микрофлора, в том числе в составе микробных ассоциаций, являются ограничениями применения альфа-дефензин экспресс-теста.

Ключевые слова: перипротезная инфекция (ППИ), диагностика реинфекции тазобедренного сустава, интраоперационная аспирация синовиальной жидкости тазобедренного сустава, спейсер тазобедренного сустава, ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава, альфа-дефензин экспресс-тест

Для цитирования: Мурылев В.Ю., Парвизи Д., Руднев А.И., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Музыченков А.В., Алексеев С.С., Голубкин Д.О., Яковлев К.Г., Угольников А.О. Результаты интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста при выполнении второго этапа РЭТС. *Гений ортопедии*. 2024;30(6):811-821. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-811-821. EDN: OKXUJE.

© Мурылев В.Ю., Парвизи Д., Руднев А.И., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Музыченков А.В., Алексеев С.С., Голубкин Д.О., Яковлев К.Г., Угольников А.О., 2024



Results of the intraoperative alpha defensin lateral flow test in the second stage of revision hip arthroplasty

V.Yu. Murylev^{1,2}, J. Parvizi³, A.I. Rudnev^{1,2}✉, G.A. Kukovenko^{1,2}, P.M. Elizarov^{1,2},
A.V. Muzychenkov^{1,2}, S.S. Alekseev², D.O. Golubkin¹, K.G. Yakovlev², A.O. Ugolnikova²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Acibadem University, Istanbul, Turkey

Corresponding author: Alexander I. Rudnev, ruda310895@gmail.com

Abstract

Background Alpha defensin lateral flow (ADLF) test is a current accurate tool for detecting/excluding periprosthetic joint infection (PJI); however, its usage in patients with a hip joint spacer has not yet been fully studied.

The **purpose** of the study was to determine the diagnostic parameters (accuracy, specificity, sensitivity, AUC) of the alpha-defensin lateral flow test as part of the reinfection verification in patients with a hip joint spacer in the second stage of revision hip arthroplasty (RHA).

Material and methods In a prospective study the effectiveness of the intraoperative use of ADLF test was evaluated in 105 patients with hip joint spacers during the 2nd stage of revision hip arthroplasty (RHA). The standard microbiological examination of intraoperative samples of tissues and synovial fluid was accepted as the gold standard for re-infection diagnosis.

Results The growth of microflora according to the results of intraoperative microbiological examination was detected in 24 (23 %) cases. The discrepancy in the results of intraoperative microbiological examination and the results of the ADLF test was found in 10 (11 %) cases. False positive and false negative cases were identified. ADLF test demonstrated 96.39 % specificity, 89.52 % accuracy and 63.64 % sensitivity. The AUC index was 0.8.

Discussion ADLF test has good diagnostic indicators for the verification of PJI in patients after hip replacement. The use of ADLF test in patients with a hip joint spacer who continue antibacterial therapy allows the test to be performed in the 2nd stage of RHA. However, the results of ADLF test in patients during the 2nd stage of RHA show that additional studies are required.

Conclusion The ADLF test, despite the divergent data from scientific publications, demonstrates high diagnostic value for intraoperative verification of reinfection in patients with a hip joint spacer, allowing timely correction of treatment tactics. "Dry tap", bloody synovial fluid, as well as weakly virulent coagulase-negative microflora, including in microbial associations, are limitations of the ADLF test application.

Keywords: periprosthetic joint infection (PJI), diagnosis of hip joint reinfection, intraoperative aspiration of synovial fluid of the hip joint, hip joint spacer, revision hip arthroplasty, alpha defensin lateral flow test (ADLF)

For citation: Murylev VYu., Parvizi J., Rudnev AI, Kukovenko GA, Elizarov PM, Muzychenkov AV, Alekseev SS, Golubkin DO, Yakovlev KG, Ugolnikova AO. Results of the intraoperative alpha defensin lateral flow test in the second stage of revision hip arthroplasty. *Genij Ortopedii*. 2024;30(6):811-821. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-811-821

ВВЕДЕНИЕ

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, являясь «операцией XXI века» [1], позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов, страдающих поздними стадиями остеоартроза [2]. Растущий уровень ожирения, увеличение продолжительности жизни населения способствуют росту случаев заболеваний опорно-двигательного аппарата [3, 4]. Как следствие, растет число операций первичного эндопротезирования крупных суставов и связанное с этим число потенциальных осложнений [5]. Перипротезная инфекция (ППИ) является одним из лидирующих по частоте встречаемости, деструктивности и стоимости лечения осложнением после операций по эндопротезированию суставов [6, 7]. Своевременная и точная диагностика перипротезной инфекции тазобедренного сустава позволяет наиболее рационально выбрать тактику лечения и снизить риск потенциально неблагоприятных последствий [8].

«Золотым стандартом» лечения пациентов с хронической формой перипротезной инфекции является двухэтапное ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава (РЭТС), в рамках которого на первом этапе проводят удаление компонентов эндопротеза, санацию, установку спейсера, импрегнированного антибактериальными препаратами. После купирования инфекционного процесса, заживления раны и нормализации лабораторных показателей проводят второй этап РЭТС, в рамках которого выполняют удаление спейсера, санацию, установку ревизионных компонентов эндопротеза [9]. Так или иначе, авторы говорят о высоких показателях реинфекции после выполнения второго этапа РЭТС [10, 11]. В связи с этим периоперационная диагностика с целью исключения реинфекции при выполнении второго этапа РЭТС является крайне важной задачей. Существуют различные алгоритмы по диагностике ППИ, такие как ICM, WAIOT, EBJIS, каждый из которых обладает хорошими диагностическими показателями [12]. Однако использование данных алгоритмов для принятия решения о выполнении второго этапа на данный момент имеет ограниченную значимость [13]. В условиях отсутствия общепринятого предоперационного диагностического алгоритма перед выполнением второго этапа РЭТС актуальным становится применение различных синовиальных интраоперационных экспресс-тестов, позволяющих исключить/выявить реинфекцию и в случае необходимости изменить тактику лечения.

Альфа-дефензин экспресс-тест (АДЭТ) является одним из наиболее современных, быстрых, чувствительных и специфичных тестов, позволяющих эффективно верифицировать ППИ, даже в условиях продолжающейся антибактериальной терапии [14, 15, 16]. Более того, в обновленный алгоритм ICM 2018 добавлено определение альфа-дефензиновых белков в синовиальной жидкости как «малый критерий» диагностики ППИ [17]. Однако в настоящее время недостаточно данных о том, насколько АДЭТ эффективен для выявления реинфекции после установки спейсера [18]. Существует мнение, согласно которому особенности местного иммунитета после операций первого этапа РЭТС, а также само по себе наличие установленного спейсера, импрегнированного антибактериальными препаратами, способствуют снижению прогностической значимости использования различных сывороточных и, тем более, синовиальных биомаркеров с целью исключения реинфекции [19]. Доступные сведения об оценке диагностических показателей АДЭТ в рамках периоперационной диагностики реинфекции при выполнении второго этапа ревизионного эндопротезирования у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава в значительной степени различаются [20, 21, 22, 23].

Цель работы — определить диагностические показатели (точность, специфичность, чувствительность, AUC) альфа-дефензин экспресс-теста в рамках верификации реинфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава при выполнении второго этапа РЭТС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании, проведенном в 2019–2024 гг. на базе ортопедического отделения ГКБ им. С.П. Боткина, приняло участие 135 пациентов.

Критерии включения:

- впервые установленный спейсер тазобедренного сустава по поводу перипротезной инфекции;
- отсутствие клинических признаков инфекционного процесса в области планируемой операции (отсутствие свища, локальной гиперемии, гипертермии);
- согласие на выполнение второго этапа ревизионного эндопротезирования;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование:

- активный инфекционный процесс с наличием свищевого хода в области тазобедренного сустава, локальной гиперемией, гипертермией;
- ранее выполненная операция по Гирдлестоуну («висячее бедро») по поводу перипротезной инфекции;

- объективные противопоказания в силу соматического или психического статуса к ревизионной операции;
- наличие ВИЧ-инфекции;
- повторно выполненная имплантация спейсера.

Критерии исключения:

- появление у пациента свищевого хода в области исследуемого тазобедренного сустава;
- отказ пациента от оперативного вмешательства и дальнейшее нежелание участвовать в исследовании;
- выявление реинфекции при проведении предоперационной диагностики;
- смерть пациента до выполнения второго этапа РЭТС.

В исследовании проводили оценку диагностических показателей интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава при проведении второго этапа РЭТС.

Средний возраст пациентов составил 64 года (42–78 лет). Большинство пациентов, включенных в исследование, — женщины ($n = 67$; 63 %), мужчин было 38 человек (37 %). Среднее время до выполнения второго этапа РЭТС составило 45 (19–69) недель.

Все 135 (100 %) пациентов, которые поступали для выполнения второго этапа РЭТС, предварительно обследованы с целью исключения реинфекции в области тазобедренного сустава. В рамках предоперационного исключения реинфекции у пациентов анализировали сывороточные биомаркеры (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов в общем анализе крови, интерлейкин-6) и выполняли предоперационную аспирацию синовиальной жидкости исследуемого тазобедренного сустава с последующим микробиологическим анализом аспирата.

При проведении предоперационной диагностики выявлено 26 (19 %) случаев роста микрофлоры (по результатам предоперационного микробиологического исследования при выполнении предоперационной аспирации синовиальной жидкости). Ситуацию трактовали как реинфекцию. Эти пациенты исключены из исследования и направлены на повторную санацию и замену спейсера тазобедренного сустава.

Было также выявлено 4 (3 %) случая появления свища в области интересующего тазобедренного сустава до выполнения второго этапа РЭТС. Ситуацию трактовали как выявление свищевой формы реинфекции. Эти пациенты также исключены из исследования и направлены на выполнение санации, повторной установки спейсера тазобедренного сустава (рис. 1).

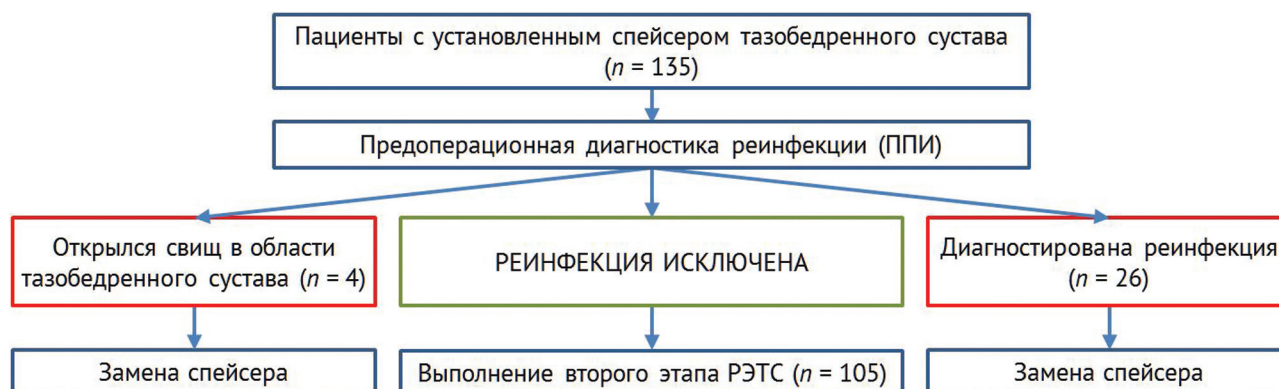


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

По данным предоперационной диагностики, реинфекция у 105 (78 %) пациентов была исключена. Все 105 пациентов, поступающих для выполнения второго этапа ревизионного эндопротезирования, в обязательном порядке должны были закончить прием антибактериальных препаратов не менее чем за 14 дней до даты планируемой операции (так называемые «антибактериальные каникулы»).

В рамках второго этапа ревизионного эндопротезирования проводили удаление спейсера, санацию и установку ревизионных компонентов эндопротеза. У всех пациентов при доступе и после эксплантации спейсера взяты образцы перимплантных тканей из полости сустава и из-под удаленных компонентов спейсера (от 3 до 6 образцов), которые затем подвергали микробиологическому анализу с продолжительностью культивирования 14 дней и обязательным определением чувствительности к антибактериальным препаратам в случае выявления роста микроорганизмов.

На этапе доступа к спейсеру до вскрытия фасции у всех пациентов проводили аспирацию синовиальной жидкости с целью дальнейшего микробиологического исследования. Культивирование осуществляли на питательной среде PEDS PLUS с продолжительностью культивирования 14 дней. При наличии достаточного объема синовиальной жидкости (не менее 5 мл) без видимых следов попутной крови и/или других примесей с целью интраоперационной верификации реинфекции выполняли экспресс-тест на альфа-дефензин.

Интраоперационное введение антибактериальных препаратов производили только после забора образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости. При продолжительности операции в течение 2–4 часов и более (в зависимости от вводимого препарата) выполняли введение дополнительной дозы антибактериальных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями [24].

При отсутствии синовиальной жидкости во время интраоперационной аспирации («сухой сустав») пациенту назначали курс двухкомпонентной эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов интраоперационного микробиологического исследования образцов периимплантных тканей. В случае отсутствия роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования при выполнении второго этапа ревизионного эндопротезирования курс антибактериальной терапии отменяли.

Результаты интраоперационного микробиологического анализа образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости во время выполнения второго этапа РЭТС были использованы в качестве эталонных, на основе которых оценивали и анализировали результаты интраоперационной верификации реинфекции с использованием альфа-дефензин экспресс-теста.

Выполнение альфа-дефензин экспресс-теста и интерпретация полученных результатов соответствовали инструкции производителя (рис. 2).

Интенсивность контрольной полоски и результат тест-полоски на устройстве могут варьировать. Любая сплошная красновато-розовая полоса считается полоской, независимо от интенсивности или размера. Результаты анализа не следует интерпретировать по истечении 20 минут.

Отрицательный результат для альфа-дефензина означает только наличие красновато-розовой контрольной полосы (C) на устройстве без появления результата на тест-полоске (T) после 10 мин. Наличие контрольной полосы свидетельствует о правильности проведения теста.

Положительный (неотрицательный) результат для альфа-дефензина — это появление красновато-розовой контрольной полосы (C) на устройстве и красновато-розовой полосы на тест-полоске (T). Наличие контрольной полосы свидетельствует о правильности проведения теста.

Недействительный тест: перед интерпретацией результатов проверяется, появилась ли на устройстве контрольная полоска с маркировкой «С». Если контрольная полоска не появилась, тест-полоска не проявилась полностью или фон не стал прозрачным, анализ считается недействительным и его результаты не могут быть использованы. Тест следует повторить с новым устройством. Для повторного тестирования используют предварительно приготовленный флакон для разведения. Повторный анализ должен быть проведен в течение 4 часов.

В случае выявления положительного результата пациенту назначали курс двухкомпонентной эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов интраоперационного микробиологического исследования. При получении роста микрофлоры пациента переводили на антибактериальные препараты с учетом данных чувствительности выявленного микроорганизма.

Исследование проведено в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. No 266), этическими принципами Хельсинкской деклара-

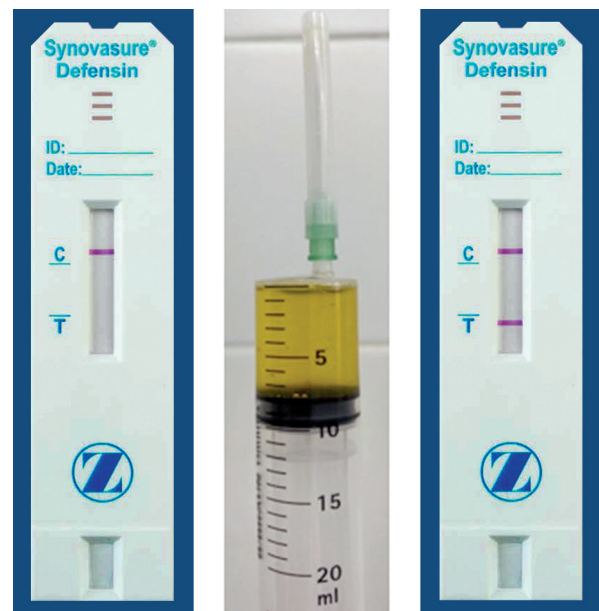


Рис. 2. Иллюстрация результатов альфа-дефензин экспресс-теста: слева — отрицательный результат, в центре — образец используемой синовиальной жидкости, справа — положительный результат¹

¹ <https://www.zimmerbiomet.com/content/dam/zb-corporate/en/products/specialties/diagnostics/synovasure-alpha-defensin-lateral-flow-test/1314.2-GLBL-en-Synovasure-Reference-Guide.pdf>

ции (World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и одобрено локальным этическим комитетом при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол от 20.01.2022 No 01-22).

Для сбора, обработки и систематизации информации использовали программу Microsoft Office Excel. Для определения статистической значимости данных применяли t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия на уровне значимости $p < 0,05$. Данные также проанализированы с помощью программы MedCalc 13.2.2 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium) с целью проведения ROC-анализа и определения чувствительности, AUC, специфичности и точности альфа-дефензин экспресс-теста в рамках интраоперационной верификации реинфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам интраоперационного микробиологического исследования образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости при выполнении второго этапа ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава было выявлено 24 случая (23 %) роста микрофлоры (рис. 3).

Получены следующие данные относительно результатов интраоперационной верификации реинфекции при использовании альфа-дефензин экспресс-теста: из 105 пациентов, которым выполняли ревизионное вмешательство, оценить эффективность данного теста удалось в 86 (82 %) случаях (рис. 4).

У 3 (3 %) пациентов при интраоперационной аспирации получена синовиальная жидкость с большим содержанием попутной крови. У остальных 16 (15 %) пациентов при выполнении интраоперационной аспирации синовиальной жидкости последнюю получить не удалось («сухой сустав»). Этот факт говорит о том, что в 18 % случаев оценить эффективность любых синовиальных биомаркеров невозможно (рис. 4).

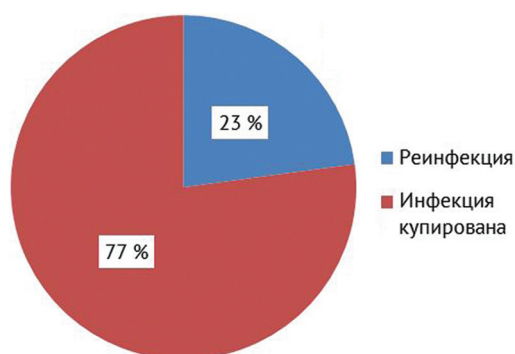


Рис. 3. Результаты интраоперационного микробиологического исследования образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости



Рис. 4. Распределение пациентов в соответствии с интраоперационно полученным аспиратом

Диагностические показатели альфа-дефензин экспресс-теста при получении достаточного количества синовиальной жидкости без посторонних примесей представлены на диаграмме (рис. 5).

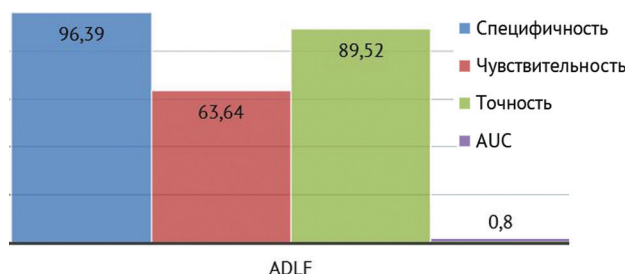


Рис. 5. Диагностические показатели интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава

В соответствии с результатами интраоперационного микробиологического исследования образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости получено 65 (76 %) истинно отрицательных и 11 (13 %) истинно положительных результатов альфа-дефензин экспресс-теста.

Также зарегистрированы 10 (11 %) случаев, при которых наблюдали расхождение результатов интраоперационного альфа-дефензин экспресс-теста и интраоперационного микробиологического исследования образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости: ложноотрицательный результат — 7 случаев (7 %), ложноположительный результат — 3 (4 %) случая.

Статистически значимых различий при анализе полученных результатов интраоперационного микробиологического исследования образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости при сравнении с результатами интраоперационного выполненного альфа-дефензин экспресс-теста не выявлено ($p \geq 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании, посвященном особенностям воздействия артикулирующих спейсеров на периимплантные ткани, выявлено, что спейсеры, изготовленные из ПММА, способствуют иммуномодулирующему воздействию на синовиальную оболочку и окружающие имплант ткани. Образующаяся на месте контакта спейсер–кость мембрана индуцирована различными иммунными клетками (за счет истирания цемента, образования цементного дебриса и миграции компонентов клеточного иммунитета) [29]. Важно понимать, что антибактериальные препараты, входящие в состав спейсера, высвобождаясь в синовиальную жидкость, способствуют получению ложноотрицательных результатов микробиологического исследования [30].

Вопрос продолжительности выделения антибактериальных препаратов из спейсера вполне дискуссионный. В связи с чем точность синовиальных биомаркеров при аспирации синовиальной жидкости у пациентов с установленным спейсером в разные сроки может отличаться. Так, S.P. Boelch с соавт. продемонстрировали, что локальная концентрация антибактериальных препаратов может сохраняться повышенной более 6 недель с момента операции. Авторы отмечают, что указанные данные получены в эксперименте *in vitro*, и что в ситуациях *in vivo* продолжительность выделения антибиотика может отличаться [31]. Исходя из вышеизложенного, наличие в полости сустава повышенной концентрации иммунных клеток и антибактериальных препаратов может способствовать ложным результатам диагностики реинфекции при выполнении исследований синовиальной жидкости.

Несмотря на обилие различных сывороточных и синовиальных маркеров перипротезной инфекции, показатели диагностической точности синовиальных тестов превосходят сывороточные биомаркеры [25]. Однако синовиальную жидкость удается получить далеко не во всех случаях при проведении пред/интраоперационной аспирации. В связи с чем, оценить эффективность любых синовиальных биомаркеров с целью верификации ППИ/реинфекции невозможно примерно в трети случаев [26, 27]. В нашем исследовании количество случаев, при которых выполнить АДЭТ в связи с отсутствием / крайне скудным количеством или не соответствующей критериям выполнения АДЭТ синовиальной жидкости при интраоперационной аспирации, составило 18 %.

Доказана высокая эффективность альфа-дефензин теста для верификации перипротезной инфекции в крупных суставах [28, 29, 30, 31, 32]. В свою очередь, публикаций, в которых оценивался диагностический потенциал альфа-дефензин экспресс-теста в рамках исключения/подтверждения реинфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава, немного.

C.N. Carender et al. проводили оценку диагностических показателей предоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов с установленным спейсером коленного и тазобедренного суставов перед выполнением второго этапа ревизионного эндопротезирования [22]. Авторы продемонстрировали данные о высоких показателях специфичности (96 %) при 0 % показателе чувствительности метода, говоря о том, что проведение альфа-дефензин теста не повышало эффективности предоперационного исключения реинфекции при его добавлении к общепринятым синовиальным и серологическим маркерам инфекции [22].

В других исследованиях авторы выявили высокие диагностические показатели применения альфа-дефензин экспресс-теста перед выполнением ревизионного эндопротезирования [21, 33]. В исследовании S. Frangiamore et al. показатели специфичности и чувствительности метода составили 97 % и 67 % соответственно [33]. W. Stone et al. также говорят о высоких значениях специфичности (92 %) при не столь значительных показателях чувствительности (50 %) при использовании альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов с установленным спейсером перед выполнением второго этапа ревизионного эндопротезирования [21].

Авторы обращают внимание на два ложноотрицательных результата альфа-дефензин экспресс-теста, отмечая рост *Cutibacterium acnes* в одном случае и выявление роста двух различных коагулазонегативных стафилококков (микробная ассоциация) во втором случае [21].

Справедливости ради, стоит подчеркнуть, что ни W.Z. Stone, ни S.J. Frangiamore в своих работах не указывали количество «сухих суставов», в связи с чем истинные показатели эффективности альфа-дефензин теста у пациентов с установленным спейсером в данных публикациях остаются до конца не ясными [21, 33].

В нашем исследовании также выявлено семь случаев ложноотрицательных результатов альфа-дефензин экспресс-теста, связанных в 5 (71 %) случаях с ростом различных слабовирулентных коагулазонегативных микроорганизмов и в 2 (29 %) случаях с выявлением различных микробных ассоциаций.

Полученные нами ложноотрицательные результаты АДЭТ согласуются с причинами ложноотрицательных результатов в других исследованиях [21, 34, 35].

Ложноположительные результаты альфа-дефензин теста (3 случая, 4 %), полученные в нашем исследовании, по всей видимости, связаны с использованием жидкости, не полностью соответствующей критериям выполнения теста: полученная при интраоперационной аспирации синовиальная жидкость имела в своем составе геморрагический компонент (рис. 6).

В некоторых публикациях говорится об успешном применении АДЭТ при получении СЖ, содержащей примесь крови, в отличие от использования тест-полосок для определения лейкоцитарной эстеразы [36, 37]. Однако авторы не уточняли объем разбавления/примесей крови при использовании данных тестов.

В инструкции использования дается заключение о высоких диагностических показателях АДЭТ, однако есть примечание, что данные показатели актуальны при использовании образцов синовиальной жидкости, исключая образцы с разведением крови $> 20\%$ ². В связи с чем, вероятность получения ложноположительных результатов АДЭТ при использовании синовиальной жидкости с более чем 20 % разведением крови не исключена.

Согласно результатам проведенного нами исследования, показатели диагностической точности интраоперационного использования АДЭТ в рамках верификации реинфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава составили 96,39 % для специфичности, 63,64 % для чувствительности метода, что находит отражение в результатах аналогичных исследований [21, 33].

A. Shahi et al. утверждают, что такой инструмент диагностики перипротезной инфекции как альфа-дефензин обладал более высокой специфичностью и обеспечивал лучший скрининг ППИ у пациентов, продолжающих прием антибактериальных препаратов, чем сывороточные СОЭ, СРБ, определение в синовиальной жидкости ПЯН и даже микробиологическое исследование [16]. Однако исследование проводили до выполнения ревизионного вмешательства, и оценить эффективность данного инструмента у пациентов с установленным спейсером не представляется возможным. В свою очередь, J.M. Owens et al. отмечали, что рутинное использование такого синовиального биомаркера как альфа-дефензин перед выполнением второго этапа РЭТС может быть неоправданно [38].

Лечение ППИ является сложной задачей, решать которую необходимо с использованием мультидисциплинарного подхода и опытной команды специалистов, включающих, в том числе, клинического фармаколога [39]. Несмотря на то, что к настоящему времени нет единого протокола назначения антибактериальной терапии, при выполнении второго этапа ревизионного эндопротезирования важно понимать, что антибиотики должны быть подобраны, исходя из соматического состояния пациента (функции почек, печени, сердечнососудистой системы), с учетом возможных аллергических реакций на тот или иной антибактериальный препарат, а также результатов чувствительности микроорганизмов по данным микробиологического исследования, проведенного при выполнении первого этапа РЭТС. Пациенты, поступающие для выполнения второго этапа РЭТС, предварительно обследованы, реинфекция/рецидив ППИ исключены. Такие пациенты признаются «реконвалесцентами» по ППИ. Следовательно, актуально применение именно профилактических, а не лечебных схем и дозировок при назначении антибактериальных препаратов.

В различных медицинских центрах используют различные эмпирические схемы, учитывающие особенности видового спектра возбудителей ППИ и локальные протоколы лечения [40]. Наиболее часто применяют различные комбинации или монотерапию антибактериальными препаратами таких групп как цефалоспорины III поколения, гликопептиды, линкозамиды, фторхинолоны [41], а также бета-лактамов широкого спектра действия [42].

При интраоперационной верификации реинфекции/рецидива ППИ после взятия образцов периимплантных тканей из полости сустава и из-под удаленных компонентов спейсера, а также образца синовиальной жидкости с последующим проведением АДЭТ (при получении СЖ, соответствующей критериям выполнения теста), в случае отрицательного результата АДЭТ выполняли введение про-

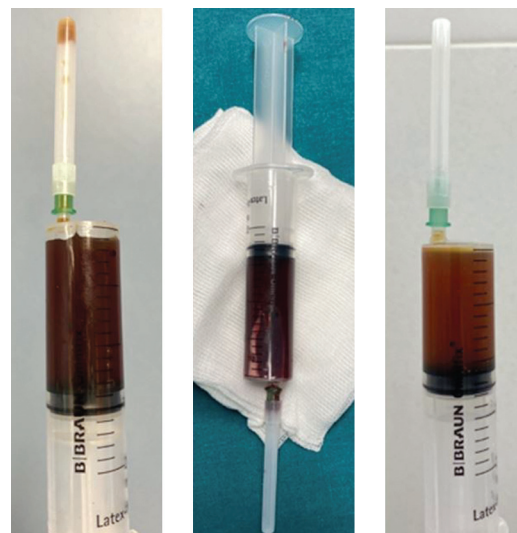


Рис. 6. Интраоперационно полученные образцы синовиальной жидкости с геморрагическим компонентом

² <https://www.zimmerbiomet.eu/en/products/synovasure-alpha-defensin-lateral-flow-test#overview>

филактической дозировки одного из антибактериальных препаратов продолжительностью двое суток. При получении положительного результата АДЭТ интраоперационно выполняли введение двух антибактериальных препаратов (в рамках стартовой эмпирической терапии) до получения результатов интраоперационного микробиологического исследования с последующим переходом на таргетную пролонгированную антибактериальную терапию с учетом данных чувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как и все синовиальные биомаркеры, АДЭТ неэффективен при выявлении «сухих суставов». Тест также демонстрирует ограниченные результаты при использовании синовиальной жидкости с выраженным геморрагическим компонентом и при наличии слабовирулентной коагулазонегативной микрофлоры и/или микробных ассоциаций.

Альфа-дефензин экспресс-тест продемонстрировал высокие показатели диагностической точности, специфичности и AUC у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава при выполнении второго этапа РЭТС. АДЭТ является хорошим дополнительным интраоперационным экспресс-тестом, позволяющим, в случае необходимости, изменить тактику лечения. Несмотря на противоречивые данные научных публикаций, применение АДЭТ позволяет эффективно верифицировать реинфекцию и является хорошим инструментом подтверждения успешной эрадикации инфекции области тазобедренного сустава.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках НИР Департамента Здравоохранения города Москвы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Imamura M, Munro NA, Zhu S, et al. Single mini-incision total hip replacement for the management of arthritic disease of the hip: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(20):1897-1905. doi: 10.2106/JBJS.K.00495
2. Konopka JF, Lee YY, Su EP, McLawhorn AS. Quality-Adjusted Life Years After Hip and Knee Arthroplasty: Health-Related Quality of Life After 12,782 Joint Replacements. *JB JS Open Access*. 2018;3(3):e0007. doi: 10.2106/JBJS.OA.18.00007
3. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(2):101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836
4. Agarwal N, To K, Khan W. Cost effectiveness analyses of total hip arthroplasty for hip osteoarthritis: A PRISMA systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021;75(2):e13806. doi: 10.1111/ijcp.13806
5. Springer BD, Parvizi J, eds. *Periprosthetic joint infection of the hip and knee*. New York: Springer Publ.; 2014:257. doi: 10.1007/978-1-4614-7928-4
6. Jin X, Gallego Luxan B, Hanly M, et al. Estimating incidence rates of periprosthetic joint infection after hip and knee arthroplasty for osteoarthritis using linked registry and administrative health data. *Bone Joint J*. 2022;104-B(9):1060-1066. doi: 10.1302/0301-620X.104B9.BJJ-2022-0116.R1
7. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13
8. Дмитров И.А., Загородний Н.В., Оболенский В.Н. и др. Диагностика и лечение перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;12(6):86-102. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.6.CLIN.7
9. Дмитров И.А., Загородний Н.В., Оболенский В.Н. и др. Двухэтапное ревизионное эндопротезирование при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;12(6):103-118. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.6.CLIN.8
10. Hipfl C, Leopold V, Becker L, et al. Two-stage revision for periprosthetic joint infection in cemented total hip arthroplasty: an increased risk for failure? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(7):4481-4490. doi: 10.1007/s00402-022-04671-3
11. Klemm C, Smith EJ, Tirumala V, et al. Outcomes and Risk Factors Associated With 2-Stage Reimplantation Requiring an Interim Spacer Exchange for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2021;36(3):1094-1100. doi: 10.1016/j.arth.2020.09.012
12. Казанцев Д.И., Божкова С.А., Золоткина А.Г. и др. Диагностика поздней перипротезной инфекции крупных суставов. Какой диагностический алгоритм выбрать? *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(4):9-20. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-9-20
13. Aalirezaie A, Bauer TW, Fayaz H, et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Reimplantation: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019;34(2S):S369-S379. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.021
14. Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, et al. How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(2):408-415. doi: 10.1007/s11999-016-4906-0
15. Eriksson HK, Nordström J, Gabrysch K, et al. Does the Alpha-defensin Immunoassay or the Lateral Flow Test Have Better Diagnostic Value for Periprosthetic Joint Infection? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(5):1065-1072. doi: 10.1007/s11999-0000000000000244
16. Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, et al. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infections Is Not Affected by Prior Antibiotic Administration. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(7):1610-1615. doi: 10.1007/s11999-016-4726-2
17. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. 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
18. Lee YS, Fernando N, Koo KH, et al. What Markers Best Guide the Timing of Reimplantation in Two-stage Exchange Arthroplasty for PJI? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(10):1972-1983. doi: 10.1097/01.blo.0000534680.87622.43

19. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, et al. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(4):1002-1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7
20. Samuel LT, Sultan AA, Kheir M, et al. Positive Alpha-defensin at Reimplantation of a Two-stage Revision Arthroplasty Is Not Associated with Infection at 1 Year. *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(7):1615-1621. doi: 10.1097/CORR.0000000000000620
21. Stone WZ, Gray CF, Parvataneni HK, Prieto HA. Clinical Evaluation of Alpha Defensin Test Following Staged Treatment of Prosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty.* 2019;34(7):1446-1451. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.019
22. Carender CN, DeMik DE, Otero JE, et al. What is the Clinical Utility of Synovial Alpha Defensin Testing of Antibiotic Spacers Before Reimplantation? *J Arthroplasty.* 2021;36(6):2150-2157. doi: 10.1016/j.arth.2021.02.001
23. Bielefeld C, Engler H, Jäger M, et al. Synovial Alpha-defensin at Reimplantation in Two-stage Revision Arthroplasty to Rule Out Persistent Infection. *In Vivo.* 2021;35(2):1073-1081. doi: 10.21873/invivo.12352
24. Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum.* 2017;19(7-1):15-51.
25. Seetharam A, Dilley JE, Meneghini RM, Kheir MM. Diagnostic Utility and Thresholds for Commonly Obtained Serum and Synovial Markers Prior to Reimplantation in Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2023;38(7):1356-1362. doi: 10.1016/j.arth.2023.01.021
26. Treu EA, Behrens NF, Blackburn BE, et al. A "Dry Tap" in Prosthetic Joint Infection Workup of Total Hip Arthroplasty Is Not Reassuring. *J Arthroplasty.* 2024;S0883-5403(24)00128-1. doi: 10.1016/j.arth.2024.02.029
27. Newman JM, George J, Klika AK, et al. What is the Diagnostic Accuracy of Aspirations Performed on Hips With Antibiotic Cement Spacers? *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(1):204-211. doi: 10.1007/s11999-016-5093-8
28. Kuiper JW, Pander P, Vos SJ. Good accuracy of the alpha-defensin lateral flow test for hip periprosthetic joint infection: A pilot study in a retrospective cohort of 52 patients. *World J Orthop.* 2020;11(1):36-46. doi: 10.5312/wjo.v11.i1.36
29. Walker LC, Clement ND, Hashmi M, et al. The alpha defensin lateral flow test is effective in predicting eradication of periprosthetic joint infection after surgical debridement. *Acta Orthop Belg.* 2021;87(3):563-569.
30. Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(9):742-750. doi: 10.2106/JBJS.17.01005
31. Han X, Xie K, Jiang X, et al. Synovial fluid α -defensin in the diagnosis of periprosthetic joint infection: the lateral flow test is an effective intraoperative detection method. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):274. doi: 10.1186/s13018-019-1320-9
32. Deirmengian C, Madigan J, Kallur Mallikarjuna S, et al. Validation of the Alpha Defensin Lateral Flow Test for Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2021;103(2):115-122. doi: 10.2106/JBJS.20.00749
33. Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, et al. α -Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection-Best Available Test? *J Arthroplasty.* 2016;31(2):456-460. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.035
34. Narita A, Suzuki A, Nakajima T, et al. Assessing an alpha-defensin lateral flow device for diagnosing septic arthritis: reporting on a false-negative case and a false-positive case. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2020;4(1):156-160. doi: 10.1080/24725625.2019.1683134
35. Kleiss S, Jandl NM, Novo de Oliveira A, et al. Diagnostic accuracy of alpha-defensin enzyme-linked immunosorbent assay in the clinical evaluation of painful hip and knee arthroplasty with possible prosthetic joint infection: a prospective study of 202 cases. *Bone Joint J.* 2019;101-B(8):970-977. doi: 10.1302/0301-620X.101B8.BJJ-2018-1390.R2
36. Senneville E, Robineau O, Loiez C, et al. A profile on the Synovasure alpha defensin test for the detection of periprosthetic infections. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(9):895-904. doi: 10.1080/14737159.2020.1792780
37. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(1):198-203. doi: 10.1007/s11999-014-3722-7
38. Owens JM, Dennis DA, Abila PM, et al. Alpha-Defensin Offers Limited Utility in Work-Up Prior to Reimplantation in Chronic Periprosthetic Joint Infection in Total Joint Arthroplasty Patients. *J Arthroplasty.* 2022;37(12):2431-2436. doi: 10.1016/j.arth.2022.06.024
39. Li C, Renz N, Trampuz A, Ojeda-Thies C. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2020;44(1):3-14. doi: 10.1007/s00264-019-04426-7
40. Van Erp JHJ, Heineken AC, Van Wensen RJA, et al. Optimization of the empirical antibiotic choice during the treatment of acute prosthetic joint infections: a retrospective analysis of 91 patients. *Acta Orthop.* 2019;90(5):455-459. doi: 10.1080/17453674.2019.1621595
41. Yu Y, Kong Y, Ye J, Wang A, Si W. Microbiological pattern of prosthetic hip and knee infections: a high-volume, single-centre experience in China. *J Med Microbiol.* 2021;70(3). doi: 10.1099/jmm.0.001305
42. Triffault-Fillit C, Valour F, Guillo R, et al. Prospective Cohort Study of the Tolerability of Prosthetic Joint Infection Empirical Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10):e00163-18. doi: 10.1128/AAC.00163-18

Статья поступила 28.05.2024; одобрена после рецензирования 18.06.2024; принята к публикации 21.02.2024.

The article was submitted 28.05.2024; approved after reviewing 18.06.2024; accepted for publication 21.02.2024.

Информация об авторах:

Валерий Юрьевич Мурылев — доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующий центром, nmuril@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5753-8926>;

Джавад Парвизи — доктор медицинских наук, профессор, javadparvizi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6985-5870>;

Александр Игоревич Руднев — аспирант кафедры, врач травматолог-ортопед, ruda310895@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4490-2922>;

Григорий Андреевич Куковенко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры, врач травматолог-ортопед, gkukovenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0222>;

Павел Михайлович Елизаров — кандидат медицинских наук, доцент кафедры, врач травматолог-ортопед, <https://orcid.org/0000-0002-0217-2434>;

Алексей Владимирович Музыченков — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры, врач травматолог-ортопед, amuzychenkov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3933-672X>;

Семен Сергеевич Алексеев — кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, semen.alekseev.92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7599-7472>;

Дмитрий Олегович Голубкин — студент, dima.golubkin02@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3293-0918>;

Константин Гарриевич Яковлев — врач, клинический ординатор, konstantinyakovlev2503@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8558-7643>;

Анастасия Олеговна Угольникова — врач-бактериолог, nastasiya.lab@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0456-9435>.

Information about the authors:

Valery Yu. Murylev — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department, Head of the Center, nmuril@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5753-8926>;

Javad Parvizi — Doctor of Medical Sciences, Professor, javadparvizi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6985-5870>;

Alexander I. Rudnev — post-graduate student of the department, orthopaedic surgeon, ruda310895@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4490-2922>;

Grigory A. Kukovenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department, orthopaedic surgeon, ggukovenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0222>;

Pavel M. Elizarov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department, orthopaedic surgeon, <https://orcid.org/0000-0002-0217-2434>;

Aleksey V. Muzychenkov — Candidate of Medical Sciences, assistant of the department, orthopaedic surgeon, amuzychenkov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3933-672X>;

Semen S. Alekseev — Candidate of Medical Sciences, orthopaedic surgeon, semen.alekseev.92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7599-7472>;

Dmitriy O. Golubkin — student, dima.golubkin02@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3293-0918>;

Konstantin G. Yakovlev — doctor, clinical resident, konstantinyakovlev2503@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8558-7643>;

Anastasia O. Ugolnikova — bacteriologist, nastasiya.lab@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0456-9435>.

Вклад авторов

Мурылев В.Ю. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, коррекция и окончательная редакция рукописи.

Парвизи Д. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, коррекция и окончательная редакция рукописи.

Руднев А.И. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи.

Куковенко Г.А. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи.

Елизаров П.М. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Музыченков А.В. — сбор и анализ данных.

Алексеев С.С. — сбор и анализ данных.

Голубкин Д.О. — сбор и анализ данных.

Яковлев К.Г. — сбор и анализ данных.

Угольникова А.О. — сбор и анализ данных.