

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Руднев Александр Игоревич

**Периоперационная верификация глубокой перипротезной инфекции  
тазобедренного сустава**

3.1.8. Травматология и ортопедия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Мурылев Валерий Юрьевич

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ПЕРИПРОТЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Распространенность и медико-социальная значимость перипротезной инфекции тазобедренного сустава .....	16
1.2. Особенности возбудителей перипротезной инфекции .....	19
1.3. Классификации и диагностика перипротезной инфекции .....	23
1.3.1. Классификации .....	23
1.3.2. Диагностические критерии .....	27
1.3.3. Алгоритмы диагностики .....	33
1.4. Лабораторная диагностика .....	39
1.4.1. Исследования синовиальной жидкости и перипротезных тканей .....	39
1.4.1.1. Диагностическая пункция тазобедренного сустава.....	39
1.4.1.2. Микробиологическое исследование. Сонициационная жидкость .....	42
1.4.1.3. Микробиологическое исследование. Перипротезные ткани.....	44
1.4.2. Цитологическое исследование.....	44
1.4.3. Полимеразная цепная реакция.....	45
1.4.4. Маркеры перипротезной инфекции.....	46
1.4.4.1. Альфа-дефензин .....	47
1.4.4.2. D-Лактат.....	49
1.4.5. Сывороточные маркеры перипротезной инфекции.....	49
1.4.5.1. Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок.....	49
1.4.5.2. Интерлейкин-6.....	50
1.4.5.3. D-димер .....	51
1.4.5.4. Фибриноген.....	53
1.5. Особенности диагностики перипротезной инфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава .....	53
1.6. Влияние перипротезной инфекции на лечебную тактику.....	56

1.7. Резюме по Главе 1 .....	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	60
2.1. Дизайн исследования и группы наблюдения .....	60
2.2. Характеристика пациентов .....	61
2.2.1. Характеристика пациентов 1 группы .....	63
2.2.2. Характеристика пациентов 2 группы .....	64
2.3. Методы обследования .....	65
2.3.1. Клинико-инструментальные методы.....	65
2.3.1.1. Данные анамнеза .....	65
2.3.1.2. Клинический осмотр .....	66
2.3.1.3. Лучевая диагностика .....	67
2.3.2. Лабораторная диагностика.....	68
2.3.3 Анализ синовиальной жидкости.....	69
2.3.3.1. Получение пунктата из тазобедренного сустава .....	69
2.3.3.2. Микробиологическое исследование .....	71
2.3.3.3. Цитологическое исследование.....	73
2.4. Предоперационные диагностические протоколы.....	74
2.5. Интраоперационная диагностика .....	78
2.5.1. Альфа-дефензин экспресс-тест.....	81
2.6. Контроль результатов .....	81
2.7. Статистическая обработка полученных данных .....	82
ГЛАВА 3. ОДНОЭТАПНОЕ РЕВИЗИОННОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ (ГРУППА 1).....	84
3.1. Подгруппа 1А (расширенный диагностический протокол) .....	84
3.1.1. Результаты предоперационной диагностики .....	88
3.1.2. Результаты интраоперационной диагностики .....	88
3.1.3. Особенности выполнения расширенного диагностического протокола.....	89
3.1.4. Альфа-дефензин экспресс-тест.....	90
3.1.5. Микробиологический пейзаж .....	93
3.1.6. Осложнения и функциональные результаты лечения .....	93

3.1.7 Клинический пример.....	96
3.1.7.1. Расширенное обследование №1 .....	97
3.1.7.2. Расширенное обследование №2 .....	97
3.1.8. Резюме.....	99
3.2. Подгруппа 1Б (скрининговый протокол) .....	100
3.2.1. Результаты предоперационной диагностики .....	102
3.2.2. Результаты интраоперационной диагностики .....	102
3.2.3. Альфа-дефензин экспресс-тест.....	103
3.2.4. Микробиологический пейзаж .....	105
3.2.5. Осложнения и функциональные результаты лечения .....	105
3.2.6. Клинический пример.....	108
3.2.7. Резюме.....	112
ГЛАВА 4. ПАЦИЕНТЫ С УСТАНОВЛЕННЫМ СПЕЙСЕРОМ (ГРУППА 2) ..	114
4.1. Подгруппа 2А (расширенный диагностический протокол) .....	114
4.1.1. Результаты предоперационной диагностики .....	117
4.1.2. Результаты интраоперационной диагностики .....	118
4.1.3. Особенности выполнения расширенного диагностического протокола.....	119
4.1.4. Альфа-дефензин экспресс-тест.....	121
4.1.5. Микробиологический пейзаж .....	123
4.1.6. Реинфекция .....	124
4.1.7. Рецидив перипротезной инфекции.....	124
4.1.8. Осложнения и функциональные результаты лечения .....	124
4.1.9. Клинический пример.....	127
4.1.10. Резюме.....	133
4.2. Подгруппа 2Б (скрининговый протокол) .....	133
4.2.1. Результаты предоперационной диагностики .....	135
4.2.2. Результаты интраоперационной диагностики .....	135
4.2.3. Альфа-дефензин экспресс-тест.....	136
4.2.4. Микробиологический пейзаж .....	137
4.2.5. Реинфекция .....	138

4.2.6. Рецидив перипротезной инфекции .....	139
4.2.7. Осложнения и функциональные результаты лечения .....	140
4.2.8. Клинический пример .....	142
4.2.9. Резюме.....	146
<b>ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>148</b>
5.1. Первая группа наблюдения (одноэтапное ревизионное эндопротезирование).....	148
5.1.1. Результаты периоперационной диагностики перипротезной инфекции у пациентов 1А и 1Б подгрупп .....	148
5.1.2. Сравнительный анализ применения альфа-дефензин экспресс-теста .....	150
5.1.3. Анализ микробного пейзажа.....	151
5.1.4. Сравнительный анализ осложнений.....	151
5.1.5. Сравнительный анализ функциональных результатов.....	152
5.2. Вторая группа наблюдения (пациенты с установленным спейсером) .....	152
5.2.1. Результаты периоперационной диагностики перипротезной инфекции у пациентов 2А и 2Б подгрупп .....	152
5.2.2. Сравнительный анализ применения альфа-дефензин экспресс-теста .....	155
5.2.3. Анализ микробного пейзажа.....	156
5.2.4. Реинфекция .....	156
5.2.5. Рецидив перипротезной инфекции .....	156
5.2.6. Сравнительный анализ осложнений.....	157
5.2.7. Сравнительный анализ функциональных результатов.....	157
5.3. Сравнительная оценка результатов применения диагностических протоколов при определении перипротезной инфекции .....	158
5.3.1. Расширенный протокол.....	158
5.3.2. Скрининговый протокол .....	160
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>166</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>177</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>179</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>180</b>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	182
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	206
Приложение А. Шкала оценки функционального состояния WOMAC.....	206
Приложение Б. Модифицированная шкала оценки функционального состояния Harris Hip Score.....	207
Приложение В. Визуально-аналоговая шкала интенсивности болевого синдрома.....	208

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно данным международных регистров по эндопротезированию тазобедренных суставов, абсолютное число данного вида вмешательств неуклонно растет, а вместе с ним растет и число осложнений [204, 196, 45]. Перипротезная инфекция (ППИ) входит в список лидирующих по частоте встречаемости и разрушительности для организма осложнений после артропластики тазобедренного сустава. В Шведском регистре за 2019 год отмечено, что за период с 2009-2019 годы перипротезная инфекция являлась второй по частоте причиной ревизионных операций на тазобедренном суставе, а в случаях повторных ревизий – первой причиной ревизионного вмешательства. По данным, представленным РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007-2020 годы, ППИ занимает вторую позицию среди причин ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава, незначительно уступая лишь причинам, связанным с асептическим расшатыванием компонентов, и на ее долю приходится 40,8% [33].

В свою очередь пациенты с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава отмечают значительное ухудшение качества жизни в том числе в связи с выраженными болями в области пораженного сустава, нарастающим ограничением движений, дефицитом костной и мышечной ткани, а также обширному рубцовому процессу в области оперированного сустава. В связи с этим больные требуют более продолжительного стационарного лечения, массивной антибактериальной, симптоматической и инфузионной терапии. Все вышеперечисленное влечет за собой дополнительные финансовые затраты на лечение и реабилитацию. Результатом такого пребывания в стационаре может явиться рост резистентной флоры. И несмотря на комплексное лечение, существует риск возникновения тяжелых осложнений, таких, как синдром системной воспалительной реакции, тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), сепсис [15, 2, 212, 56]. Согласно данным Natsuhara К.М. с соавторами показатель смертности после проведения

ревизионных вмешательств по поводу ППИ при наблюдении в течение 1 года составлял 4,22%, а при пятилетнем наблюдение – уже более 21% [129].

Несмотря на все современные методы диагностики и уровень развития медицины, ППИ не всегда удается своевременно диагностировать. Зачастую, начиная с амбулаторного звена, специалисты неправильно проводят диагностику ППИ. В результате чего диагноз ППИ устанавливается уже после самой ревизионной операции, и пациент обрекается на длительную антибактериальную терапию, а при неэффективности консервативного лечения - на повторные ревизионные операции [3]. Недостаточный уровень знаний в области эндопротезирования крупных суставов и их осложнений, отсутствие необходимого оборудования и дороговизна обследования остаются значимой проблемой для своевременной и точной диагностики ППИ [21]. На сегодняшний день существует множество различных диагностических инструментов для выявления ППИ [17, 8]. Среди них: определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), подсчёт количества лейкоцитов в общем анализе крови, использование цитологического и микробиологического анализа синовиальной жидкости и образцов перипротезных тканей исследуемого сустава и многие другие. Несмотря на множество имеющихся алгоритмов диагностики ППИ, до сих пор отсутствует единый общепринятый диагностический алгоритм, позволяющий своевременно и с высокой точностью выявлять перипротезную инфекцию тазобедренного сустава [16, 53].

Неоднозначные результаты диагностики, а также отсутствие единого диагностического протокола исключения бессвищевой формы глубокой перипротезной инфекции перед выполнением ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава стали основанием для проведения настоящей диссертационной работы.

## Степень разработанности темы исследования

ППИ остается одной из трех наиболее частых причин повторных операций по эндопротезированию во многих медицинских центрах, в связи с чем оценка риска ее возникновения и ранняя диагностика являются ключевыми элементами успешного лечения [210, 104, 139, 75].

Среди различных методов диагностики ППИ тазобедренного сустава с 2018 года после пересмотра ICM - International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection (Международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции) для выявления перипротезной инфекции стали использоваться следующие принятые методы лабораторной диагностики: определение СОЭ, С-реактивного белка, D-димера крови, анализ синовиальной жидкости исследуемого сустава с использованием микробиологического и цитологического исследований, а также анализа синовиальной жидкости с использованием тест систем с определением альфа-дефензина (сигнал/отсечка), лейкоцитарной эстеразы, а также исследование СРБ в синовиальной жидкости [138].

Возможность ранней и точной диагностики позволяет определить наиболее рациональную и эффективную тактику лечения, способствуя ранней реабилитации, улучшению качества жизни и снижению расходов на лечение таких пациентов [56, 15, 2]. Неправильная диагностика и, как следствие, неправильно выбранная тактика лечения ППИ, а также полное отсутствие лечения из-за нераспознанной инфекции приводят к тяжелым осложнениям, повышению антибиотикорезистентности микроорганизмов и обрекают пациентов на длительное лечение и повторные ревизионные операции, что влечет за собой дополнительные расходы на лечение и последующую реабилитацию [117].

Отсутствие единого общепринятого алгоритма, позволяющего наиболее эффективно исключить глубокую форму перипротезной инфекции тазобедренного сустава, является актуальной и все ещё нерешенной проблемой при подготовке пациентов к ревизионному эндопротезированию. Широко используемые в данный

момент сывороточные и синовиальные маркеры также демонстрируют неоднозначные результаты при проведении предоперационного обследования. Это связано с различной чувствительностью и специфичностью маркеров в зависимости от условий и типа инфекции [64].

Особенности пациентов с установленным спейсером, готовящихся к выполнению второго этапа ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава, вызывают ещё больше сложностей при исключении реинфекции или рецидива ППИ. В условиях, когда клинические проявления и лабораторные данные могут быть противоречивыми, важно использовать комплексный диагностический подход, включающий несколько диагностических тестов и методов оценки [166].

С учётом различных диагностических критериев и методов диагностики, разработка стандартизированных и универсальных протоколов диагностики ППИ остается приоритетной задачей для повышения точности и своевременности выявления инфекции.

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования является повышение эффективности диагностики бессвищевой формы глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава после его эндопротезирования за счёт разработки расширенного протокола обследования пациентов.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:

1. Оценить диагностическую точность скрининговых методов диагностики ППИ тазобедренного сустава после эндопротезирования.
2. Определить дополнительные диагностические критерии бессвищевой формы глубокой ППИ тазобедренного сустава и разработать расширенный протокол обследования пациентов для ее выявления.
3. Провести сравнительный анализ результатов скринингового и расширенного обследования пациентов.

4. Определить информативность расширенного предоперационного протокола выявления ППИ в сравнении с данными интраоперационной диагностики.

5. Оценить значимость применения расширенного диагностического протокола для определения лечебной тактики.

### **Научная новизна**

Впервые определены дополнительные критерии выявления ППИ, и доказана их эффективность, что позволило разработать расширенный диагностический протокол для пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава, а также пациентов с болевым синдромом и признаками расшатывания компонентов эндопротеза тазобедренного сустава.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанный расширенный предоперационный диагностический протокол позволяет существенно повысить точность верификации перипротезной инфекции у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава, что позволяет рекомендовать его использование для предоперационного обследования пациентов, поступающих для выполнения ревизионных операций на тазобедренном суставе.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа представляет собой клиническое исследование основанное на проспективном и ретроспективном анализе результатов обследования 182 пациентов с признаками расшатывания компонентов эндопротеза перед выполнением одноэтапного ревизионного эндопротезирования с целью исключения перипротезной инфекции тазобедренного сустава и 127

пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава по поводу диагностированной перипротезной инфекции на предмет исключения рецидива ППИ/реинфекции перед выполнением второго этапа ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Таким образом, исследование можно разделить на 2 этапа: 1 этап – анализ результатов наблюдений и разработка расширенного протокола предоперационной диагностики ППИ/реинфекции; 2 этап – верификация результатов предоперационной диагностики ППИ/рецидива ППИ/реинфекции по результатам интраоперационного микробиологического исследования, анализ микробиологического пейзажа и показателей диагностической значимости предоперационных диагностических протоколов и интраоперационного альфа-дефензин экспресс-теста;

По результатам I этапа исследования нами сформирован расширенный протокол предоперационной диагностики ППИ. Пациенты проспективных подгрупп: 1А (106 пациентов) и 2А (72 пациента) проходили предоперационное обследование в объеме расширенного диагностического протокола. Пациентам ретроспективных подгрупп: 1Б (76 пациентов) и 2Б (55 пациентов) проводили предоперационную диагностику ППИ с использованием скринингового предоперационного диагностического протокола.

Итогом 2 этапа исследования стала интраоперационная верификация результатов предоперационного обследования пациентов, согласно используемым диагностическим протоколам. Нами проведен анализ показателей диагностической значимости используемых методов периоперационной диагностики ППИ, а также проанализирован микробиологический пейзаж пациентов при выполнении ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава.

### **Личный вклад автора**

Диссертант провел самостоятельный анализ научных работ как отечественных, так и зарубежных, чтобы обосновать цель и задачи своего

исследования. Он составил аналитический обзор литературы и изучил истории болезней пациентов из ретроспективных групп, создав компьютерную базу собранных материалов и провел статистическую обработку и анализ данных.

В рамках клинической части работы диссертант самостоятельно подобрал пациентов для проспективных групп и проанализировал результаты клинорентгенологических, лабораторных и микробиологических исследований. Он также активно участвовал в лечении пациентов, принимал участие в выполнении ревизионных операций, проводил контрольные осмотры и опросы на всех этапах наблюдения. Диссертантом были сформулированы выводы и практические рекомендации, самостоятельно написаны все главы диссертационного исследования и его автореферат.

Кроме того, диссертант активно участвовал в подготовке публикаций по теме своей диссертации, а также выступал с научными докладами, где представлял результаты своих исследований.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации, сделанные по итогам проведенного исследования, внедрены в лечебный процесс ортопедической службы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московского многопрофильного научно-клинического центра (ГБУЗ ММНКЦ) им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения (ДЗМ) г. Москвы при обследовании пациентов, готовящихся к ревизионному эндопротезированию тазобедренного сустава, а также в учебный процесс кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины (ИКМ) имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов и слушателей курсов повышения квалификации по направлению подготовки (специальности):

#### **3.1.8. Травматология и ортопедия**

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Включение альфа-дефензин экспресс-теста в протокол диагностики перипротезной инфекции у пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава позволяет повысить точность ее выявления и тем самым повысить адекватность предоперационного планирования ревизионных операций.

2. Использование в предоперационном периоде расширенного диагностического протокола у пациентов перед выполнением ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава – как одноэтапного, так и после установки спейсера – позволяет снизить количество случаев, когда перипротезную инфекцию удастся выявить только интраоперационно.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия и посвящена методам диагностики и лечения глубокой бесвищевой формы перипротезной инфекции тазобедренного сустава. Своевременная диагностика перипротезной инфекции играет ключевую роль в улучшении результатов лечения и экономических показателей. Перипротезная инфекция, возникающая после эндопротезирования суставов, является серьезным осложнением, требующим длительного и дорогостоящего лечения. Задержка в диагностике может привести к увеличению осложнений, включая разрушение костной ткани и необходимость проведения ревизионных операций, что значительно увеличивает затраты и ухудшает прогноз. Таким образом, своевременная и точная диагностика перипротезной инфекции имеет важное значение не только для здоровья и качества жизни пациентов, но и с точки зрения экономических затрат на лечение и повышения благосостояния общества в целом. Области исследования: усовершенствование методов диагностики гнойно-септических осложнений после операций на опорно-двигательной системе, и внедрение их в клиническую практику.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием комплекса современных методов диагностики перипротезной инфекции тазобедренного сустава, которые соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных. Анализ фактических данных производился с использованием адекватных и современных методов статистической обработки информации, требуемых для получения достоверных результатов исследования.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на 12 всероссийских конференциях, в том числе с международным участием. Апробация работы состоялась 25 ноября 2024 года на заседании кафедры Травматологии и ортопедии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол заседания кафедры № 11 от 25 ноября 2024 г.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Web of Science (из них 1 обзор); 4 публикации в сборниках материалов научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 208 страницах текста, набранного на компьютере; состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающий 224 источника. Текст иллюстрирован 86 рисунками и 23 таблицами.

# **ГЛАВА 1. ПЕРИПРОТЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Распространенность и медико-социальная значимость перипротезной инфекции тазобедренного сустава**

Операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава описывается как «операция века» и является одним из самых эффективных методов лечения различных патологических состояний тазобедренного сустава, направленное прежде всего на улучшение качества жизни пациентов [83, 121, 209].

В Германии, согласно данным Rupp M. с соавторами, прогнозируется увеличение количества выполняемых операций на 23% к 2040 году. Авторы приводят данные о 229726 выполненных операциях в 2016 году и прогнозируют 284 034 операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава на 2040 год [153].

Inacio M.C.S. с коллективом авторов в своем исследовании приводят данные о 66% повышении уровня заболеваемости терминальной стадией остеоартроза тазобедренного сустава в Австралии. Данный показатель выражается в 219% увеличении количества выполненных операций первичного эндопротезирования тазобедренного сустава к 2046 году [105].

Как следует из вышеизложенного, количество операций по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов постоянно увеличивается по всему миру. В Российской Федерации, согласно ежегодному отчету Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии (НМИЦ ТО) им. Н.Н. Приорова, в 2018 году было проведено более 70000 операций по эндопротезированию тазобедренного сустава [28]. Данные предоставленные Федеральным государственным бюджетным учреждением «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России показали ещё более высокие статистические данные по количеству выполненного эндопротезирования в 2019

году: в Российской Федерации было выполнено уже более 83 000 операций первичного эндопротезирования тазобедренного сустава. Кроме того, было выполнено 5197 ревизионных артропластик тазобедренного сустава. Соотношение ревизионных операций к первичным операциям составило 1:16 для тазобедренного сустава [34].

Согласно ежегодно обновляемым международным регистрам эндопротезирования тазобедренных суставов, также наблюдается увеличение числа операций первичной артропластики тазобедренного сустава за последние годы [45, 196, 204]. Исключение составляет период пандемии коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), когда ввиду неблагоприятной эпидемиологической обстановки отмечалось снижение количества операций по эндопротезированию. В результате увеличивается и количество осложнений, среди которых особенно опасной является перипротезная инфекция (ППИ). Согласно данным тех же регистров эндопротезирования, ППИ занимает лидирующие позиции среди причин ревизионных вмешательств на тазобедренном суставе после первичной артропластики. Данные ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России за 2007–2020 годы показывают, что ППИ занимает второе место в структуре причин ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава, уступая лишь причинам, связанным с асептическим расшатыванием компонентов эндопротеза — на ее долю приходится 40,8% [33].

По мнению S. Ahmed потребность населения в эндопротезировании ТБС к 2030 году увеличится в четыре раза, а потребность в ревизионном эндопротезировании вырастет вдвое к 2026 году [164, 152].

Кроме того, существует вероятность повторного инфицирования и рецидива инфекции в области оперированного тазобедренного сустава после выполнения ревизионных операций: 10% через год, 14% через 5 лет и 15% через 15 лет после выполнения ревизионной операции [145]. Частота повторного инфицирования в различных исследованиях варьирует и может достигать 33% [36, 158]. В работе Wang Q. с соавторами демонстрируются данные о 22,5% повторного инфицирования уже после первого этапа ревизионного эндопротезирования [163].

Кроме того, Kozaily E. и соавторы сообщают о высоком проценте реинфицирования (49%) при повторной установке спейсера в рамках этапного ревизионного эндопротезирования [108].

Соответственно, финансовая нагрузка на экономику стран в сфере здравоохранения, также будет значительно повышаться.

Глубокая перипротезная инфекция является серьезным осложнением после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, сопряженное с высокими социально-экономическими затратами и огромным бременем для конкретного пациента, характеризующееся длительной госпитализацией, длительными протоколами противомикробного лечения с их побочными эффектами и снижением качества жизни [172, 106, 114, 201].

При ППИ тазобедренного сустава показатель смертности в течение одного года составляет до 13,6%, который увеличивается до 25,6% в течение пяти лет. Показатель смертности и снижение качества жизни у пациентов с ППИ аналогичны или даже хуже по сравнению с некоторыми онкологическими заболеваниями [201, 218].

Это грозное осложнение значительно повышает социально-экономическую нагрузку на пациентов и медицинские организации. Согласно данным современной литературы, частота ППИ будет расти в связи с возрастающей долей пожилого населения и расширением показаний к выполнению тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [195, 157, 100, 84].

В Северной Америке двухэтапная ревизионная артропластика остается «золотым стандартом» лечения, обеспечивая успешное купирование инфекции в 90% случаев пациентов с диагностированной ППИ [169, 139]. Большинство таких операций проводятся в специализированных медицинских центрах хирургами, имеющими опыт в области ревизионного эндопротезирования [47]. Лечение ППИ характеризуется значительными расходами, включающими неоднократные оперативные вмешательства и госпитализации. Ранее проведенные исследования показывают, что расходы на лечение пациентов с ППИ увеличиваются в 2-4 раза в сравнении с расходами на первичное тотальное эндопротезирование при

отсутствии осложнений [144, 60, 49]. Эти расходы сильно зависят от длительности пребывания в больнице, операционных расходов, стоимости имплантатов и использования ресурсов медицинских учреждений.

Исходя из актуальных данных, А. Premkumar с соавторами прогнозируют, что совокупные годовые расходы, связанные с лечением пациентов с ППИ тазобедренного и коленного суставов, в Соединенных Штатах Америки к 2030 году достигнут 1,85 миллиарда долларов. Увеличение расходов на лечение ППИ, в основном, обусловлено ростом числа случаев, в связи с чем существует острая необходимость в эффективных профилактических мероприятиях, а также своевременной и точной диагностике для снижения частоты ППИ после тотальной и ревизионной артропластики тазобедренного и коленного суставов [151].

## **1.2. Особенности возбудителей перипротезной инфекции**

Особенностью развития хронической ППИ является слабовыраженная воспалительная реакция организма пациента, а также способность микроорганизмов к адгезии и образованию биопленок на поверхности перипротезной костной ткани и импланта, что обеспечивает низкую эффективность лечения вследствие резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам и факторам иммунной защиты организма.

Биопленки образованы микробными сообществами, которые встроены в самостоятельно продуцируемую матрицу внеклеточных полимерных веществ [48]. Матрикс, в свою очередь, объединяет бактериальные клетки в единую систему и выполняет структурно-образующую функцию.

Структура и толщина биопленок может различаться в зависимости от вида микроба, длительности контакта с поверхностью эндопротеза или кости, материала эндопротеза, и некоторых других факторов [30].

Находящиеся в матриксе микробы претерпевают ряд изменений, приобретая отличия друг от друга. Даже в биопленках состоящих из 1 вида бактерий могут сосуществовать бактерии в различных состояниях [133]. Выделяют четыре

основных метаболических состояния внутри биопленки [42]: 1) Аэробное; 2) Ферментативное; 3) Спящее; 4) Мертвое.

В результате замедления метаболизма бактерии характеризуются меньшим размером колоний, формируемых на питательных средах [43, 187]. Все это увеличивает выживаемость и продолжительность существования в организме хозяина [43].

Метаболически наименее активные бактериальные формы не способны расти на питательных средах. Именно это состояние микробов в биопленках может возникать под воздействием антибиотиков [167]. Так как большая часть антибактериальных препаратов нацелена на активные формы клеток, эти метаболические изменения способствуют биопленочной устойчивости бактерий [40, 94].

Рассеивание кластеров микроорганизмов позволяет персистировать источнику резистентной бактериальной популяции, а также обеспечивать постоянную микробную диссеминацию по всему организму, приводя к хронизации процесса.

*S. aureus*, включая метициллинчувствительные (MSSA) и метициллинрезистентные (MRSA) штаммы, является наиболее распространенным видом, вызывающим ППИ [26]. *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Cutibacterium acnes* — это другие виды, зачастую выступающие причиной ППИ, но только *S. aureus* один вызывает около 50% всех ППИ [40]. Если раньше основным микроорганизмом вызывающим ППИ являлся *S. aureus*, то в настоящее время растет частота ППИ, связанных с коагулазонегативными представителями рода, преимущественно *S. epidermidis* [15, 27].

Способность образования биопленок обеспечивает длительное выживание и персистенцию патогенов в организме, а также приводит к повреждению окружающих тканей [7].

В перипротезных инфицированных тканях ассоциированные с развитием воспалительного процесса молекулы стимулируют высвобождение воспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Это

приводит к активации и дифференцировке остеокластов, что в свою очередь приводит к нарушению гомеостаза костной ткани, активацию остеокластов и развитие остеолита. Все это приводит к потере костной ткани и, как следствие, септическому расшатыванию компонентов эндопротеза [89].

Базовыми аспектами антибактериальной терапии ППИ в стационаре является их парентеральное (внутривенное) введение с последующей возможностью перехода на пероральные препараты по завершению стационарного этапа лечения. Важной составляющей антимикробных препаратов является понятие биодоступности. Соответственно – чем выше этот показатель, тем лучше препарат работает и тем меньше потерь при усвоении его организмом.

По мнению Т. Винклера с соавторами при лечении ППИ всегда необходимо назначать активные в отношении биопленок антибактериальные препараты в случаях сохранения эндопротеза. А в случаях этапного оперативного лечения, когда имплант удаляется – во избежание развития резистентности рекомендуется прерывать антибактериальную терапию [13].

Ещё одним важным аспектом антибактериальной терапии при лечении ППИ является назначение высоких доз препаратов, тем самым создавая концентрацию препарата в области операции, достаточную чтобы воздействовать не только на свободные формы, но и на биопленочные формы (сессильные формы) микроорганизмов. Также не стоит забывать о лабораторном контроле функций печени и почек во время длительного лечения высокими дозами антибактериальных препаратов [13].

В ортопедии наиболее распространенными возбудителями перипротезной инфекции являются грамположительные микроорганизмы: *S. aureus* (12-23%), *S. epidermidis* (30-43%) [4].

Последний, являясь слабовирулентным коагулазонегативным стафилококком способен вызывать в основном малосимптомные (низковирулентные штаммы) инфекции чем значительно усложняет диагностику ППИ. Реже встречается грамотрицательная флора: *Klebsiella pneumoniae*,

*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli* (10-17%), анаэробные микроорганизмы (2–4%) и другие [98, 135, 86].

В связи с растущей резистентностью микроорганизмов лечение ППИ становится ещё более трудной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода.

Арсенал антибактериальных препаратов, активных в отношении микробов способных создавать биопленки на поверхности имплантов ограничен. С целью лечения ППИ, вызванной стафилококками – к стандартной антибактериальной терапии добавляют рифампицин. Однако, согласно исследованию Øystein E. с соавторами [161], при лечении стафилококковой инфекции в области оперированного сустава, статистически значимого преимущества при добавлении рифампицина к стандартным антибактериальным препаратам не было отмечено.

В другом исследовании, проведенном В. Leijtens в 2017 году, показано, что в 94% случаев комбинированная терапия Рифампицин-Клиндамицин после выполнения санлирующей операции приводит к эрадикации возбудителя и регрессу симптомов ППИ [58].

Грамотрицательные микроорганизмы в большинстве поддаются терапии фторхинолонами, а энтерококковая флора достаточно чувствительна к препаратам фосфомицинового ряда [13].

В настоящее время появляются данные о резистентности микроорганизмов к препарату, так называемого «запаса» с антибиопленочной активностью как линезолид [61].

В связи с высокой частотой назначения, а также нецелесообразного назначения антибактериальных препаратов возрастает резистентность к вышеуказанным препаратам. К трудно поддающимся лечению относятся микроорганизмы, устойчивые даже к активным в отношении биопленок антибактериальным препаратам: рифампицину, ципрофлоксацину и другим. В иностранной литературе, такие патогены называют difficult-to-treat (DTT) возбудителями [29]. Полирезистентные возбудители ППИ (DTT) способствуют

снижению эффективности антибактериальной терапии, а также санационных операций, приводя к частым рецидивам [131, 87, 13].

Ещё одним негативным аспектом при назначении антибактериальной терапии в случаях трудно поддающейся лечению инфекции (ДТТ-инфекции) при лечении ППИ является ограниченность и дороговизна пероральных препаратов, назначаемых больным на этап амбулаторного лечения, а также необходимость лабораторного контроля показателей креатинина и мочевины, с обязательным контролем электрокардиографии (ЭКГ) в динамике в случаях назначения препаратов из группы фторхинолонов [15, 55, 128, 168].

Однако у любой терапии есть свои недостатки и побочные эффекты. Развитие псевдомембранозного колита, удлинение интервала QT по данным ЭКГ, нарастание почечной и печеночной недостаточности [32] – все это лишь малая часть побочных эффектов длительной антибактериальной терапии, с которыми могут столкнуться больные с ППИ. Эти факты ещё раз подчеркивают значимость своевременной и точной диагностики ППИ.

### **1.3. Классификации и диагностика перипротезной инфекции**

#### **1.3.1. Классификации**

Для ППИ до сих пор не существует единой общепринятой классификации, в связи с чем, различными специалистами в разных странах используются классификации и диагностические критерии, наиболее адаптированные к условиям работы специалистов, занимающихся ревизионным эндопротезированием в своем регионе.

Исходя из классификации и определения инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), последняя подразделяется на глубокую и поверхностную в зависимости от вовлеченных тканей: поверхностная – вовлекаются только кожа и подкожная клетчатка, глубокая – вовлекаются мышцы, фасции, полость или

орган [11]. В свою очередь, ППИ как вариант имплант-ассоциированной инфекции (ИАИ) является частным случаем ИОХВ [11, 23].

Согласно классификации перипротезной инфекции, предложенной D. T. Tsukayama 1996 г. выделяют четыре типа инфекции в зависимости от времени манифестации симптомов и способу проникновения инфекции в область оперированного сустава [213]:

I тип - ранняя острая послеоперационная (менее 4 недель);

II тип - поздняя хроническая (от 4 недель до 1 года);

III тип - острая гематогенная/отсроченная (через год и более);

IV тип - положительная интраоперационная культура (при получении положительных интраоперационных посевов в 2-6 образцах тканей; микроорганизмы должны быть культивированы минимум из 2 образцов интраоперационных тканей, за исключением *S. aureus*: ввиду своей высокой вирулентности данного штамма достаточно 1 образца) [53].

Основными проявлениями ранней острой инфекции (I тип) могут являться: появление свища в области операции, отек, локальная гиперемия и гипертермия области оперативного вмешательства, а также такие системные реакции как нарастание лейкоцитоза в общем анализе крови, лихорадка. В некоторых случаях болезнь переходит в генерализованную форму с развитием бактериемии и сепсиса. Данный тип инфекции устанавливается до 4 недель с момента артропластики тазобедренного сустава [213].

Поздняя инфекция (II тип) имеет куда менее характерную клиническую картину и иной срок манифестации: чаще всего первые симптомы (умеренные боли в области оперированного тазобедренного сустава с иррадиацией в паховую область, усиливающиеся при осевой нагрузке) начинают беспокоить пациентов от 4 недель до 1 года с момента операции. В некоторых случаях в области операции образуется свищевой ход с серозно-гнойным отделяемым – что практически сразу позволяет установить диагноз ППИ [213].

Третий тип ППИ развивается на фоне бактериемии после перенесенных инфекционных заболеваний мочевыделительной системы, полости рта,

дыхательных путей через 1 год и более от момента операции на тазобедренном суставе [1]. Следует обращать внимание на имеющиеся очаги хронической инфекции, если уровни диагностических биомаркеров воспаления не снижаются после начала лечения ППИ или в случаях остро появившихся симптомов ППИ на этапе реабилитации при отсутствии болевого синдрома в области операции у больного после первоначальной имплантации эндопротеза [214]. В большинстве случаев, первичные очаги острой гематогенной инфекции удастся выявить [134].

Четвертый тип перипротезной инфекции (IV) устанавливается в случае получения роста культур микроорганизмов в двух и более интраоперационных образцах перипротезных тканей при выполнении ревизионных операций [213].

С целью определения дальнейшей тактики лечения Т. Винклером совместно с сотрудниками НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена была предложена классификация перипротезной инфекции в зависимости от состояния биопленки: если биопленка ещё незрелая – она чувствительна к антибактериальным препаратам и соответственно есть шанс сохранить эндопротез [13].

А при наличии уже зрелой биопленки консервативное лечение антибактериальными препаратами будет уже неэффективно и рекомендовано проводить двухэтапное ревизионное вмешательство.

А. Острая ППИ с незрелой биоплёнкой:

1) ППИ, появляющиеся в течение первых 4 недель после имплантации эндопротеза;

2) гематогенные ППИ с максимальной длительностью симптомов <3 недель.

В. Хроническая ППИ со зрелой биоплёнкой:

1) ППИ, появляющиеся позже 4 недель после имплантации протеза;

2) гематогенные ППИ с длительностью симптомов > 3 недель;

3) персистирующие и рецидивирующие ППИ.

Существуют и другие, более современные классификации перипротезной инфекции.

Li C., Renz N., Trampuz A. в составе коллектива авторов предложили классификацию ППИ, в которой разделяют последнюю на острую и хроническую

в зависимости от зрелости микробных биопленок [123]. Авторы также предлагают алгоритм дальнейшего лечения исходя из типа диагностированной инфекции. Так, незрелую биопленку можно удалить, без эксплантации эндопротеза, применив технику DAIR (debridement, antibiotics and implant retention - дебридмент (санация), антибактериальная терапия с сохранением имплантата), в рамках которого выполняется санация, сохраняются хорошо фиксированные имплантированные компоненты эндопротеза, а заменяются только модульные компоненты (шейка/головка/вкладыш) [137]. Если симптомы сохраняются менее 3 недель (гематогенный вариант) или инфекция манифестирует менее чем через 4 недели с момента выполненной операции (периоперационный вариант). При проявлении клинических симптомов не ранее чем через 4 недели и продолжительности симптоматики более 3 недель диагностируется хроническая ППИ. В данном случае из-за сформировавшейся зрелой биопленки рекомендуемым вариантом лечения будет этапное ревизионное эндопротезирование с обязательным удалением всех компонентов установленного эндопротеза [123, 208, 156, 224].

Предложенная Alt V. с соавторами классификация ППИ-TNM основывается на онкологической классификации TNM [50, 51]. Эта классификация включает несколько аспектов, имеющих отношение к определению дальнейшей тактики лечения, и направлена на формирование подробного описания сложности ППИ. По аналогии с онкологической классификацией, три основные подкатегории обозначаются сокращенно T, N и M, но в данном контексте представляют факторы, имеющие отношение к ППИ. «T» обозначает «ткань и имплантат», описывая стабильность имплантата, состояние мягких тканей и тип эндопротеза (стандартный или ревизионный имплантат). «N» учитывает патогенные микроорганизмы и степень зрелости биопленки (острой или хронической). Буква «M» учитывает сопутствующие заболевания пациента, в то время как предшествующая буква «t» используется для обозначения рецидивирующей инфекции протеза. Чтобы избежать путаницы с онкологической системой, классификационному коду ППИ-TNM предшествует пораженный сустав (например, тазобедренный сустав-ППИ-T1aN2bM2) [50, 51]. Таким образом, для

каждого пациента может быть сгенерирован подробный классификационный код с учётом индивидуальных факторов риска, способный послужить основой для разработки индивидуальных алгоритмов лечения [199].

Существуют и другие классификации ППИ, которые позволяют широко оценить состояние перипротезных тканей, соматическое состояние пациента, позволяя спрогнозировать эффективность и определить дальнейшую тактику лечения пациентов с ППИ, однако ввиду сложности и трудоёмкости их применения к настоящему времени они не так широко используются [197, 62].

### **1.3.2. Диагностические критерии**

Одним из первых симптомов, развивающейся перипротезной инфекции является болевой синдром в области проведенной операции [179]. Появление болей в области операции уже через месяц с момента операции по эндопротезированию тазобедренного сустава может косвенно свидетельствовать о развитии ППИ. По данным Шильникова В.А. и соавторами в 90% случаев болевой синдром в области оперированного тазобедренного сустава возникает вследствие перипротезной инфекцией [32, 21, 26, 216]. Существует точка зрения, согласно которой каждый случай болевого синдрома в области операции по артропластике тазобедренного сустава, в особенности первые 2-3 года с момента операции, должен быть рассмотрен как потенциально инфицированный, до тех пор, пока не будет доказано обратное [155].

Главной жалобой, с которой обращаются пациенты с признаками расшатывания компонентов эндопротеза, является болевой синдром в области проведенной операции. В частности, характерными признаками болевого синдрома при расшатывании компонентов эндопротеза являются боли при движениях иррадиирующие в паховую, ягодичную области, а также по внутренней и наружной поверхности бедра, усиливающиеся при осевой нагрузке, что связано с развитием микроподвижности компонентов эндопротеза. При этом в покое болевой синдром может отсутствовать [14].

Однако данная клиническая симптоматика не является специфичной исключительно для ППИ и связана непосредственно с появлением микроподвижности компонентов эндопротеза, которая может быть следствием как септического, так и асептического процесса [32]. А если говорить о других возможных причинах болевого синдрома после эндопротезирования тазобедренного сустава, то среди них можно столкнуться с развитием псевдоопухолевого процесса вследствие использования трибологической пары метал-металл, обострением остеохондроза позвоночника с мышечно-тоническим синдромом (Hip-Spine синдром), случаи идиопатического болевого синдрома и другие [13, 9, 21].

При диагностике и лечении пациентов необходимо учитывать факторы риска перипротезной инфекции. Наличие таких заболеваний и состояний как ревматоидный полиартрит, сахарный диабет, железодефицитная анемия, заболевания почек, ожирение, иммунодефицитные состояния, заболевания сердца, очаги несанированной инфекции (кариес, пиелонефрит и др.) и некоторые другие способствуют повышению риска развития этого тяжелого осложнения [37, 22, 30].

С целью определения факторов риска ППИ, Тап TL с соавторами была создана система стратификации рисков, согласно которой учитывали такие факторы как индекс массы тела (ИМТ), пол, количество ранее выполненных операций на данном суставе, а также наличие различных состояний и заболеваний (коагулопатии, ревматологические заболевания, метастатические поражения, ВИЧ-инфекция и других). В соответствии с используемой стратификацией рисков, чем выше суммарный балл (чем больше факторов риска), тем выше вероятность развития ППИ (таблицы 1.1, 1.2) [73].

Таблица 1.1 – Калькулятор рисков ППИ [73]

Оцениваемые факторы	
ИМТ	$(0,0865 \times \text{ИМТ}^2) - (5,072 \times \text{ИМТ}) + 74,35$
Мужской пол	18
Государственное страхование	7

Продолжение Таблицы 1.1

Хирургические факторы	
ТЭТС, первично	18
Ревизия	50
ТЭКС, первично	28
Ревизия	81
ТЭТС и ТЭКС, ревизия	87
1 ревизия в анамнезе	60
2 ревизии в анамнезе	87
≥3 ревизий в анамнезе	100
Сопутствующие заболевания	
Злоупотребление наркотиками	62
ВИЧ/СПИД	49
Коагулопатия	38
Заболевания почек	35
Психозы	31
Застойная сердечная недостаточность	31
Ревматологические заболевания	30
Анемия	19
Сахарный диабет	19
Заболевания печени	17
Курение	10
Сокращения: ППИ – перипротезная инфекция; ИМТ – индекс массы тела; ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита; ТЭТС – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; ТЭКС – тотальное эндопротезирование коленного сустава; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека	

Таблица 1.2 – Суммарные значения баллов и соответствующие расчётные значения ППИ [73]

Совокупное значение балла	Предполагаемый уровень ППИ* (%)
0	0,36 [0,30;0,43]
10	0,47 [0,40;0,55]
20	0,61 [0,52;0,70]
30	0,79 [0,69;0,90]
40	1,02 [0,90;1,15]
50	1,32 [1,18;1,47]
60	1,70 [1,54;1,88]
70	2,19 [2,01;2,41]
80	2,83 [2,61;3,08]
90	3,64 [3,38;3,93]

Продолжение Таблицы 1.2

100	4,67 [4,36;5,02]
110	5,97 [5,59;6,41]
120	7,60 [7,13;8,17]
130	9,65 [9,03;10,38]
140	12,16 [11,34;13,14]
150	15,22 [14,13;16,52]
160	18,89 [17,46;20,58]

Примечание: \* - Указан в формате 95% ДИ (доверительный интервал) [Q1;Q3]  
Сокращения: ППИ – перипротезная инфекция

Первые признаки расшатывания компонентов эндопротеза удастся заметить на контрольных рентгенограммах. Однако в рамках диагностики перипротезной инфекции данные лучевых методов неспецифичны. При выполнении контрольных рентгенограмм выявление выраженной периостальной реакции, перипротезного остеолита или гетеротопической оссификации может быть следствием развития перипротезной инфекции исследуемого сустава [130]. С целью определения стабильности компонентов эндопротеза, а также для определения дальнейшей тактики хирургического лечения специалисты оценивают положение вертлужного компонента в 3-х рентгенологических зонах (рисунки 1.1, 1.2) [71], а бедренного - в 14-и [97].



Рисунок 1.1 - Зоны De Lee (I-III) (авторский рисунок; [71])

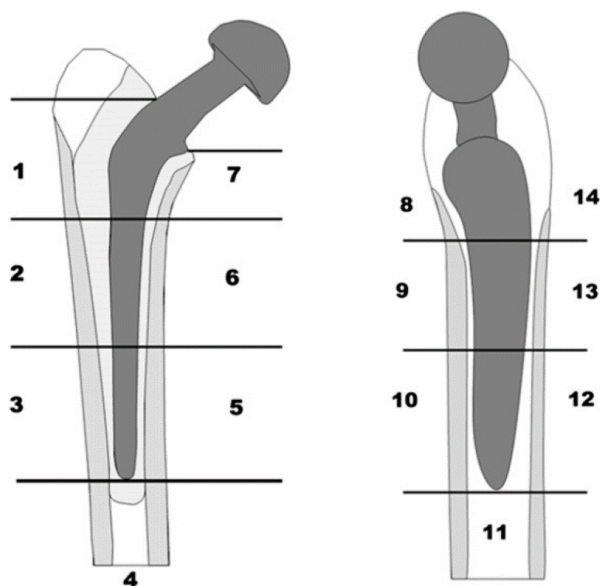


Рисунок 1.2 – Зоны Gruen (1-14) (адаптировано из Hip arthroplasty. Part 2: normal and abnormal radiographic findings / E. Pluot, E. T. Davis, M. Revell, [et al.] // Clinical radiology. – 2009. – Vol. 64. – №. 10. – P. 961-971; [97])

Выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет получить качественной изображение мягких тканей с визуализацией мягких тканей и жидкостных образований. Однако дифференцировать природу жидкости при использовании данного метода не представляется возможным [13].

Применение компьютерной томографии (КТ) позволяет выявить костные дефекты и оценить объем повреждений костной ткани, однако определить природу костных повреждений при использовании данного метода не представляется возможным [13].

Использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с внутривенным введением  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) позволяет выявить очаги в тканях и органах, где активно проходят процессы гликолиза (метаболизма глюкозы). Выявление подобных очагов накопления препарата позволяет заподозрить патологический процесс. ПЭТ/КТ также обеспечивает более высокое пространственное разрешение зон снимка, что дает значительное преимущество данному методу по сравнению с другими методами лучевой диагностики [13, 179, 125].

Однако есть и отрицательные особенности данного метода: ввиду использования глюкозы нейтрофильными гранулоцитами и макрофагальными клетками, которые присутствуют не только при бактериальной инвазии, но и при асептических реакциях четко дифференцировать этиологический фактор болевого синдрома в области исследуемого сустава и определить природу расшатывания компонентов эндопротеза не представляется возможным [13].

Некоторые специалисты, основываясь на рентгенологических признаках расшатывания компонентов эндопротеза упускают из внимания вероятность ППИ и сразу предлагают ревизионное вмешательство. Ситуация расценивается как асептическое расшатывание компонентов и планируется одноэтапное хирургическое лечение [13]. Всегда стоит учитывать тот факт, что нельзя опираться только на данные инструментальных обследований. Необходимо учитывать анамнез и возможные факторы риска: избыточный вес, сахарный диабет, курение, прием гормональных препаратов, наличие не санированных очагов инфекции, а также внутрисуставные инъекции препаратов, неоднократные хирургические вмешательства в области исследуемого сустава, иммуносупрессивную терапию в анамнезе, данные лабораторных исследований (ОАК (общий анализ крови), СОЭ, СРБ и других) и несомненно локальный статус т.к. самостоятельно рентгенологические признаки расшатывания компонентов эндопротеза не могут помочь в определении вызвавшей их причины [8, 140, 145, 211]. Важно правильно провести дифференциальную диагностику и исключить септическую этиологию расшатывания компонентов эндопротеза. В случаях рентгенологической картины расшатывания компонентов эндопротеза на ранних сроках с момента операции – есть основания предполагать ППИ, т.к. именно раннее расшатывание компонентов является косвенным признаком инфекционного процесса в области оперированного сустава. А при наличии повышенных показателей СОЭ, СРБ, лейкоцитов крови и положительных интраоперационных посевов – диагноз становится очевиден [3]. Однако стоит учитывать тот факт, что серологическая диагностика ранней и поздней ППИ различается.

В ранних исследованиях считалось, что до 6 недель с момента операции показатели СОЭ и СРБ для дифференциальной диагностики перипротезной инфекции будут неинформативны. Можно косвенно судить о наличие патологического процесса в области сустава лишь оценивая эти показатели в динамике – если уровень СОЭ и СРБ спустя 6 недель после операции превышают соответствующие пороговые значения: для СОЭ > 22,5 мм/ч и СРБ > 13,5 мг/л необходимо проводить тщательную диагностику и исключать ППИ [9, 216].

Dugdale E.M. с соавторами в своем исследовании, оценив и сравнив эффективность таких биомаркеров ППИ, как сывороточные показатели СОЭ, СРБ, а также количество лейкоцитов в синовиальной жидкости (СЖ), количество полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯН) СЖ, и абсолютное количество нейтрофилов в СЖ на разных сроках с момента выполнения эндопротезирования, пришли к заключению, что лабораторные исследования, проведенные в период от 6 до 12 недель с момента операции, являются более эффективными и достоверными в рамках диагностики ППИ в сравнении с аналогичными исследованиями, но в период до 6 недель от момента операции [120].

В свою очередь А.П. Середа с соавторами описывая чувствительность и специфичность лабораторных методов диагностики ППИ пришли к заключению что ни один из рутинно используемых лабораторных маркеров не имеет 100% показателей чувствительности или специфичности. На данный момент достоверно известно одно – необходимо придерживаться одновременной оценки сывороточных показателей СРБ и СОЭ как наиболее хорошо зарекомендовавшие себя анализы крови в рамках диагностики ППИ [223, 9, 77].

### **1.3.3. Алгоритмы диагностики**

Диагностические алгоритмы определения ППИ в значительной мере влияют на выбор тактики дальнейшего лечения. За последнее время было предложено по крайней мере восемь разных алгоритмов определения ППИ, каждый из которых обладает определенными недостатками [165].

Существуют различные критерии и алгоритмы для диагностики перипротезной инфекции:

1. MSIS (Musculoskeletal Infection Society) Criteria - критерии, разработанные Международным обществом инфекций опорно-двигательной системы, предоставляют стандартные критерии для диагностики ППИ.

2. IDSA (Infectious Diseases Society of America) Guidelines - Руководство IDSA по инфекционным заболеваниям Америки включает в себя рекомендации по диагностике и лечению инфекций костей и суставов, включая ППИ.

3. AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) Guidelines - Руководство Американской академии ортопедов также содержит рекомендации по диагностике и лечению инфекций костей и суставов.

4. Zimmerli Criteria - Критерии Zimmerli, разработанные Мартином Зиммерли и коллегами, являются одними из первых критериев, используемых для диагностики ППИ.

5. VA Criteria - Критерии Ветеранской администрации (VA), разработанные для оценки инфекций после тотального эндопротезирования.

Каждый из этих алгоритмов имеет свои собственные особенности, недостатки и преимущества. Выбор конкретного критерия и алгоритма зависит от предпочтений врача, доступных ресурсов и особенностей клинической ситуации.

Наиболее современными, точными и наиболее широко используемыми на данный момент являются алгоритмы WAIOT 2019, EBJIS 2018 и ICM 2018.

6. WAIOT - World Association against Infection in Orthopedics and Trauma. Всемирная ассоциация по борьбе с инфекциями в ортопедии и травматологии в 2019 году сформулировала определение ППИ, основанное на трех параметрах [165]:

I. Относительная способность каждого диагностического теста или процедуры исключать и / или подтверждать ППИ;

II. Клиническая картина;

III. Различие между результатами до/интраоперационным и послеоперационным подтверждением.

Согласно определению WAIOT:

- тест со специфичностью  $> 90\%$  набирает +1 балл – подтверждающий инфекцию тест;

- тест с чувствительностью  $> 90\%$  набирает -1 балл. – исключаящий инфекцию тест.

Данный алгоритм позволяет идентифицировать пять различных состояний, в зависимости от количества положительных и отрицательных исключаящих или подтверждающих баллов:

1. ППИ высокой вероятности ( $\geq 1$ );
2. ППИ низкой вероятности ( $\geq 0$ );
3. Биопленочная форма ППИ ( $< 0$ );
4. Контаминация ( $< 0$ );
5. Отсутствие инфекции (все  $< 0$ ).

Предлагаемый алгоритм определения ППИ оставляет за врачом свободу выбора диагностических тестов. Ключевое – пороговые значения чувствительности и специфичности должны быть не ниже 90%. Этот факт позволяет специалистам с учётом основных медицинских, логистических и экономических соображений проводить диагностику ППИ в условиях как амбулаторно-поликлинического звена, так и крупных стационаров с наличием высокоспециализированной лаборатории. Возможность включать новые, перспективные диагностические тесты является важным преимуществом данного алгоритма. Ключевыми диагностическими мероприятиями для подтверждения или исключения диагноза ППИ остаются результаты интраоперационного гистологического исследования и микробиологических посевов. А учитывая ассоциированную с формированием биопленок природу ППИ, микробиологическое исследование перипротезных тканей должно проводиться с надлежащим отбором образцов перипротезных тканей, возможной ультразвуковой обработкой эксплантированных биоматериалов и пролонгированным культивированием образцов [165].

По данным Божковой С.А. согласно результатам интраоперационного микробиологического исследования перипротезных тканей из 210 случаев в 204 верифицировали ППИ, соответственно, точность дооперационного алгоритма WAIOT составила 97,1% [207].

Стоит отметить, что при использовании алгоритма WAIOT 2019 – выявленные слабовирулентные возбудители с высокой биопленочной активностью в 9 из 11 случаях были расценены как ложноотрицательные результаты. Авторы связывают полученный результат с ограниченным количеством критериев включения и исключения [10].

7. ICM - International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection. В 2018 году согласно второму пересмотру критериев определения ППИ во время второго согласительного консенсуса по мышечно-скелетной инфекции было обновлено определение ППИ, обозначены следующие методы диагностики и установлены соответствующие пороговые значения [138]. Согласно данному алгоритму (ICM 2018) ППИ определяется как:

- 1 из 2 основных критериев ИЛИ малые критерии, набравшие  $\geq 6$  баллов;
- При получении 3-5 баллов сустав считается потенциально инфицированным (предлагается рассмотреть возможность использования методов молекулярной диагностики, таких, как секвенирование следующего поколения и полимеразно-цепная реакция (ПЦР);
- При сумме полученных баллов, равной  $< 3$ , сустав считается не инфицированным.

По данным некоторых авторов, диагностические пороговые значения предоперационных малых критериев продемонстрировали отличные результаты, получив показатель точности применения данного алгоритма для диагностики ППИ в 93,5% [221].

Характер консенсуса способствовал объективизации при создании и/или обновлении данных критериев и алгоритма в целом. Большое количество делегатов, занимающихся перипротезной инфекцией, участвовали в обсуждении актуальных вопросов. Ответы на каждый из вопросов досконально изучался

экспертами в своей области и получил оценку большей части участников голосования. Однако авторы также отмечают, что результаты консенсуса не являются клиническими рекомендациями и не могут гарантировать абсолютных показателей диагностической точности [19].

Полученные данные доказывают высокую эффективность вышеуказанных диагностических алгоритмов, однако существует проблема так называемой «серой зоны» или «пограничных результатов» - случаи, в которых при умеренно повышенных показателях СОЭ и СРБ крови, приходят «чистые» посевы и отсутствие выраженного цитоза по данным цитологического исследования синовиальной жидкости исследуемого сустава.

Казанцев Д.И. с соавторами при дальнейшем обследовании таких пациентов получали из интраоперационных посевов микроорганизмы с высокой биопленочной активностью – коагулазонегативные стафилококки, что, по их мнению, и объясняет полученные результаты при дооперационной диагностике ППИ. В данном случае, ключевым фактором в определении дальнейшей тактики лечения могут стать такие дополнительные перспективные методы исследования как – альфа-дефензин, лейкоцитарная эстераза и другие экспресс-методы диагностики ППИ. В свою очередь авторы отмечают важность использования данных методов именно интраоперационно [9]. Однако не всегда удастся изменить тактику находясь в операционной ввиду отсутствия необходимого набора инструментов и/или имплантов.

С другой стороны - существующая вероятность ложноположительных результатов интраоперационной диагностики ППИ (в том числе экспресс методов) обрекает пациентов на повторные ревизионные операции и длительную антибактериальную терапию, а также всевозможные ограничения, связанные с лечением перипротезной инфекции тазобедренного сустава.

8. EBJIS - European Bone and Joint Infection Society. В 2018 году Европейским обществом по инфекции костей и суставов было дано определение ППИ и обозначены следующие диагностические критерии [194]: ППИ

определяется как  $\geq 1$  положительного критерия. Критерии ППИ согласно алгоритму EBJIS 2018:

I. Визуально определяемое воспаление (гной) в области сустава или функционирующий свищ;

II. Повышение количества лейкоцитов в суставной жидкости ( $>2000$ /мл или  $>70\%$  нейтрофилов);

III. Подтвержденная гистологическая культура;

IV. Подтвержденный рост микроорганизмов в синовиальной жидкости, образцах перипротезных тканей или полученная в результате ультразвуковой обработки перипротезных тканей культура. При этом рост микроорганизмов в перипротезной ткани отмечается: а) если положительный результат в  $\geq 1$  образце высоковирулентных организмов или  $\geq 2$  в низковирулентных патогенах; б) при соникации культура считается положительной, если в полученной жидкости выявлено  $>50$  КОЕ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл.

Характерными особенностями алгоритма является возможность использования усовершенствованных диагностических критериев ППИ с высокими показателями специфичности. Авторы отмечают, что большинство случаев ППИ могут быть диагностированы с применением простых, скрининговых и широкодоступных тестов, а микробиологическое исследование относят к одним из наиболее важных диагностических инструментов верификации ППИ [194].

Учитываются и новые, перспективные диагностические методы, однако авторы обращают внимание на важность использования четких критериев при интерпретации результатов при использовании новых методик. Так в своем исследовании Sigmund I.K. с соавторами, использовав критерии EBJIS 2018 для количества нейтрофилов при гистопатологическом анализе перипротезных тканей, получили отличные и хорошие результаты чувствительности и специфичности – 93% и 84% соответственно [80].

## **1.4. Лабораторная диагностика**

В настоящее время нет единого подхода к определению перипротезной инфекции и постановка диагноза представляет собой сложную задачу из-за противоречивых рекомендаций, множества тестов и различных ограничений, поскольку ни один из тестов не обеспечивает 100% показателей чувствительности, специфичности и диагностической точности. Поэтому диагноз ППИ основывается на сочетании клинико-рентгенологических данных, результатов лабораторных исследований сывороточных и синовиальных биомаркеров, результатов микробиологических, цитологических, гистологических и других исследований образцов перипротезных тканей/синовиальной жидкости, подтвержденных интраоперационным микробиологическим исследованием образцов перипротезных тканей и синовиальной жидкости. Традиционно основными критериями диагностики ППИ считались наличие свищевого хода, сообщающегося с полостью сустава, и две положительные культуры одного и того же патогена. Однако в последние годы появление новых сывороточных и синовиальных биомаркеров, а также молекулярных методов диагностики позволило улучшить результаты диагностики ППИ.

### **1.4.1. Исследования синовиальной жидкости и перипротезных тканей**

#### **1.4.1.1. Диагностическая пункция тазобедренного сустава**

Чтобы понимать, как диагностировать и лечить перипротезную инфекцию прежде всего нужно понимать некоторые особенности, связанные с ее этиологией и патогенезом. В первую очередь речь идет о способности микроорганизмов к образованию биопленок на поверхности эндопротеза и понятие об антибиотикорезистентности.

В литературе описываются различные показатели специфичности (50-100%) и чувствительности (12-89%) метода аспирационной биопсии исследуемого

сустава (пункции) с последующим микробиологическим исследованием синовиальной жидкости в зависимости от качества забора материала и времени культивирования микроорганизмов [76, 205]. Однако во время предоперационного исследования при выполнении аспирации синовиальной жидкости тазобедренного сустава не всегда удается получить рост микроорганизмов из образцов пунктата синовиальной жидкости исследуемого сустава. Вероятно, это связано с образованием так называемой sessильной формы бактерии (погружением возбудителей перипротезной инфекции в биопленку) за счёт чего взаимодействие синовиальной жидкости и микроорганизмов практически исключается [13, 95].

В данном случае цитологическое исследование синовиальной жидкости как дополнительный метод диагностики ППИ может помочь установить верный диагноз до проведения ревизионной операции [76]. В свою очередь, некоторые авторы в рамках предоперационной диагностики тазобедренного сустава предлагают использовать открытую диагностическую биопсию. Данные исследований показывают, что открытая биопсия в сравнении с традиционной пункцией тазобедренного сустава с аспирацией синовиальной жидкости показывает лучшие результаты чувствительности и специфичности – 64% против 82% и 96% против 98% соответственно [76].

По мнению Т. Винклера с соавторами при подозрении на ППИ необходимо всегда оценить возможность выполнения дополнительных, в том числе и инвазивных диагностических мероприятий [13].

Во время предоперационной диагностики ППИ тазобедренного сустава, специалисты, порой, сталкиваются со случаями, когда не всегда удается аспирировать необходимое количество биоматериала для выполнения микробиологического исследования. Николаев Н.С. с соавторами предложили использовать «разбавление» пунктата 0,9% физиологическим раствором [16]. Данная методика в случаях получения скудного аспирата позволяет проводить диагностику согласно алгоритмам ICM и EBJIS. Авторы предупреждают о возможных искажениях результата в случае массивного загрязнения пунктата сопутствующей кровью, т.к. этот факт может давать «ложный» лейкоцитоз по

данным цитологического исследования синовиальной жидкости [72, 185]. А при многократном разбавлении пунктата – происходит значительное разведение клеточного состава анализируемой жидкости, что также способно значимо изменить результат исследования [185, 76].

Существует также мнение, что при выполнении повторных аспираций происходит снижение цитоза в синовиальной жидкости за счёт механической эвакуации клеток с каждой последующей процедурой [12]. Недостоверные показатели полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯН) синовиальной жидкости могут быть также получены у пациентов при системных заболеваниях, вывихах, перипротезных переломах, а также при получении геморрагически окрашенных образцов синовиальной жидкости пациентов, перенесших операцию по эндопротезированию тазобедренного сустава менее 6 недель до выполнения пункции.

Важным вопросом является количество выполняемых пункций в рамках предоперационной диагностики. Куковенко Г.А. с соавторами [5] в своем исследовании приводит данные о том, что трехкратно выполняемая пункция тазобедренного сустава с последующей аспирацией синовиальной жидкости с целью диагностики ППИ позволяет более точно поставить диагноз и определить чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам до выполнения ревизионной операции.

Диагностическую ценность трехкратно выполняемой пункции подтверждает исследование Николаева Н.С. [16], в котором дополнительно проводимая 3-я пункция исследуемого сустава позволяет выявить рост микрофлоры дополнительно в 6,7% случаев, что способствует снижению выявляемости инфекции IV типа по классификации D.T. Tsukayama.

Важным моментом при выполнении диагностической аспирации синовиальной жидкости тазобедренного сустава является отмена приема антибактериальных препаратов по меньшей мере за 14 дней до даты планируемой пункции [5]. Связано это, по всей видимости, с возможностью антибактериальных препаратов снижать концентрацию микроорганизмов в синовиальной жидкости (в

случае их свободной (планктонной) формы), тем самым способствуя получению ложноотрицательных результатов микробиологического исследования. В данном случае Shahi A. с соавторами [169] сообщили, что тест на лейкоцитарную эстеразу может диагностировать ППИ с высокой чувствительностью даже у пациентов, получающих антибиотики. В проведенном исследовании сравнивались результаты диагностики в двух группах пациентов: у тех, кто принимал антибактериальные препараты за последние 14 дней, и группа, в которой больные не принимали антибиотики за последние 2 недели. В соответствии с результатами показатели лейкоцитарной эстеразы оставались высокими в обеих группах (78% и 83% соответственно) в отличие от показателей СОЭ, СРБ, и количества лейкоцитов синовиальной жидкости. Авторы рекомендуют использовать тест на лейкоцитарную эстеразу в качестве надежного диагностического маркера для ППИ [169].

Однако при выполнении теста на лейкоцитарную эстеразу необходимо учитывать, что аспират не должен содержать попутную кровь. В противном случае тест будет ложноположительным. Пороговым значением количества эритроцитов -  $>500$  клеток в 1 мкл, а пороговым значением количества лейкоцитов для выявления ППИ – более 2000 в 1 мкл. [5].

#### **1.4.1.2. Микробиологическое исследование. Соникационная жидкость**

На сегодняшний день исследованием, которое принято называть «золотым стандартом» диагностики перипротезной инфекции, является микробиологическое исследование интраоперационных образцов перипротезных тканей и синовиальной жидкости [119]. С недавнего времени стала активно применяться соникация (УЗ-обработка удаленных компонентов эндопротеза) с последующим микробиологическим исследованием жидкости, что по данным некоторых авторов позволило повысить точность диагностики ППИ (за счёт разрушения биопленок под действием ультразвуковых волн (УЗ-волн) и дисперсии микроорганизмов в

соникационной жидкости) и установить диагноз в ситуациях, ранее трактовавшихся как асептическое расшатывание [13].

По данным некоторых авторов соникация обладает очень высоким показателем чувствительности (97%) в сравнении со стандартным микробиологическим исследованием, демонстрирующим только 57%. Хотя показатель специфичности у данного метода был несколько ниже – 90% в сравнении с 100% для стандартного микробиологического исследования [175].

Несмотря на то, что микробиологическое исследование интраоперационно забранных перипротезных тканей является «золотым стандартом» для выявления возбудителей и определения ППИ, этот подход характеризуется высоким уровнем ложноотрицательных результатов согласно данным ранее проведенных исследований [154, 46]. Преимуществом соникации (обработки ультразвуком низкой частоты удаленных компонентов эндопротеза) заключается в его способности разрушать биопленки и таким образом увеличивать количество микроорганизмов доступных для культивирования [175]. А. Трампуш с соавторами начиная с 2007 года активно популяризировали диагностику ППИ методом соникации [177].

Суть метода заключается в низкочастотной ультразвуковой обработке удаленных компонентов эндопротеза, как следствие, происходит разрушение микробной биопленки, образованной на поверхности имплантов, микроорганизмы переходят в свободную планктонную форму сохраняя свою жизнеспособность и поддаются культивированию при последующем микробиологическом анализе полученной соникационной жидкости [173].

В крупном метаанализе, проведенном Liu H. и др. [192], метод соникации продемонстрировал объединенные показатели чувствительности и специфичности в 79% и 95% соответственно.

В исследовании P. Vellova с соавторами [47] были продемонстрированы более высокие показатели чувствительности метода соникации по сравнению со стандартным микробиологическим исследованием перипротезных тканей (69,0%

против 62,8% соответственно). Хотя показатель специфичности был сопоставим у обоих методов (90,2% против 92,9% соответственно;).

В более ранних исследованиях были продемонстрированы схожие результаты чувствительности метода в сравнении со стандартным микробиологическим исследованием [175, 176, 88]. Стоит отметить, что в исследовании, проведенном Р. Vellova и коллективом [47], авторы отмечают, что в зависимости от принятых алгоритмов диагностики ППИ показатели специфичности и чувствительности отличались – так, при принятии критериев ICM чувствительность и специфичность соникационного метода были сопоставимы с теми, о которых сообщалось в недавних мета-анализах (87,5% и 93,5% соответственно).

#### **1.4.1.3. Микробиологическое исследование. Перипротезные ткани**

У стандартного микробиологического исследования образцов перипротезных тканей присутствует и существенный недостаток: срок инкубации посевов может достигать 14 суток, а это зачастую непозволительно много для возможности назначения таргетной антибактериальной терапии. В ситуациях, когда необходимо назначение антибактериальных препаратов, приходится эмпирически назначать препараты широкого спектра действия, тем самым способствуя развитию резистентности микрофлоры [13, 117].

#### **1.4.2. Цитологическое исследование**

Хорошие результаты были показаны при цитологическом анализе состава синовиальной жидкости. Повышение показателей Лейкоцитов  $>4200$  в 1 мкл с наличием нейтрофильного сдвига ( $>80\%$ ) может быть признаком наличия ППИ исследуемого сустава [142, 17].

Стоит обратить внимание на случаи, когда анализ клеточного состава синовиальной жидкости используется у больных со свищевыми ходами с

обильным отделяемым в области исследуемого сустава. Зачастую, ввиду активной фистулы, синовиальная жидкость в суставе может и вовсе отсутствовать, а при ее наличии, достоверность данных цитологического исследования может быть снижена. Данный факт подтверждается руководством по использованию экспресс-тест системы, определяющей наличие альфа-дефензиновых белков в аспирате из полости сустава с функционирующей фистулой, ввиду повышенного риска получения ложноотрицательных результатов [9].

Также существуют различные исследования синовиальной жидкости, направленные на диагностику перипротезной инфекции, среди них: ПЦР-исследование синовиальной жидкости, альфа-дефензин экспресс-тест синовиальной жидкости, определение D-лактата синовиальной жидкости, демонстрирующие хорошие и отличные результаты по данным Карбышевой С. с соавторами [17].

### **1.4.3. Полимеразная цепная реакция**

В последнее время все чаще стали использовать ПЦР-исследование синовиальной жидкости или же образцов перипротезных тканей для диагностики ППИ. Использование ПЦР-диагностики демонстрирует быстрый и точный результат. Использование ПЦР-методики дает уже в течение 8-10 часов идентификацию патогена. Lazic I. с соавторами в своем исследовании оценили точность мультиплексной ПЦР-диагностики синовиальной жидкости и образцов перипротезных тканей [79]. Точность диагностики ППИ при использовании мультиплексной ПЦР и образцов интраоперационных перипротезных тканей оказалась ниже в сравнении с рутинным микробиологическим исследованием, что может приводить к неправильному выбору тактики лечения [79].

В свою очередь Suren С. с соавторами при проведении предоперационной диагностики ППИ сравнили результаты использования «золотого стандарта» - микробиологического посева синовиальной жидкости и исследование синовиальной жидкости при помощи мультиплексной ПЦР [180]. Согласно

результатам, метод мультиплексной ПЦР-диагностики показал 80% чувствительность и 100% специфичность, в то время как стандартный микробиологический анализ синовиальной жидкости показал лишь 67% чувствительность, а специфичность оказалась на уровне 91% [180].

#### **1.4.4. Маркеры перипротезной инфекции**

Синовиальные биомаркеры, как правило, можно разделить на две категории или группы: цитокины и белки с антимикробной функцией (БАМФ). Цитокины, такие, как интерлейкин-1 $\beta$  (здесь и далее ИЛ-номер), ИЛ-6, ИЛ-8, которые действуют как межклеточные медиаторы, высвобождаются из макрофагов для стимуляции иммунного ответа у пациентов с диагностированной ППИ. БАМФ, которые индуцируются патогенами и цитокинами как часть защитной реакции хозяина, являются многофункциональными пептидами, биологическая роль которых заключается в уничтожении патогенных микроорганизмов [91, 127, 202].

Учитывая особенности физиологии и патофизиологии цитокинов и БАМФ, а также возможные будущие исследования, для лучшего понимания иммунологических процессов, связанных с ППИ, вероятно, когда-нибудь удастся перейти от диагностического использования этих факторов к их использованию в лечебных целях [95].

Согласно результатам анализа данных маркеров как диагностического инструмента верификации ППИ уровни всех оцениваемых цитокинов были значительно повышены в группе ППИ. А наилучшие показатели чувствительности и специфичности были получены для ИЛ-6, за которым следуют ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и ИЛ-17. Также было продемонстрировано, что комбинация ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12 и гемопоэтического фактора роста (GM-CSF) имеют наилучшие показатели чувствительности (100%) и специфичности (88,9%) [95].

Существуют и другие диагностические синовиальные биомаркеры для верификации ППИ, среди них: ФНО-альфа (Фактор некроза опухоли-альфа), Неоптерин, Пресепсин (ПСП), С-реактивный белок синовиальной жидкости и

некоторые другие. Однако их эффективность в рамках диагностики перипротезной инфекции ещё предстоит выяснить в будущих исследованиях, несмотря на уже имеющиеся данные о повышении уровня данных биомаркеров при развитии инфекционного процесса [49].

#### **1.4.4.1. Альфа-дефензин**

Относительно новым и зарекомендовавшим себя инструментом в диагностики ППИ является исследование альфа-дефензина в синовиальной жидкости. Как диагностический метод, направленный на выявление перипротезной инфекции, включенный в обновленные критерии MSIS 2018 года. Исследования альфа-дефензиновых белков в пунктате синовиальной жидкости исследуемого сустава в работе Kuiper J.W. с соавторами показали превосходный результат чувствительности метода в 100% и уровень специфичности - 89% [118].

При этом мета-анализ Yu-qing Zeng с соавторами, включающем 17 исследований и 1443 случая, показал суммарный уровень чувствительности и специфичности метода в 95% и 95% соответственно. Авторы говорят о высокой эффективности метода в рамках диагностики перипротезной инфекции [82].

Стоит отметить вероятность ложноположительных результатов при явлениях металлоза или при присутствии большого количества путевой крови в аспирате синовиальной жидкости, исследуемой при помощи альфа-дефензин экспресс-тест системы. Kuiper JW с соавторами в своем исследовании оценили точность альфа-дефензин экспресс-тест системы. Согласно продемонстрированным данным, альфа-дефензин экспресс-тест имел 100% показатель чувствительности, а специфичность составила 89%. Однако при диагностике ППИ в суставе с использованием пары трения компонентов металл-металл при использовании альфа-дефензин экспресс-теста необходимо грамотно интерпретировать полученный результат ввиду возможности получения ложноположительных результатов. Дебрис образуется в результате мальпозиции компонентов эндопротеза, износа металлических и полиэтиленовых компонентов в полости

сустава, что в свою очередь вызывает развитие локальной воспалительной реакции, миграцию факторов воспаления в область сустава. Автор отмечает вероятность развития металлического дебриса и при других трибологических парах трения, опосредованное импиджментом компонентов эндопротеза (например, шейки бедренного компонента и края вертлужной впадины) [118].

В других, более ранних, исследованиях диагностика ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-тест системы в суставах с парой трения металл-металл также демонстрировались ложноположительные результаты альфа-дефензин экспресс-тест системы в 33-60% случаев [59, 113, 102, 78, 189].

Okroj K.T. с соавторами при обследовании на предмет ППИ больных, готовящихся к ревизионной операции на тазобедренном суставе в 31% случаев, получили ложноположительный результат у больных с парой трения металл-металл [190]. Okroj K.T. рекомендует в рамках диагностики ППИ проводить аспирацию всех тазобедренных суставов перед проведением ревизионных вмешательств с использованием альфа-дефензин экспресс-тест системы как дополнительного метода верификации ППИ [190].

В своем исследовании Карбышева С. с соавторами [17] выявили ограниченную чувствительность определения альфа-дефензиновых белков в 54%, хотя показатель специфичности оказался высок – 95%. Эти результаты позволили авторам отнести данный метод диагностики ППИ лишь как к «подтверждающему» тесту.

К преимуществам использования альфа-дефензин экспресс-тест системы можно также отнести возможность использования данного диагностического инструмента у больных, принимающих антибактериальные препараты. Shahi A с соавторами в своем исследовании демонстрируют данные, согласно которым, тест на альфа-дефензин обладал более высокой чувствительностью (100 [88,4;100,] %; 95% ДИ) в диагностике ППИ среди пациентов, принимающих антибиотики, в сравнении с показателями СОЭ (69,0 [49,17;84,72] % (95% ДИ,  $p=0,001$ )); СРБ (79,3 [60,3;92,0] %, (95% ДИ,  $p=0,009$ )); % ПЯН СЖ жидкости (79,3 [60,3;92,0] %, (95%

ДИ,  $p=0,009$ ) и микробиологическим исследованием СЖ (70,0 [50,6;85,3] % (95% ДИ,  $p=0,001$ )) [191].

#### **1.4.4.2. D-Лактат**

D-лактат – представляет из себя правовращающий изомер молочной кислоты, является специфическим маркером наличия бактериальной инфекции [25]. Достаточно давно специалисты стали использовать данный маркер в качестве ранней диагностики инфекций дыхательных путей, спинномозговой и цереброспинальной жидкостях, а также при гинекологических исследованиях [25, 193, 65].

Учитывая небольшое количество исследований использования D-лактата в рамках верификации ППИ, недавно проведенное исследование Карбышевой С. с соавторами [186] в котором была оценена диагностическая значимость и оптимальные пороговые значения уровня D-лактата синовиальной жидкости сустава с подозрением на ППИ заслуживает повышенного интереса. Согласно представленным результатам, уровнем D-лактата в синовиальной жидкости, позволяющим считать сустав инфицированным составляет 1,2 ммоль/л с показателями чувствительности 96,5% и специфичности 94,67%. Что примечательно, данный диагностический инструмент позволяет в короткие сроки (готовый результат в течение одного часа) и с высокой точностью верифицировать ППИ. А относительная простота выполнения и дешевизна данного теста позволяет использовать его уже на уровне амбулаторно-поликлинического звена [35, 141].

#### **1.4.5. Сывороточные маркеры перипротезной инфекции**

##### **1.4.5.1. Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок**

Определение СОЭ и уровня СРБ в настоящее время рекомендуется как первичные скрининговые тесты для диагностики ППИ и включено в

диагностические критерии, предложенные ICM в 2018 году. Однако СОЭ и СРБ могут быть недостаточно информативными для выявления ППИ у пациентов с системными воспалительными заболеваниями в анамнезе или в раннем послеоперационном периоде [9]. Уровень СОЭ и СРБ достигает максимума на 2-3 день после операции. Показатели СРБ возвращаются к норме через месяц после операции, тогда как СОЭ нормализуется только через 3 месяца [128]. Е.М. Dugdale с соавторами определили оптимальные пороговые значения для диагностики ППИ: в течение первых 6 недель СРБ >100 мг/л, СОЭ >46 мм/ч; в период от 6 до 12 недель СРБ >33 мг/л, СОЭ >47 мм/ч. Авторы отмечают, что лабораторные исследования, проведенные в период от 6 до 12 недель после операции, являются более точными и достоверными [120].

#### **1.4.5.2. Интерлейкин-6**

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является сывороточным биомаркером, который высвобождается фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами, моноцитами и Т2-лимфоцитами при наличии бактериальных инфекций и связанных с ними повреждений тканей [109, 187, 111].

Он запускает высвобождение СРБ из клеток печени, выработку В-клеточных антител и дифференцировку Т-клеток [110]. После первичного эндопротезирования его концентрация быстро возрастает, достигая пика через 3-6 часов. Благодаря короткому периоду полураспада 15 ч, ИЛ-6 быстро возвращается к нормальным концентрациям (намного быстрее, чем СРБ) [111]. ИЛ-6 обладает хорошей точностью в диагностике ППИ. Боттнер с соавторами показали, что ИЛ-6 обладает очень хорошей чувствительностью и специфичностью 95% и 87% соответственно, а их комбинация с СРБ привела к более высокому показателю чувствительности (100%) и специфичности (86%) [110]. Авторы пришли к выводу, что СРБ и ИЛ-6 являются отличными скрининговыми тестами для выявления перипротезной инфекции [171].

Вполне применима и оценка ИЛ-6 в синовиальной жидкости исследуемого сустава. Анализируя полученные результаты использования ИЛ-6 в качестве инструмента диагностики перипротезной инфекции, нужно знать об одной особенности: в исследовании Vottner F. с соавторами было установлено, что в группе пациентов с асептической патологией в случае износа полиэтилена, образования дебриса и остеолита отмечалась тенденция к повышению концентрации ИЛ-6 [110].

Согласно данным других исследований [109, 132] ИЛ-6 имел высокие показатели чувствительности и специфичности, однако некоторые ограничения и различия в определении инфекции в этих исследованиях не позволяют однозначно судить об эффективности использования ИЛ-6 в рамках диагностики перипротезной инфекции [110, 132, 109, 57].

Так или иначе, наилучшие показатели чувствительности и специфичности с целью верификации ППИ были достигнуты именно у пары ИЛ-6 и СРБ [110].

### **1.4.5.3. D-димер**

В последние годы диагностическая ценность определения сывороточного D-димера с целью выявления ППИ значительно возросла. Как продукт распада фибрина, D-димер связан с внутрисосудистым фибринолизом и используется для мониторинга тромбоза. Инфекция же – как этиологический фактор способствует развитию воспалительного процесса и, следовательно, неизбежно активирует фибринолитическую систему. Этот факт позволяет считать D-димер биомаркером воспаления. В клинической медицине D-димер уже давно используется для оценки прогноза инфекционных заболеваний, таких, как септический шок, внебольничная пневмония и бактериемия [93, 85, 67]. Более того, D-димер связан с активацией каскада провоспалительных цитокинов при некоторых патологических состояниях. Эти данные дают основу для использования определения уровня D-димера крови для диагностики ППИ [69].

Parvizi J. с соавторами [138] использовали определение сывороточного D-димера в качестве малого критерия перипротезной инфекции ICM 2018 года с пороговым значением в 860 нг/мл. Чувствительность и специфичность определения ППИ согласно критериям ICM 2018 года составили 97,7% и 99,5% соответственно.

В других исследованиях, проводившихся в период с 2011-2020 годы, сравнивались показатели чувствительности и специфичности определения СОЭ, СРБ и D-димера в рамках верификации ППИ. Показатели чувствительности и специфичности определения D-димера в качестве лабораторного биомаркера ППИ были сопоставимы с таковыми для СОЭ и СРБ – 95% и 95% соответственно [159], что говорит о высокой диагностической ценности данного диагностического инструмента. Авторы считают, что определение D-димера может быть хорошим дополнительным диагностическим инструментом для диагностики ППИ [159].

Однако существуют и некоторые ограничения при использовании D-димера. Среди них – исходно высокий уровень D-димера в крови наблюдался у пациентов с нарушениями свертывающей системы. Так, вследствие некоторых патологических процессов (ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, COVID-19, онкологические заболевания) диагностическая точность определения D-димера при диагностике ППИ может быть значительно снижена [224, 67, 16].

Так или иначе, определение уровня D-димера крови ввиду своей относительной дешевизны, простоты выполнения и высоких показателей диагностической точности было бы вполне актуально использовать как дополнительной инструмент верификации ППИ, в том числе и на амбулаторно-поликлиническом этапе.

К сожалению, в доступной литературе отсутствуют данные об эффективности метода на различных этапах диагностики и лечения ППИ (от первых жалоб до ревизионной операции) – соответственно, необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания роли D-димера при диагностике ППИ [69].

#### **1.4.5.4. Фибриноген**

Фибриноген является одним из ключевых острофазовых белков, синтезируемых в печени, и его уровень в крови повышается при наличии воспалительных процессов и инфекций [66]. В контексте диагностики перипротезной инфекции (ППИ) тазобедренного сустава определение уровня фибриногена может предоставить важную информацию для оценки воспалительного ответа организма и потенциального наличия инфекции [148].

В отличие от СОЭ и СРБ, которые могут иметь задержку в реакции на инфекционный процесс, уровень фибриногена может повыситься быстрее, что делает его полезным для раннего выявления инфекции. Это особенно важно в раннем послеоперационном периоде, когда другие маркеры могут быть менее информативны из-за физиологических изменений после операции [200].

Определение уровня фибриногена является относительно простой и доступной лабораторной процедурой, которая может быть легко внедрена в клиническую практику. Это позволяет использовать его в качестве рутинного теста при подозрении на ППИ [90, 147].

Определение уровня фибриногена у пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию тазобедренного сустава представляет собой ценный инструмент для улучшения диагностики и мониторинга воспалительных процессов. В сочетании с другими маркерами воспаления фибриноген может значительно повысить точность и своевременность диагностики ППИ, способствуя более эффективному лечению и улучшению исходов для пациентов [90, 182].

### **1.5. Особенности диагностики перипротезной инфекции у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава**

Необходимость обследования пациентов с целью исключения инфекционного процесса в области тазобедренного сустава перед выполнением 2

этапа ревизионного эндопротезирования является дискуссионным вопросом [94, 174].

Так, при подозрении на рецидив ППИ/реинфекцию у пациентов с установленным спейсером необходима санация, удаление ранее установленного спейсера с установкой нового [112].

Некоторые специалисты, используя существующие биомаркеры ППИ у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава, демонстрируют неоднозначные показатели диагностической точности [222, 217, 220, 143, 215].

Однако критерии, изначально используемые в качестве стандартов диагностики ППИ, не подходят для пациентов с установленным спейсером [150, 122].

В доступной литературе немного исследований, посвященных диагностике ППИ у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава перед выполнением второго этапа ревизионного эндопротезирования. При этом в доступных публикациях попытки выявить наиболее эффективный маркер персистирующей ППИ не увенчались успехом [217, 52, 77, 220].

Такие результаты, по всей видимости, связаны с особенностями использования спейсера, изготовленного из костного цемента с добавлением антибактериальных препаратов. Так, например, в исследовании Singh G с соавторами отмечен факт иммуномодулирующего влияния, изготовленного из полиметилметакрилата (ПММА) спейсера на окружающие ткани [171]. На месте контакта кость-спейсер образуется мембрана, которая индуцирована за счёт локального разрушения цемента, появления цементного микродебриса и миграции иммунных клеток. Немаловажен и тот факт, что антибактериальные препараты, входящие в состав спейсера, попадая в синовиальную жидкость и окружающие ткани в процессе высвобождения, могут длительно находиться в полости сустава, обеспечивая ложноотрицательные результаты при диагностике ППИ [41, 219].

К недостаткам определения синовиальных маркеров у пациентов с установленным спейсером можно отнести и потенциально длительный период высвобождения антибактериальных препаратов из импрегнированного

антибактериальными препаратами спейсера. Так, например, в исследовании Klinder A. с соавторами наблюдалось значительное высвобождение ванкомицина, в среднем, даже спустя 90 дней в эксперименте «in vivo». Авторы пришли к выводу, что при интраоперационной травматизации периимплантных тканей происходит выделение антибактериальных препаратов, накопившихся в периимплантных тканях при выделении препарата из костного цемента, импрегнированного антибиотиком. В частности авторы демонстрируют данные, согласно которым происходило значительное накопление антибиотика в тканях по прошествии нескольких лет с момента первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при использовании гентамицин содержащего костного цемента перед имплантацией спейсера (выполнения 1 этапа) [41].

Подобные результаты длительного высвобождения антибактериальных препаратов из костного цемента демонстрируются и в ряде других исследований [181, 160, 126].

Спейсер — это инородное тело в организме человека, на котором потенциально может формироваться микробная биопленка даже при условии наличия цемента (ПММА), импрегнированного антибактериальными препаратами. В случае формирования микробных биопленок одним из эффективных методов их разрушения выступает метод соникации. Было отмечено, что применение соникации у пациентов с установленным спейсером используется не так часто [116, 146, 174].

Другие авторы при использовании такого «вспомогательного» метода диагностики ППИ как соникация периимплантных тканей и фрагментов спейсера пришли к выводу, что данный метод позволяет улучшить выявляемость ППИ за счёт повышения показателей чувствительности [174].

В связи с вышеперечисленными фактами есть мнение, согласно которому использование синовиальных маркеров у пациентов с установленным спейсером является малоинформативным способом исключения рецидива/реинфекции ППИ.

Bielefeld C. с соавторами было установлено, что определение синовиальных маркеров ППИ у пациентов со спейсером демонстрирует весьма ограниченную эффективность [182].

В свою очередь в работах Мурылева В.Ю. с соавторами [6, 24] была отмечена высокая диагностическая значимость выполнения предоперационного обследования с выполнением анализов крови, а также аспирации и микробиологическим исследованием аспирата синовиальной жидкости тазобедренного сустава с целью исключения рецидива инфекционного процесса у пациентов перед выполнением 2 этапа ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава (РЭТС).

Однако некоторые авторы предлагают переходить к выполнению второго этапа РЭТС без прекращения курса антибактериальных препаратов, назначенных после установки спейсера (1 этапа РЭТС). При этом специалисты говорят о том, что выполнение диагностической аспирации тазобедренного сустава с целью исключения ППИ между этапами РЭТС не является надежным инструментом диагностики ППИ. Принимая во внимание лишь предоперационное определение сывороточного СРБ, авторы говорят о том, что повышенные показатели последнего необходимо интерпретировать как дополнительный фактор риска развития ППИ [183, 107]. Kozaily E. с соавторами также приступали к выполнению 2 этапа РЭТС, исходя из состояния послеоперационной раны и тенденции к снижению провоспалительных сывороточных биомаркеров ППИ на 80% после выполнения 1 этапа РЭТС. Диагностическую аспирацию авторы не выполняли [108].

### **1.6. Влияние перипротезной инфекции на лечебную тактику**

В зависимости от диагностированного типа перипротезной инфекции применяется тот или иной вариант лечения.

В случае выявления острой перипротезной инфекции чаще всего используется алгоритм DAIR: дебридмент, антибиотики, сохранение имплантов [21]. При длительности симптомов острой ППИ до 4 недель выполняется

дебридмент (санация) сустава с сохранением компонентов эндопротеза с микробиологическим исследованием перипротезных тканей (для возможности назначения дальнейшей таргетной антибактериальной терапии), назначается эмпирическая антибактериальная терапия с дальнейшим переходом на препараты согласно результатам посевов [123]. В случае замены модульных компонентов во время дебридмента (замена головки/шейки эндопротеза) эффективность алгоритма DAIR возрастает [136, 149]. И по данным некоторых исследований DAIR в случаях ранней перипротезной инфекции является безопасным и эффективным алгоритмом лечения ППИ с общим показателем эффективности 89,2% [70].

Лечение пациентов при II типе ППИ (по Tsukayama) подразумевает выполнение одноэтапного или двухэтапного ревизионного эндопротезирования с назначением пролонгированной антибактериальной терапии [20, 213]. В тяжелых случаях специалисты прибегают к выполнению экзартикуляции сустава или ампутации конечности [14].

Алгоритм лечения пациентов с III типом ППИ (по Tsukayama) соответствует срокам развития симптомов с момента операции и направлен на санацию очага инфекции и назначение антибактериальных препаратов на длительный срок, а при продолжительности симптомов более 7 дней рекомендуется радикальное хирургическое лечение с удалением компонентов эндопротеза [20, 14].

Согласно данным клинических рекомендаций по лечению ППИ крупных суставов конечностей от 2016г., при выявлении IV типа перипротезной инфекции (по Tsukayama) назначается курс высокодозной антибактериальной терапии согласно результатам микробиологических посевов с учётом чувствительности выявленного возбудителя [14], а специфических хирургических вмешательств не применяется [20].

## 1.7. Резюме по Главе 1

С учётом увеличивающегося количества операций по тотальной артропластике тазобедренного сустава растёт число осложнений и последующих

ревизионных вмешательств. ППИ является серьезной и распространенной проблемой, с которой сталкиваются специалисты, занимающиеся ревизионным эндопротезированием суставов. ППИ может приводить к значительному снижению качества жизни вследствие болевого синдрома, ограничения движений в суставе и нарушение опороспособности конечности. При несвоевременно установленном диагнозе вероятно развитие генерализации процесса и последующих тяжелых септических состояний и даже летальных исходов. Лечение ППИ требует комплексного подхода, включающего хирургическое вмешательство, длительную антибактериальную терапию, тщательный мониторинг пациента и строгое соблюдение рекомендаций лечащего врача.

Основной задачей при борьбе с ППИ является своевременная и точная диагностика, позволяющая избежать тяжелых осложнений и улучшить прогноз для пациента.

Тактика лечения пациентов с диагностированной ППИ четко определена и включает применение saniрующих операций (DAIR) при ранней форме ППИ, либо выполнение этапных ревизионных операций при выявлении хронической формы ППИ.

Однако диагностика ППИ представляет собой значительную проблему из-за разнообразия клинических проявлений, которые могут быть неспецифичными и маскироваться под другие состояния, не позволяя однозначно и своевременно установить диагноз. Когда явные клинические признаки инфекционного процесса отсутствуют, а лабораторные показатели не позволяют подтвердить или исключить ППИ, зачастую пациенты обрекаются на длительное наблюдение и дифференциальную диагностику в различных медицинских организациях в поисках окончательного диагноза, в то время как происходит остеолит и постепенное развитие локального инфекционного процесса.

Большие сложности для диагностики вызывает ППИ, вызванная слабовирулентными формами или медленно растущими микроорганизмами-возбудителями. Диагностика осложняется тем, что стандартные лабораторные тесты не всегда дают однозначные результаты.

Несмотря на высокие диагностические показатели алгоритма ICM 2018, множество используемых диагностических тестов являются дорогостоящими и их применение возможно не во всех лабораториях и клинических ситуациях, что значительно ограничивает их применение. Примечательно, что ни один из них не обеспечивает 100% чувствительности и специфичности, что может приводить к ложноположительным и ложноотрицательным результатам. Эти недостатки подчеркивают необходимость дальнейших исследований, позволяющих улучшить периоперационную диагностику ППИ.

Особняком стоит вопрос о необходимости предоперационного обследования пациентов с установленным спейсером перед выполнением второго этапа РЭТС. Ввиду особенностей установленного спейсера тазобедренного сустава, а также отсутствия единого диагностического алгоритма обследования таких пациентов, поиск наиболее эффективных и точных диагностических тестов и их комбинаций остается важной задачей для ортопедического сообщества.

Процент своевременной выявляемости ППИ остается достаточно низким, несмотря на большое количество предложенных тестов и проведенных исследований. Это в значительной степени связано с отсутствием общепризнанного диагностического алгоритма, который бы позволял принимать обоснованные решения о лечебной тактике. Из-за этого многие случаи ППИ остаются незамеченными на ранних стадиях, что усложняет лечение и увеличивает риск осложнений. Настоящее исследование актуально, поскольку его цель — разработать эффективный диагностический протокол, который позволит с высокой долей вероятности выявлять бессвищевую форму глубокой ППИ. Создание такого протокола значительно улучшит результаты лечения и снизит частоту поздних осложнений.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования и группы наблюдения

Критерии включения:

1. Пациенты с болевым синдромом свыше 7 баллов по визуально-аналоговая шкала (ВАШ) интенсивности болевого синдрома (рисунок В.1, приложение В) в зоне установленного эндопротеза тазобедренного сустава и рентгенологическими признаками расшатывания или миграции его компонентов;
2. Пациенты с впервые установленным спейсером тазобедренного сустава в результате выполнения первого этапа ревизионного эндопротезирования;
3. Отсутствие явных клинических признаков гнойно-инфекционного процесса в области тазобедренного сустава;
4. Письменное согласие пациента на выполнение ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава и на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Наличие явных клинических признаков активного инфекционного процесса в области тазобедренного сустава (локальная гиперемия, гипертермия, наличие свищевого хода);
2. Пациенты с «висячим бедром» (ранее выполненная операция по Гирдлестоуну);
3. Соматические или психические противопоказания к выполнению ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава;
4. Наличие системных воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева и др.)
5. Неспособность пациента к осознанному сотрудничеству

Критерии исключения:

1. Обострение в процессе наблюдения локальной инфекции с формированием свищевого хода в области исследуемого тазобедренного сустава;
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Проведенное исследование основано на анализе результатов перипротезной инфекции (ППИ) у 309 пациентов в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. В зависимости от ранее выполненного вмешательства (установлен эндопротез/спейсер тазобедренного сустава), пациенты были разделены на 2 группы: диагностика ППИ перед выполнением ревизионного эндопротезирования у пациентов с ранее установленным эндопротезом тазобедренного сустава (1 группа – 182 пациента) и у пациентов с впервые установленным спейсером тазобедренного сустава по поводу перипротезной инфекции (2 группа – 127 пациентов).

На 1 этапе исследования проводили анализ результатов наблюдений и разработку расширенного протокола предоперационной диагностики ППИ/реинфекции.

## **2.2. Характеристика пациентов**

В первую группу вошло 182 пациента с жалобами на снижение опороспособности выраженный болевой синдром (7 и более баллов по шкале ВАШ) в области тазобедренного сустава после перенесенной операции первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, поступавшие для выполнения одноэтапного ревизионного эндопротезирования по причинам, не связанным с инфекционными осложнениями.

Во вторую группу вошло 127 пациентов (с впервые установленным спейсером тазобедренного сустава по поводу глубокой ППИ), которые поступали для выполнения 2 этапа двухэтапного ревизионного эндопротезирования.

Средний срок обращения пациентов 1 группы с момента последней операции на тазобедренном суставе составил 55 месяцев (от 4 до 181 месяцев). По половому признаку большая часть пациентов 1 группы была представлена женщинами 120 (66,0%), мужчин – 62 (34,0%). Средний возраст пациентов 1 группы составил 63 года (от 28 до 87 лет).

Пациенты 2 группы представлены преимущественно женщинами – 84 (66,2%), мужчин – 43 (33,8%). Средний срок с момента выполнения последнего оперативного вмешательства на тазобедренном суставе среди пациентов 2 группы составил 17 месяцев (от 6 до 45 месяцев). Средний возраст пациентов 2 группы составил 67 лет (от 31 до 88 лет).

Средний возраст пациентов 1 и 2 групп, уровень боли по шкале ВАШ, ИМТ, а также распределение по гендерному признаку и возрасту были сопоставимы и не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Основным параметром, характеризующим различия пациентов 1 и 2 групп являлся средний срок обращения пациентов с момента ранее выполненной операции: для пациентов 1 группы этот показатель составил 55 месяцев, а для пациентов 2 группы – 17 месяцев ( $p < 0,05$ ) (таблица 2.1). Данный факт можно объяснить рекомендациями лечащих врачей о необходимости выполнения 2 этапа РЭТС у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава (2 группа) в совокупности с отсутствием опороспособности оперированной конечности и связанное с этим значительное снижение качества жизни этих пациентов. В то время как пациенты 1 группы (с признаками расшатывания компонентов эндопротеза и болевым синдромом в области оперированного тазобедренного сустава) могли длительно наблюдаться в амбулаторных условиях, купируя приступы болевого синдрома приемом препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов 1 и 2 групп по возрасту, полу, сроку обращения с момента операции

Признак	Группа 1	Группа 2	p-value
Пол, мужчин, %	62 (34,0%)	43 (33,8%)	>0,05
Пол, женщин, %	120 (66,0%)	84 (66,2%)	>0,05
Возраст, лет	63,1 [28;87]	67,4 [31;88]	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,4 [19,7;47,4]	38,7 [22,2;49,4]	>0,05
Уровень боли (ВАШ), балл	7,8 [6,5;9,2]	7,7 [6,1;9,7]	>0,05
Средний срок обращения с момента последней операции, мес.	55 [4;181]	17 [6;45]	<0,05
Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ВАШ – визуальная аналоговая шкала (боли)			

Ранее выполненные оперативные вмешательства с установкой того или иного вида импланта тазобедренного сустава могли быть выполнены как в условиях ГБУЗ ММНКиЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, так и в других лечебных учреждениях.

### 2.2.1. Характеристика пациентов 1 группы

Подгруппа 1А – 106 пациентов, которым проспективно выполнялась предоперационная диагностика с использованием расширенного диагностического протокола в который входил анализ крови с определением СОЭ, СРБ, определением лейкоцитов в общем анализе крови, ИЛ-6, фибриноген, D-димер, а также выполнялась диагностическая аспирация синовиальной жидкости тазобедренного сустава с последующим микробиологическим и цитологическим исследованиями синовиальной жидкости) с целью исключения глубокой ППИ.

Подгруппа 1Б представлена 76 пациентами, у которых проводили ретроспективный анализ результатов ранее проведенной диагностики ППИ. Пациентам данной подгруппы выполнялась предоперационная диагностика ППИ с использованием скринингового диагностического протокола, в который входило определение сывороточных показателей СОЭ, СРБ и определение лейкоцитов в общем анализе крови с целью исключения глубокой ППИ.

Анализируемые характеристики пациентов 1А и 1Б подгрупп (ИМТ, уровень боли по шкале ВАШ, средний возраст, распределение по гендерному признаку, срок с момента выполнения последней операции) были сопоставимы и не имели статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ).

Характеристика пациентов 1А и 1Б подгрупп представлена в таблице ниже (таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Характеристика пациентов 1А и 1Б подгрупп

Признак	Группа 1А	Группа 1Б	p-value
Пол, Мужчин, %	37 (34,9%)	25 (32,9%)	>0,05
Пол, Женщин, %	69 (65,1%)	51 (67,1%)	>0,05
Возраст, лет	64,8 [38;87]	61,4 [41;89]	>0,05

Продолжение Таблицы 2.2

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,7 [19,7;46,5]	37,2 [20,5;47,4]	>0,05
Уровень боли (ВАШ), балл	7,7 [6,5;9,1]	7,9 [6,9;9,3]	>0,05
Средний срок обращения с момента последней операции, мес.	106 [8;181]	94 [4;178]	>0,05
Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ВАШ – визуальная аналоговая шкала (боли)			

### 2.2.2. Характеристика пациентов 2 группы

В подгруппу 2А вошло 72 пациента, которым проспективно выполнялась предоперационная диагностика с использованием расширенного диагностического протокола (аналогично пациентам 1А подгруппы), с целью исключения инфекционного процесса в области исследуемого тазобедренного сустава.

Подгруппа 2Б представлена 55 пациентами, которым проведен ретроспективный анализ результатов ранее проведенной диагностики с целью исключения реинфекции/рецидива инфекции с использованием скринингового диагностического протокола, аналогично пациентам 1Б подгруппы.

При анализе характеристик пациентов 2А и 2Б подгрупп (средний возраст, ИМТ, уровень боли по шкале ВАШ, распределение по гендерному признаку, срок с момента выполнения последней операции) не было выявлено статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ).

Характеристика пациентов 2А и 2Б подгрупп представлена в таблице ниже (таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Характеристика пациентов 2А и 2Б подгрупп

Признак	Группа 2А	Группа 2Б	p-value
Пол, мужчин, (%)	23 (31,9%)	20 (36,3%)	>0,05
Пол, женщин, (%)	49 (68,1%)	35 (63,7)	>0,05
Возраст, лет	70,1 [56;85]	64,7 [52;84]	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	39,4 [22,2;49,4]	38,1 [25,1;48,5]	>0,05
Уровень боли (ВАШ), балл	7,6 [6,1;9,4]	7,8 [6,7;9,7]	>0,05

## Продолжение Таблицы 2.3

Средний срок обращения с момента последней операции, мес.	15 [6;20]	20 [8;45]	>0,05
Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ВАШ – визуальная аналоговая шкала (боли)			

### 2.3. Методы обследования

Пациентов обеих групп вызывали на осмотр. Анализировали данные предоставленных выписных эпикризов, анамнеза, проводили оценку имеющихся рентгенограмм и других методов лучевой диагностики (КТ, МРТ – при наличии). Проводили клинический осмотр. У пациентов ретроспективных подгрупп (1Б, 2Б) анализировали данные электронной медицинской карты, данные архива.

#### 2.3.1. Клинико-инструментальные методы

##### 2.3.1.1. Данные анамнеза

При беседе с пациентом подробно изучали анамнез заболевания (наличие ранее выполненных операций в области тазобедренного сустава и их объем), особенности развития пациента, наличие инфекционных заболеваний, тромбозов, системных и онко- заболеваний. Проводили анализ характера, интенсивности, продолжительности и локализации болевого синдрома в области тазобедренного сустава, а также время с момента появления первых жалоб. Оценивали состояние позвоночника (данные анамнеза, КТ, МРТ исследований) на предмет дегенеративных изменений, деформаций и повреждений нервных структур. Анализировали консультации невролога с целью дифференциальной диагностики заболеваний нервной системы. Проводили оценку факторов риска ППИ: наличие таких хронических заболеваний как ревматоидный артрит, сахарный диабет, наличие не санированных очагов инфекции в организме, неоднократные инвазивные вмешательства в области исследуемого сустава и другие).

### 2.3.1.2. Клинический осмотр

В первую очередь проводили оценку кожных покровов в области исследуемого тазобедренного сустава. Наличие или отсутствие локальной гиперемии, гипертермии, свищевого хода и отделяемого из него. Оценивали данные о болевом синдроме (по шкале ВАШ) при осевой нагрузке на оперированную конечность, наличие «поршневых» болей, наличие иррадиации в паховую область. Проводили оценку объема движений и наличие укорочения конечности. Рассчитывали ИМТ.

Полученные в ходе клинического осмотра и сбора анамнеза данные использовали при расчёте риска развития перипротезной инфекции [73].

Анализировались такие данные пациентов как ИМТ, количество ранее выполненных операций в области сустава, сопутствующие заболевания и другие. В соответствии с методикой, чем больше факторов риска у пациента, тем выше суммарное значение уровня риска ППИ. Риски развития ППИ у пациентов 1А, 1Б и 2А, 2Б подгрупп представлены на диаграмме (рисунок 2.1).

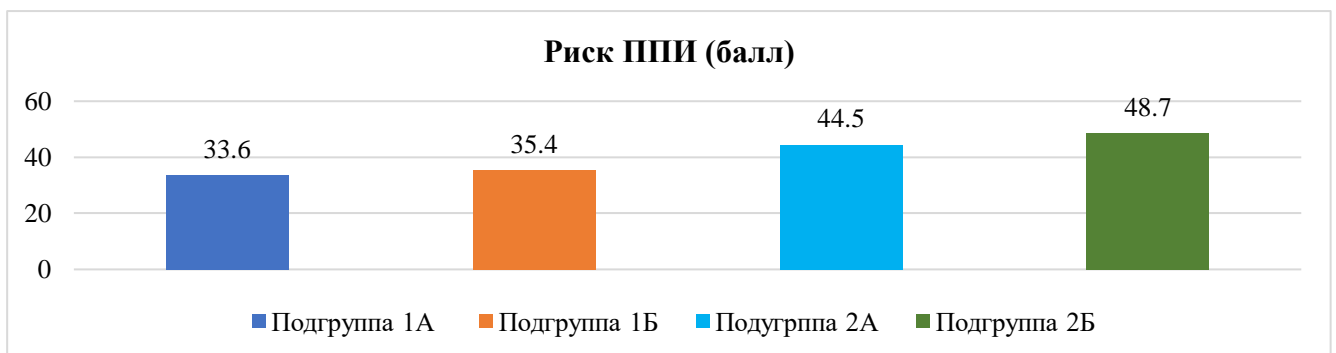


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов по риску развития ППИ (перипротезной инфекции) (авторский рисунок)

При анализе и сравнении полученных баллов риска развития ППИ статистически значимых различий в предоперационном уровне риска ППИ среди пациентов в пределах своих групп (1А, 1Б подгруппы) и (2А и 2Б подгруппы) выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Однако важно отметить, что риск развития ППИ

согласно используемой стратификации рисков был выше среди пациентов 2 группы.

При отсутствии статистически значимых отличий общих характеристик пациентов 1 и 2 групп (ИМТ, возраст, гендерное различие, уровень боли по шкале ВАШ), данный факт объясняется наличием в анамнезе большего количества операций, а также отягощенный анамнез по перипротезной инфекции.

### **2.3.1.3. Лучевая диагностика**

В рамках обследования пациентов с жалобами на боли в области тазобедренного сустава после операций по первичному и ревизионному эндопротезированию проводили оценку и анализ имеющихся рентгенограмм, КТ и МРТ исследований на предмет расшатывания компонентов эндопротеза. Проводили анализ снимков на наличие зоны остеолита на границе имплант/кость или цемент/кость, а также на предмет миграции установленных имплантов.

Оценка стабильности вертлужного компонента производилась в 3 рентгенологических зонах, согласно классификации DeLee-Charnley [71]. Стабильность бедренного компонента оценивалась в 14 зонах по классификации Gruen [97].

Выявление рентгенологического «просвета» (зоны резорбции) на границе цемент-кость или имплант-кость более 2 мм в 1 и более зонах оценки бедренного Gruen и вертлужного De Lee компонентов, являлось одним из признаков патологического процесса.

В случае выявления признаков расшатывания компонентов эндопротеза/спейсера, пациентам рекомендовали использование дополнительной опоры (костыли, ходунки) с дозированной нагрузкой на оперированную ногу.

### 2.3.2. Лабораторная диагностика

При обследовании, в рамках предоперационной диагностики у пациентов осуществляли забор венозной крови с последующим определением:

- ОАК с подсчётом количества лейкоцитов, СОЭ, СРБ – анализировались у пациентов ретроспективных подгрупп;

- ОАК с подсчётом количества лейкоцитов, СОЭ, СРБ, ИЛ-6, фибриногена, D-димер сыворотки крови, а также выполняли предоперационную диагностическую аспирацию синовиальной жидкости с последующим микробиологическим и цитологическим анализами полученной синовиальной жидкости – анализировались у пациентов проспективных подгрупп.

Референсные значения для используемых биомаркеров представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Референсные значения используемых биомаркеров ППИ

Биомаркер	Пороговое значение	Единицы измерения
Количество лейкоцитов в общем анализе крови	Более 10	10 <sup>9</sup> /л
СОЭ	Более 30	Мм/ч
СРБ	Более 10	Мг/л
D-димер	Более 860	Мкг/л
Фибриноген	Более 4,5	Г/л
Интерлейкин-6	Более 10	Пг/мл
Цитоз СЖ	Более 3000	Клеток/мкл
ПЯН СЖ	Более 80	%
Сокращения: ППИ – перипротезная инфекция; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СЖ – синовиальная жидкость; ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы		

С целью определения типа ППИ использовали классификацию D.T. Tsukayama [213]. В проведенном исследовании, референсные значения для сывороточных и синовиальных биомаркеров основывались на «малых критериях» алгоритма ICM 2018 [138].

### 2.3.3 Анализ синовиальной жидкости

#### 2.3.3.1. Получение пунктата из тазобедренного сустава

В рамках предоперационной диагностики ППИ/реинфекции, пациентам проспективных 1А и 2А подгрупп выполняли диагностическую аспирацию синовиальной жидкости тазобедренного сустава с последующим микробиологическим и цитологическим анализом полученной жидкости. Пациенты были госпитализированы в ортопедическое отделение. В стерильных условиях, под УЗ-навигацией, без использования местных анестетиков выполняли диагностическую пункцию тазобедренного сустава с последующей аспирацией синовиальной жидкости (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Выполнение предоперационной диагностической пункции с аспирацией синовиальной жидкости тазобедренного сустава (авторский рисунок)

После 3-х кратной обработки области пункции растворами антисептиков с использованием длинных игл для спинальной анестезии (G18 \* 90 розовый Quincke (Квинке), Desoromir без проводника) (рисунок 2.3) осуществляли прокол кожных покровов. Под контролем УЗ-аппарата (рисунок 2.4) осуществляли навигацию в

пределах полости сустава. Далее выполняли аспирацию суставной жидкости. При получении не менее 5 мл. синовиальной жидкости, вводили по 2-3 мл последней в пробирку со средой BD BACTEC Peds Plus и тиогликолевой средой.



Рисунок 2.3 – Используемая при аспирации сустава игла (авторский рисунок)



Рисунок 2.4 – УЗ-аппарат Philips EPIQ 7 (авторский рисунок)

В случаях получения синовиальной жидкости без примесей попутной крови/продуктов износа пары трения, помимо пробирок с питательными средами выполняли введение 1-2 мл в пробирку ЭДТА. В течении 30 минут с момента получения синовиальной жидкости, полученный биоматериал транспортировали в микробиологическую и цитологическую лаборатории. Область вкола (после

удаление иглы) повторно обрабатывали антисептиками, накладывали асептическую повязку.

После выполнения аспирации, при нарастании болевого синдрома пациентам выполняли инъекцию препаратов группы НПВС и назначали таблетированный препарат из группы гастропротекторов.

### 2.3.3.2. Микробиологическое исследование

В ходе предоперационного обследования с выполнением пункции тазобедренного сустава у пациентов 1А и 2А подгрупп, после получения синовиальной жидкости выполняли микробиологическое исследование последней. Образцы синовиальной жидкости помещали в 2 пробирки с питательными средами (BD BACTEC Peds Plus (Becton Dickinson, США; Тиогликолевая среда) (рисунки 2.5, 2.6) с целью микробиологического анализа полученной жидкости на наличие аэробной, анаэробной микрофлоры, а также на предмет роста колоний грибов. Обязательным условием являлось определение антибиотикочувствительности при получении роста штаммов микроорганизмов (с целью возможности назначения таргетного курса антибактериальной терапии при выполнении РЭТС до получения результатов интраоперационного микробиологического исследования.)



Рисунок 2.5 – Флакон BD BACTEC Peds Plus (Becton Dickinson, США) (авторский рисунок)



Рисунок 2.6 – Пробирка с тиогликолевой средой (авторский рисунок)

Для проведения микробиологического исследования синовиальной жидкости (а также образцов периимплантных тканей при микробиологическом анализе интраоперационно полученных образцов) в микробиологической лаборатории использовали бактериологический анализатор: BD PHOENIX M50, а также масс-спектрометр: BRUKER MICROFLEX LT MALDI-TOF (рисунки 2.7, 2.8).



Рисунок 2.7 – Масс-спектрометр BRUKER MICROFLEX LT MALDI-TOF (авторский рисунок)



Рисунок 2.8 – Бактериологический анализатор BD PHOENIX M50 (авторский рисунок)

### 2.3.3.3. Цитологическое исследование

Выполняя диагностическую аспирацию синовиальной жидкости, при получении не менее 5 мл. синовиальной жидкости без примеси попутной крови/продуктов износа пары трения, осуществляли введение синовиальной жидкости в пробирку ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) (рисунок 2.9) и транспортировали в цитологическую лабораторию с целью определения цитоза и количества полиморфно-ядерных лейкоцитов нейтрофилов (ПЯН) в синовиальной жидкости в процентах.



Рисунок 2.9 – Пробирка ЭДТА (Этилендиаминтетрауксусная кислота) (авторский рисунок)

## 2.4. Предоперационные диагностические протоколы

Пациенты каждой группы были разделены на две подгруппы исходя из ретро- или проспективного характера включения пациентов в исследование, и, связанного с этим применяемого протокола предоперационной диагностики ППИ:

Подгруппы Б – пациенты, у которых был проведен ретроспективный анализ результатов диагностики ППИ (в период 2018-2020 гг) в связи с чем провести дополнительные диагностические мероприятия или повлиять на тактику лечения этих пациентов не представлялось возможным. В рамках предоперационной диагностики ППИ использовался скрининговый предоперационный диагностический протокол с определением: сывороточных анализов крови: СОЭ, СРБ, определением лейкоцитов в общем анализе крови.

С целью повышения эффективности диагностики ППИ пациентам подгрупп А в протокол расширенной предоперационной диагностики, в отличие от скринингового протокола диагностики ППИ были дополнительно включены сывороточные показатели ИЛ-6, фибриноген, D-димер, а также выполнялась аспирация синовиальной жидкости тазобедренного сустава с выполнением микробиологического и цитологического исследований синовиальной жидкости.

Подгруппы А – пациенты, которым проспективно (в период 2020-2023 г.) проводили диагностику ППИ с использованием расширенного предоперационного диагностического протокола в рамках которого выполняли:

- Забор сывороточных анализов крови: СОЭ, СРБ, определение лейкоцитов в общем анализе крови, ИЛ-6, фибриноген, D-димер;

- Диагностическую аспирацию синовиальной жидкости тазобедренного сустава (при получении сомнительных результатов – двукратно) с последующим микробиологическим и цитологическим исследованиями синовиальной жидкости)

Обязательным условием выполнения диагностической пункции с последующей аспирацией синовиальной жидкости тазобедренного сустава являлось строгое соблюдение так называемых «антибактериальных каникул»:

- Пациенты не должны были принимать антибактериальные препараты как минимум за 14 дней до даты планируемой пункции в связи с возможностью получения ложноотрицательных результатов микробиологического исследования пунктата.

«Положительными» считали случаи выявленного роста микроорганизмов по результатам предоперационно выполненного микробиологического исследования синовиальной жидкости, полученной при проведении пункции исследуемого тазобедренного сустава, подтверждённые превышением референсных значений сывороточных и синовиальных биомаркеров.

К «отрицательным» случаям относили пациентов с отсутствием роста микроорганизмов по результатам предоперационного микробиологического исследования и не выходящим за пределы референсных значений результатов сывороточных и синовиальных биомаркеров.

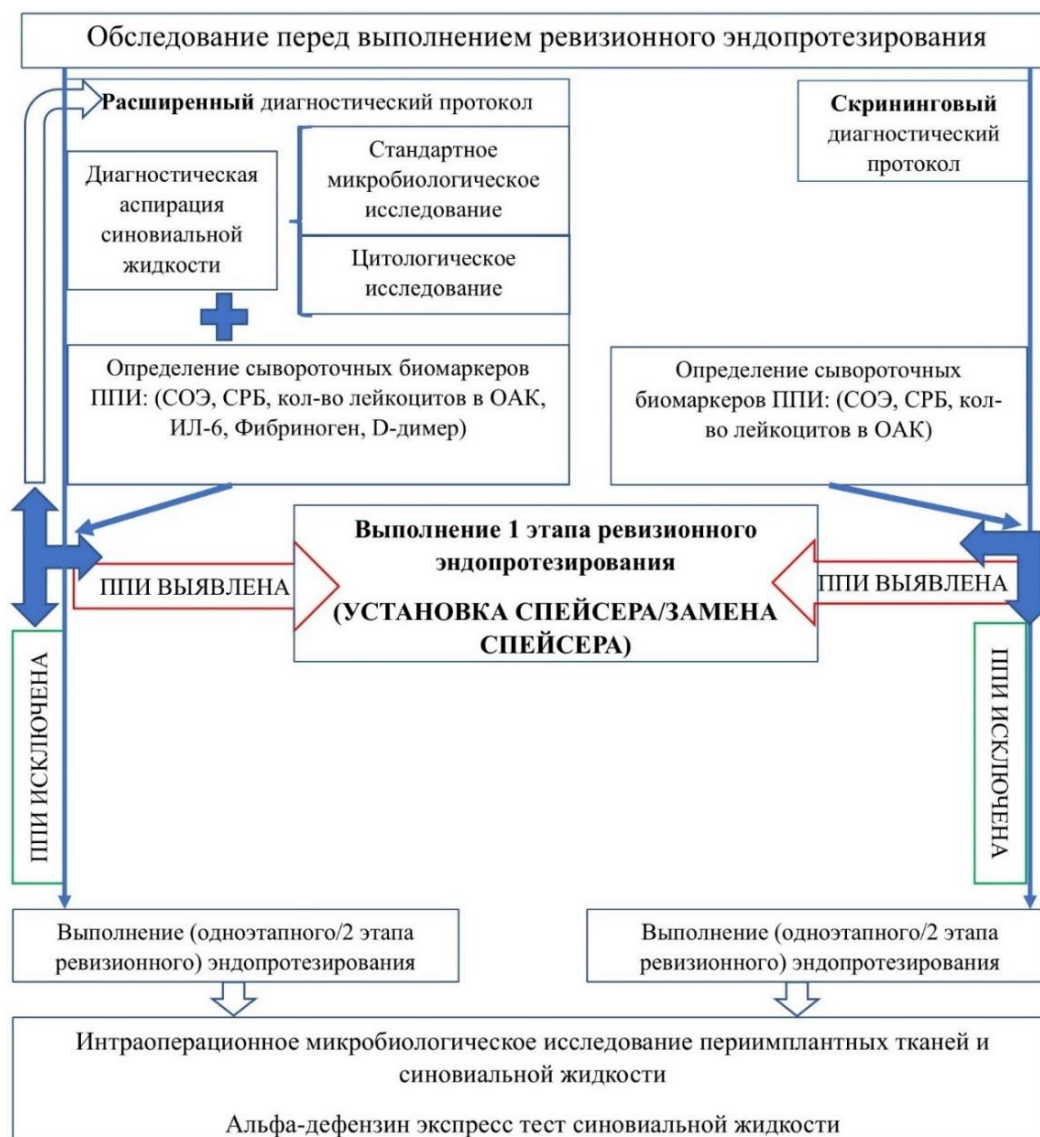
«Сомнительными» признавались ситуации, при которых:

- У пациентов по результатам микробиологического исследования синовиальной жидкости обнаружен рост микрофлоры в количестве, не превышающем  $1 \cdot 10^1$  КОЭ, при этом показатели сывороточных и синовиальных биомаркеров находились в пределах референсных значений;

- У пациентов по результатам микробиологического исследования синовиальной жидкости роста микрофлоры не обнаружено, при этом показатели сывороточных и синовиальных биомаркеров выходили за границы референсных значений.

Повторное расширенного предоперационное обследование при получении «сомнительных» результатов у пациентов 1А и 2А подгрупп выполнялось не ранее чем через 30 дней с момента выполнения предыдущего обследования (госпитализации).

Референсные значения сывороточных и синовиальных биомаркеров основывались на «малых критериях» диагностики ППИ согласно алгоритму ICM 2018 [138]. Протоколы обследования пациентов представлены на рисунке ниже (рисунок 2.10).

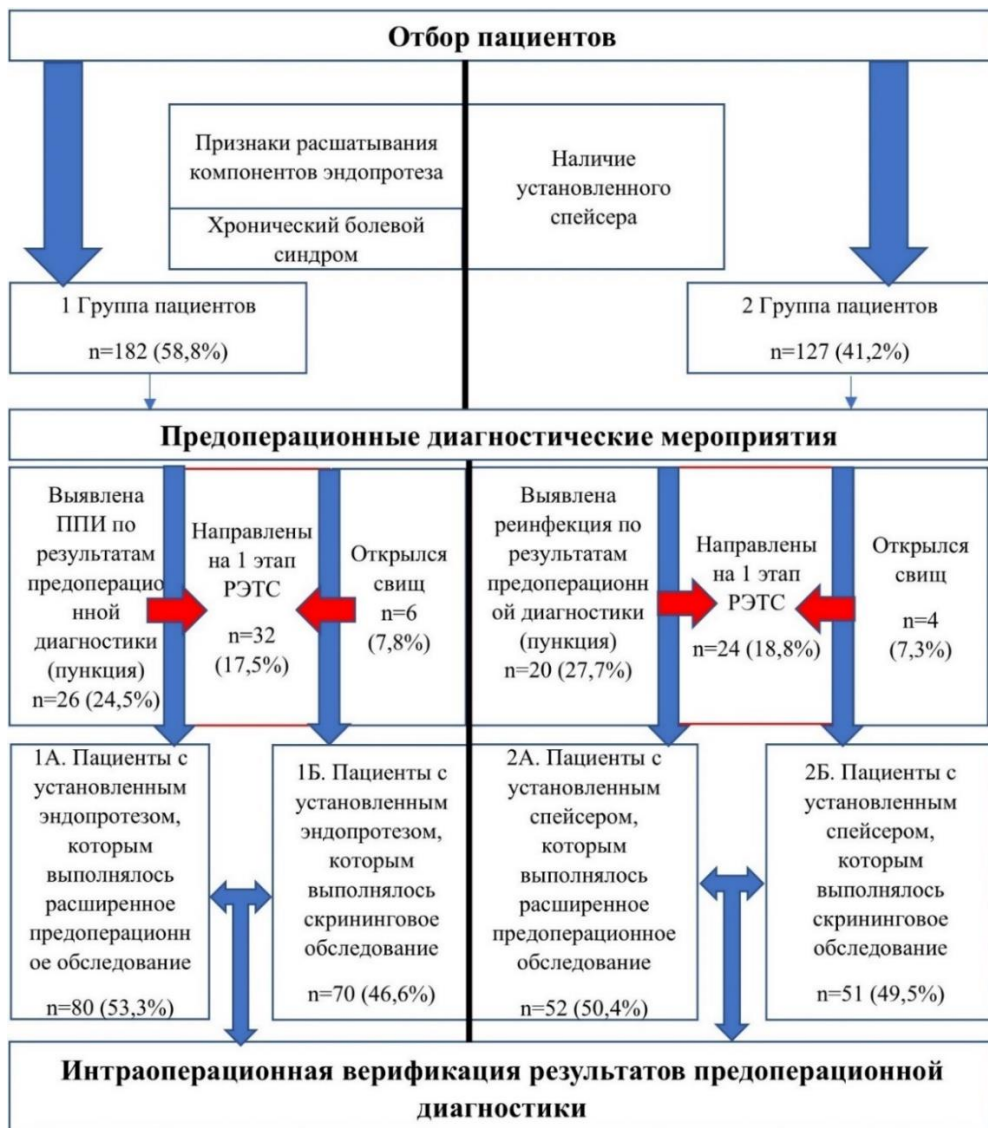


Сокращения: ППИ – перипротезная инфекция; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ОАК – общий анализ крови; ИЛ-6 – интерлейкин-6  
 Рисунок 2.10 – Блок-схема объема предоперационного обследования пациентов перед выполнением РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

По результатам проведенной предоперационной диагностики, направляли пациентов на соответствующее установленному диагнозу лечение: в случаях исключения ППИ – пациентам выполняли одноэтапное ревизионное эндопротезирование (1 группа) или выполнение 2 этапа ревизионного эндопротезирования (2 группа). В случаях предоперационного выявления ППИ – выполняли 1 этап двухэтапного ревизионного эндопротезирования – удаление

эндопротеза, санацию, установку спейсера или повторную установку (замену) спейсера (повторное выполнение 1 этапа РЭТС).

Интраоперационное микробиологическое исследование образцов перимплантных тканей и синовиальной жидкости при выполнении РЭТС считали наиболее достоверным исследованием, в соответствии с которым проводили верификацию диагноза, оценивали эффективность предоперационной диагностики, а также определяли показатели диагностической значимости используемых методов периоперационной диагностики ППИ. Схема дизайна исследования представлена на рисунке ниже (рисунок 2.11).



Сокращения: ППИ – перипротезная инфекция; РЭТС – ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава

Рисунок 2.11 – Схема дизайна исследования (авторский рисунок)

## 2.5. Интраоперационная диагностика

Интраоперационно у всех пациентов, которым выполняли ревизионное эндопротезирование, на этапе доступа к эндопротезу/спейсеру осуществляли аспирацию синовиальной жидкости с последующим микробиологическим исследованием последней. При получении достаточного количества (не менее 5 мл.), часть синовиальной жидкости без визуальных признаков попутной крови или продуктов дебриса (в соответствии с инструкцией) использовали для выполнения альфа-дефензин экспресс-теста.

После эксплантации компонентов эндопротеза/спейсера осуществляли забор образцов периимплантных тканей (от 3-6 образцов) с их последующим микробиологическим анализом и определением чувствительности к антибактериальным препаратам (при выявлении микроорганизма).

Схема интраоперационного обследования представлена на рисунке ниже (рисунок 2.12).



Рисунок 2.12 – Интраоперационная диагностика (авторский рисунок)

В рамках интраоперационной диагностики вне зависимости от выбранного ревизионного вмешательства, всем пациентам выполняли следующий комплекс исследований:

- при доступе и после эксплантации компонентов спейсера/эндопротеза, осуществляли забор периимплантных тканей от 3 до 6 образцов, из полости сустава и из-под удаленных компонентов, которые помещали в стерильные контейнеры (в том числе с питательной средой) и в течении 30 минут доставляли в лабораторию для микробиологического анализа (с обязательным определением

чувствительности к антибактериальным препаратам при выявлении роста микроорганизмов). Один из образцов помещали в специальную пробирку для дальнейшей гомогенизации полученного образца периимплантных тканей в аппарате ALLSHENG Bioprep-6 (HOMOGENIZER) (рисунок 2.13) для измельчения и равномерного смешивания образцов тканей, что позволяет выделить микроорганизмы, которые могут быть внутри или на поверхности тканей при проведении микробиологического исследования (рисунок 2.14).



Рисунок 2.13 – Гомогинезатор: ALLSHENG Биопреп-6 (HOMOGENIZER) (авторский рисунок)

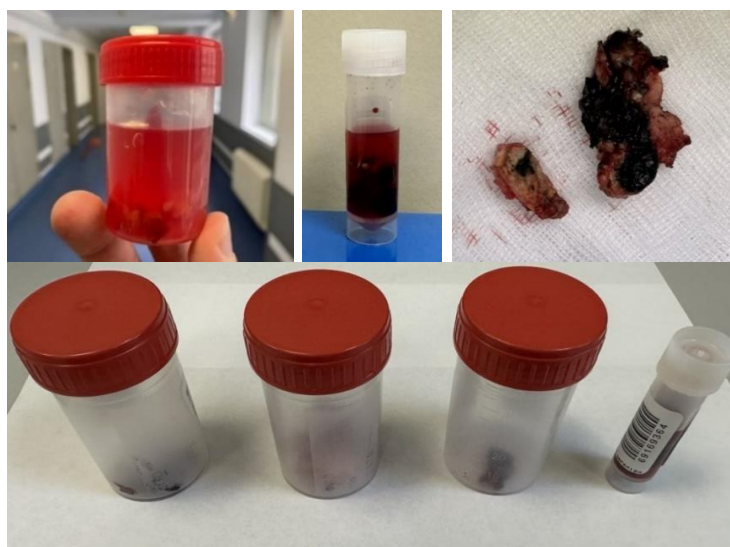


Рисунок 2.14 – Образцы интраоперационно собранных перипротезных / периимплантных тканей (авторский рисунок)

На этапе доступа, до вскрытия фасции, стерильным шприцом осуществляли аспирацию синовиальной жидкости. Полученную жидкость использовали для проведения микробиологического исследования. При получении достаточного количества синовиальной жидкости без макроскопических признаков попутной крови и/или продуктов дебриса (в соответствии с инструкцией) выполнялся альфа-дефензин экспресс-тест (использовался в качестве дополнительного инструмента верификации ППИ/реинфекции) (рисунок 2.15).



Рисунок 2.15 – Интраоперационная аспирация синовиальной жидкости (авторский рисунок)

Результаты интраоперационного микробиологического исследования образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости во время выполнения ревизионного эндопротезирования использовали в качестве эталонного, на основе которого оценивали и анализировали результаты пред- и интраоперационной диагностики ППИ/реинфекции.

### 2.5.1. Альфа-дефензин экспресс-тест

При получении достаточного количества (не менее 5 мл) макроскопически не контаминированной (попутной кровью/продуктами дебриса) синовиальной жидкости при выполнении интраоперационной аспирации синовиальной жидкости у пациентов 1 и 2 групп, выполняли альфа-дефензин экспресс-тест. Результаты теста использовали как дополнительный инструмент диагностики ППИ/реинфекции (рисунок 2.16).

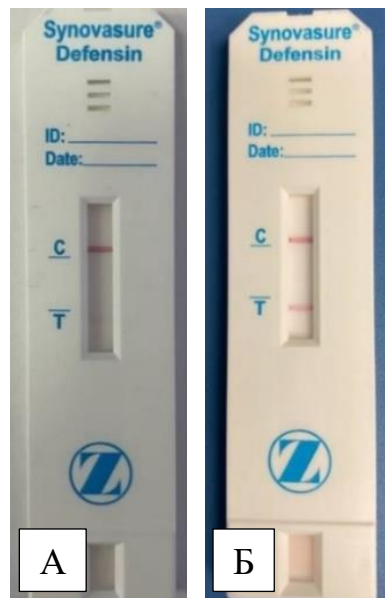


Рисунок 2.16 – Альфа-дефензин экспресс-тест: слева (А) – «отрицательный» результат, справа (Б) – «положительный» результат (авторский рисунок)

«Положительный» интраоперационный результат альфа-дефензин экспресс-теста являлся основанием для назначения эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов интраоперационного микробиологического исследования.

### 2.6. Контроль результатов

У пациентов обеих групп (у которых по результатам предоперационной диагностики ППИ была исключена), которым выполнили ревизионное

эндопротезирование проводили анкетирование по функциональным шкалам Harris Hip Score (приложение А), WOMAC (приложение Б), анализировали данные контрольных рентгенограмм, а также оценивали динамику и выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ (приложение В) в до и послеоперационном периоде на сроке 24 месяца с момента выполненной ревизионной операции.

Шкала Harris Hip Score используется для оценки болевого синдрома и функции тазобедренного сустава до и после операции. Она включает четыре раздела, которые позволяют оценить боль, функциональные возможности, деформацию и объем движений в пораженном суставе. Максимальный балл по шкале составляет 100, минимальный — 0 баллов.

Опросник WOMAC оценивает состояние пациента по трем категориям: боль, скованность и физическая активность, с минимальным баллом 0 и максимальным 96. Низкий балл (ближе к 0) указывает на хороший функциональный статус и минимальные симптомы, тогда как высокий балл (ближе к 96) свидетельствует о выраженных болевых ощущениях, сильной скованности и значительном снижении физической активности. Таким образом, шкала помогает оценить степень тяжести заболевания и эффективность проводимого лечения.

Визуально аналоговая шкала боли (ВАШ) представляет собой простой и эффективный инструмент для оценки интенсивности боли. Пациентам предлагали отметить уровень боли на 10-сантиметровой линейке, где 0 соответствует полному отсутствию боли, а 10 — максимально возможной, невыносимой боли. Этот метод позволяет быстро и наглядно оценить субъективные ощущения пациента до и после оперативного лечения.

Используемые шкалы и опросники представлены в приложении (приложение А, приложение Б, приложение В).

## **2.7. Статистическая обработка полученных данных**

Сбор и обработка данных осуществлялись с использованием компьютерной программы Excel (Microsoft Corporation, Redmont, Washington, DC, USA).

Анализ статистических данных осуществляли с использованием компьютерной программы MedCalc 13.2.2 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium).

Выполняли ROC-анализ для всех исследуемых биомаркеров с целью определения оптимальных пороговых значений, определения чувствительности, специфичности, показателя диагностической точности используемых маркеров для диагностики ППИ (использовался индекс Юдена). При определении диагностической значимости используемых диагностических тестов выполняли математический расчёт таких параметров, как чувствительность, специфичность, точность.

Чувствительность (Se) определяли по формуле:  $Se = TP / (TP + FN) * 100\%$ , где TP — это количество истинно положительных результатов, а FN — ложноотрицательных. Специфичность (Sp) рассчитывали так:  $Sp = TN / (TN + FP) * 100\%$ , в этой формуле TN обозначает число истинно отрицательных результатов, а FP — ложноположительных. Точность (Ac) вычисляли следующим образом:  $Ac = (TP + TN) * 100\% / N$ , где N — общее количество изученных результатов, TP — число истинно положительных случаев, а TN — истинно отрицательных.

Для определения статистической значимости данных применяли T-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия на уровне критерия  $p < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. ОДНОЭТАПНОЕ РЕВИЗИОННОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ (ГРУППА 1)**

На 2 этапе настоящего исследования проводили верификацию результатов предоперационной диагностики ППИ/реинфекции по результатам интраоперационного микробиологического исследования, анализ микробиологического пейзажа и показателей диагностической значимости предоперационных диагностических протоколов и интраоперационного альфа-дефензин экспресс-теста.

### **3.1. Подгруппа 1А (расширенный диагностический протокол)**

В связи с необходимостью инвазивной диагностической манипуляции (выполнения пункции тазобедренного сустава с последующей аспирацией синовиальной жидкости), всех пациентов 1А подгруппы, которых обследовали с использованием расширенного протокола диагностики ППИ, госпитализировали в ортопедическое отделение для выполнения пункции тазобедренного сустава с последующей аспирацией синовиальной жидкости для проведения микробиологического и цитологического исследования синовиальной жидкости, а также забора крови для выполнения анализов с определением сывороточных биомаркеров инфекции (СОЭ, СРБ, лейкоциты, ИЛ-6, фибриноген, D-димер).

Подгруппа 1А представлена 106 пациентами. Сывороточные биомаркеры были взяты у всех 106 (100,0%) пациентов.

Получить жидкость при выполнении предоперационной диагностической аспирации для выполнения микробиологического и цитологического исследований удалось у 81 пациента (76,4%). Важно отметить, что в 25 (23,6%) случаях аспирировать синовиальную жидкость при выполнении предоперационной пункции тазобедренного сустава для выполнения микробиологического и цитологического исследований не удалось («сухой сустав») (рисунок 3.1).

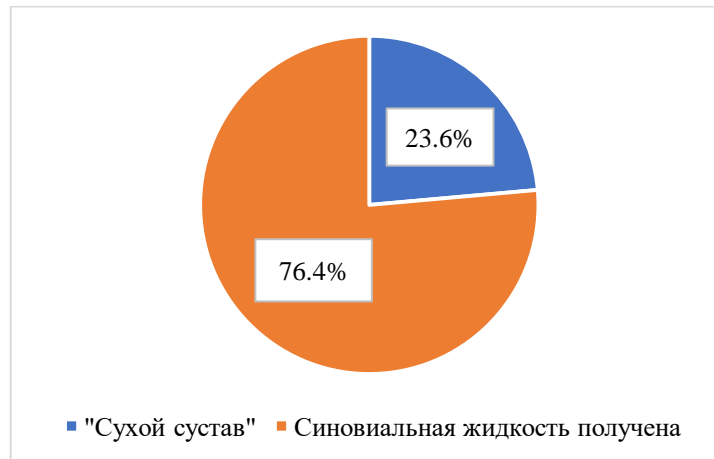


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов по наличию синовиальной жидкости при предоперационно выполняемой пункции тазобедренного сустава у пациентов 1А подгруппы (авторский рисунок)

Пациентов с «сухим суставом» повторно госпитализировали для выполнения предоперационной аспирации синовиальной жидкости не ранее чем через 30 дней с момента предыдущей госпитализации (для проведения диагностической пункции). При повторной предоперационной диагностической аспирации синовиальной жидкости удалось получить скудное количество синовиальной жидкости, достаточное для проведения микробиологического исследования в 6 (24,0%) случаях.

В 2 (33,3%) из 6 повторно выполненных предоперационных аспираций, в которых удалось получить синовиальную жидкость для выполнения микробиологического исследования выявлен рост микрофлоры (рисунок 3.2).

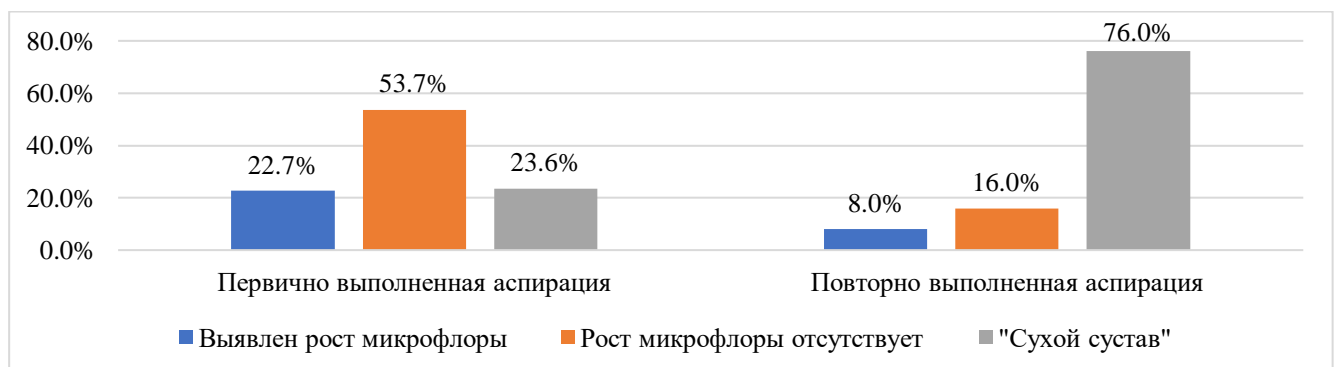


Рисунок 3.2 – Результат микробиологического исследования при первично и повторно выполненной предоперационной аспирации синовиальной жидкости у пациентов 1А подгруппы (авторский рисунок)

В остальных 19 (76,0%) случаях после проведения повторной пункции тазобедренного сустава среди пациентов 1А подгруппы синовиальную жидкость получить не удалось («сухой сустав»). Результаты сывороточных биомаркеров, входящих в состав расширенного диагностического протокола, являлись решающим фактором для принятия решения о дальнейшей тактике лечения этих пациентов.

Средние значения показателей сывороточных и синовиальных биомаркеров ППИ у пациентов 1А подгруппы представлены в таблице (таблица 3.1).

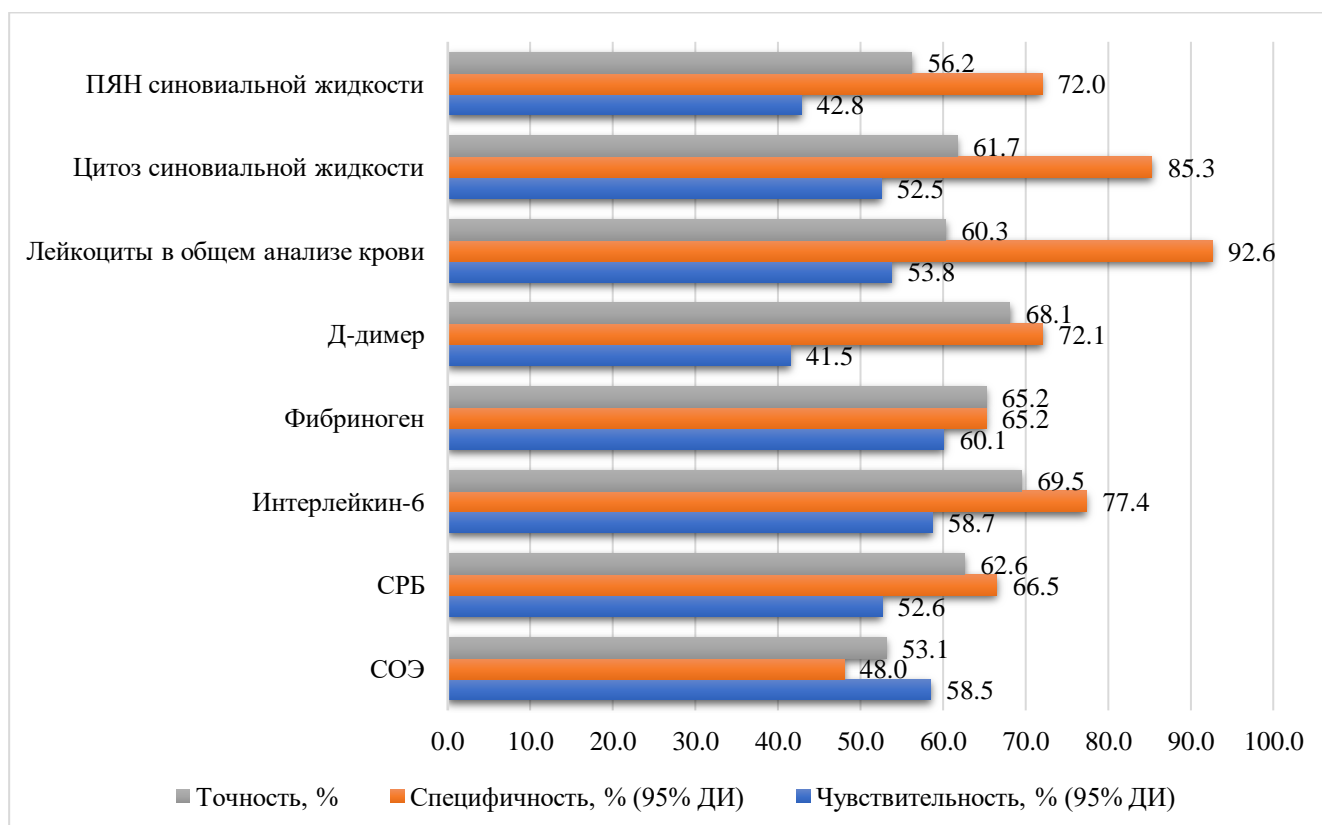
Таблица 3.1 – Средние показатели биомаркеров ППИ у пациентов 1А подгруппы

Маркер	Усредненный показатель	Единица измерения
СОЭ	28,1	Мм/ч
СРБ	7,0	Мг/л
Лейкоциты в общем анализе крови	7,4	10 <sup>9</sup> кл/л
Д-димер	658,5	Мкг/л
Фибриноген	4,4	Г/л
Интерлейкин-6	8,7	Пг/мл
Цитоз СЖ	2756,0	Клеток/мкл
ПЯН СЖ	52,7	%

Сокращения: ППИ – перипротезная инфекция; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СЖ – синовиальная жидкость; ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы

В приведенной выше таблице средние значения сывороточных и синовиальных биомаркеров ППИ среди пациентов 1А подгруппы соответствуют референсным значениям, позволяющими считать сустав асептическим.

Диагностические показатели используемых биомаркеров ППИ у пациентов 1А подгруппы представлены на диаграмме ниже (рисунок 3.3).



Сокращения: ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы; СЖ – синовиальная жидкость; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
 Рисунок 3.3 – Показатели диагностической точности биомаркеров ППИ (перипротезной инфекции) у пациентов с установленным эндопротезом (1А) подгруппа (авторский рисунок)

Наиболее высокий показатель чувствительности среди используемых биомаркеров у пациентов 1А подгруппы был продемонстрирован при определении таких маркеров как СОЭ, ИЛ-6 и определении фибриногена.

При оценке специфичности используемых маркеров, наибольшее значение было продемонстрировано при определении количества лейкоцитов в общем анализе крови, цитоза синовиальной жидкости и определении интерлейкина-6.

Наилучшие результаты диагностической точности среди пациентов 1А подгруппы отмечены при использовании следующих биомаркеров: СРБ, ИЛ-6, фибриноген, D-димер.

Показатели СОЭ, определение лейкоцитов в общем анализе крови, цитоз и определение ПЯН в синовиальной жидкости у пациентов 1А подгруппы продемонстрировали наихудшие показатели диагностической точности.

### 3.1.1. Результаты предоперационной диагностики

При проведении предоперационной диагностики ППИ с использованием расширенного предоперационного диагностического протокола у пациентов 1А (106 пациентов) подгруппы уже на предоперационном этапе нами выявлено 26 (24,5%) случаев ППИ, подтвержденных ростом микрофлоры и повышением провоспалительных биомаркеров. Пациентам с диагностированной ППИ выполняли первый этап 2 этапного РЭТС (рисунок 3.4).

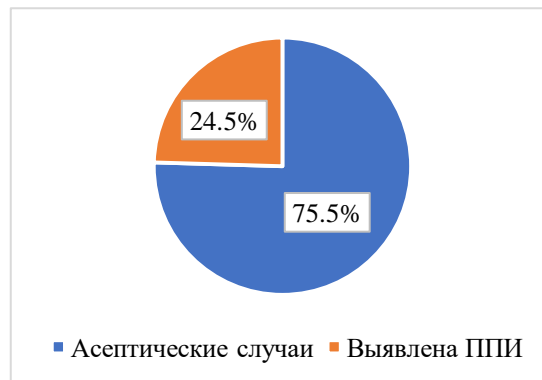


Рисунок 3.4 – Распределение пациентов по результатам расширенного предоперационного протокола у пациентов 1А подгруппы (авторский рисунок)

Диагностическая концепция относительно 80 (75,5%) пациентов принята как асептическое расшатывание компонентов эндопротеза, а наличие инфекционного процесса в области исследуемого тазобедренного сустава считается исключенным. Этим пациентам выполняли одноэтапное ревизионное эндопротезирование.

### 3.1.2. Результаты интраоперационной диагностики

Всем пациентам, поступавшим для выполнения ревизионного эндопротезирования в рамках интраоперационной диагностики ППИ выполняли интраоперационное микробиологическое исследование образцов перипротезных тканей (3-6 образцов), а также в рамках экспресс диагностики ППИ выполняли

интраоперационную аспирацию синовиальной жидкости с последующим выполнением альфа-дефензин экспресс-теста.

Распределение пациентов 1А подгруппы по результатам интраоперационного микробиологического исследования представлено на диаграмме (рисунок 3.5).



Рисунок 3.5 – Распределение пациентов 1А подгруппы по результатам интраоперационного микробиологического исследования (авторский рисунок)

Интраоперационно ППИ выявлена в 13,8% случаев (11 пациентов) среди пациентов 1А подгруппы.

Всем пациентам с выявленной ППИ по результатам интраоперационного микробиологического исследования назначали курс пролонгированной таргетной антибактериальной терапии (6-8 недель) с учётом чувствительности к антибактериальным препаратам согласно результатам микробиологических посевов.

### 3.1.3. Особенности выполнения расширенного диагностического протокола

При дальнейшем сопоставлении и анализе результатов интраоперационного микробиологического исследования при выполнении РЭТС и результатов сывороточных биомаркеров у 19 (23,7%) пациентов 1А подгруппы у которых при проведении предоперационной аспирации синовиальной жидкости последняя отсутствовала («сухой сустав»), было выявлено 2 (18,1%) случая диагностированной ППИ (по результатам интраоперационного

микробиологического исследования). У этих пациентов при проведении предоперационного расширенного обследования были незначительно повышены такие показатели как СРБ (13 мг/л, 12 мг/л), фибриноген (5,1 г/л, 5,2г/л) и показатель Интерлейкина-6 (12 пг/мл, 14 пг/мл). С учётом незначительного повышения референсных значений, а также не выходящих за пределы референсных границ остальных биомаркеров ППИ, пациенты были направлены на выполнение одноэтапного РЭТС, а ситуация трактовалась как «асептическое расшатывание» компонентов эндопротеза.

В остальных 9 (81,9%) из 11 случаев интраоперационно выявленной ППИ (при проведении повторного расширенного предоперационного диагностического протокола) при отсутствии роста микрофлоры по результатам предоперационного микробиологического исследования синовиальной жидкости было отмечено 4 (44,5%) случая незначительного повышения некоторых сывороточных биомаркеров. Эти случаи с учётом незначительного повышения показателей некоторых биомаркеров, а также двухкратно проведенной аспирации синовиальной жидкости с отсутствием роста микрофлоры признавались «асептическими» и были рекомендованы к выполнению РЭТС.

Было отмечено 5 (55,5%) случаев повышения некоторых сывороточных биомаркеров при отсутствии роста микрофлоры при первичном выполнении расширенного протокола. По результатам проведенного повторно расширенного обследования – рост микрофлоры отсутствовал, а сывороточные биомаркеры не выходили за границы референсных значений. В связи с чем эти пациенты были рекомендованы для выполнения РЭТС, а ситуация трактуется как «асептическое расшатывание».

#### **3.1.4. Альфа-дефензин экспресс-тест**

Из 80 пациентов 1А подгруппы – в 13 (16,3%) случаях отмечен «сухой сустав» (жидкость при аспирации отсутствовала) при интраоперационной аспирации синовиальной жидкости.

Интраоперационно аспират был получен у 67 (83,7%) пациентов 1А подгруппы.

Синовиальная жидкость, соответствующая инструкции альфа-дефензин экспресс-теста (визуально не загрязненная и в достаточном количестве), была получена в 60 (75,0%) случаев.

Исходя из макроскопических характеристик и объема полученной жидкости, в случае скудного пунктата, приоритет отдавали выполнению исключительно микробиологического исследования. В 3 (3,7%) случаях был получен аспират, содержащий большое количество попутной крови. В 2 (2,5%) случаях – жидкость имела интенсивный черный цвет – характерный для явлений металлоза. При интраоперационной аспирации у 2 (2,5%) пациентов удалось получить скудное количество чистой синовиальной жидкости в объеме до 3 мл. У этих пациентов приоритет был отдан выполнению микробиологического исследования.

Результаты интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста представлены на диаграммах (рисунки 3.6, 3.7).

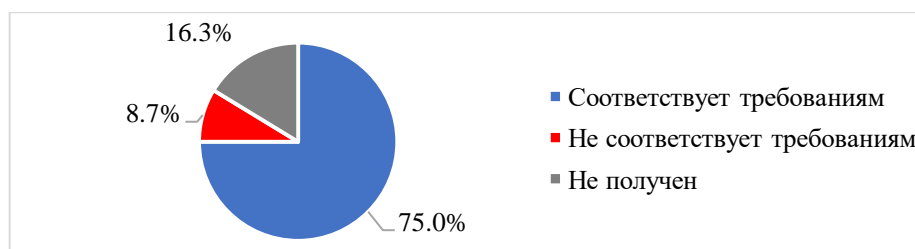
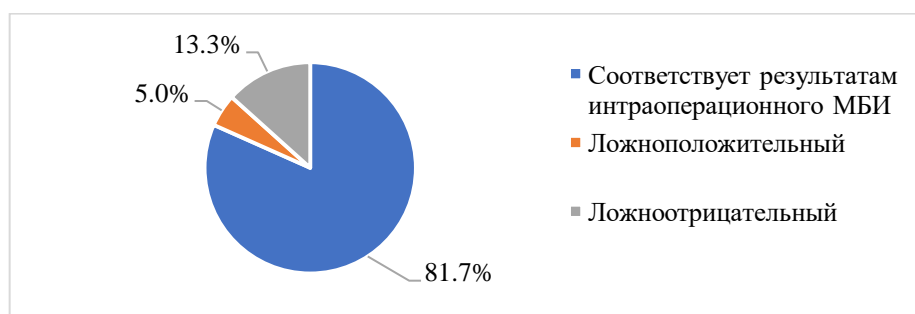


Рисунок 3.6 – Характеристика полученного интраоперационного аспирата у пациентов 1А подгруппы (авторский рисунок)



Сокращения: МБИ – микробиологическое исследование

Рисунок 3.7 – Результаты интраоперационной диагностики ППИ (перипротезной инфекции) с использованием альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов 1 А подгруппы (авторский рисунок)

При оценке эффективности интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста при выделении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста (60 пациентов), было получено 49 (81,7%) случаев достоверных результатов (при сопоставлении с результатами интраоперационного микробиологического исследования): 47 (96,0%) истинно отрицательных, 2 (4,0%) истинно положительных результатов.

Были также получены 8 (13,3%) случаев ложноотрицательных и 3 (5,0%) случая ложноположительных результатов.

При анализе случаев расходящихся результатов предоперационного обследования, результатов интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста в рамках дополнительной диагностики ППИ и результатов интраоперационного микробиологического исследования среди пациентов 1А подгруппы были получены следующие данные:

Один из 2 (50,0%) истинно положительных результатов интраоперационного использования альфа-дефензин экспресс-теста пришелся на пациента, которому расширенный диагностический протокол выполнялся повторно.

Во втором случае (50,0%) при предоперационной аспирации синовиальную жидкость получить не удалось по результатам повторно выполненного расширенного диагностического протокола. У данного пациента, некоторые сывороточные показатели биомаркеров были незначительно повышены, однако с учётом данных расширенного обследования и клинического осмотра – ППИ была исключена, а незначительное повышение некоторых биомаркеров учитывалось как дополнительный фактор риска.

В данном случае альфа дефензин экспресс-тест при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, позволил дополнительно в 2 (3,3%) случаях интраоперационно выявить ППИ среди пациентов 1А подгруппы.

### 3.1.5. Микробиологический пейзаж

По результатам интраоперационного микробиологического исследования у пациентов 1А подгруппы после выполнения одноэтапного РЭТС было выявлено 11 (13,8%) случаев ППИ.

В рамках микробиологического пейзажа верифицировано 8 изолированных штаммов микроорганизмов, среди которых превалирует грамположительная микрофлора (62,5%) – *S. capitis* (12,5%), *B. cereus* (12,5%), MRSE (25,0%), MSSE (12,5%); грамотрицательная микрофлора (25,0%) – *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, а также выявлена грибковая инфекция (12,5%).

По результатам интраоперационного микробиологического исследования было выявлено 3 случая роста микробных ассоциации, представленных в 100% грамположительными микроорганизмами: *S. pettenkoferi* + MSSE; *S. hominis* + *B. subtilis*; *S. haemolyticus* + *P. acnes*.

### 3.1.6. Осложнения и функциональные результаты лечения

При наблюдении в течение 24 месяцев с момента выполненного одноэтапного ревизионного эндопротезирования у пациентов 1А подгруппы было выявлено 14 (17,5%) случаев различных осложнений: острая ППИ потребовавшая санации – 4 (5,0%), случаи септического расшатывания компонентов эндопротеза (подтвержденные диагностической аспирацией с микробиологическим исследованием) – 6 (7,5%), нестабильность компонентов эндопротеза (вывихи) – 1 (1,3%), асептическое расшатывание компонентов эндопротеза (подтвержденное диагностической аспирацией с микробиологическим исследованием) – 3 (3,8%).

Стоит отметить, что случаи острой ППИ и пациенты с диагностированным септическим расшатыванием компонентов эндопротеза в подавляющем большинстве были диагностированы у пациентов с выявленным ростом микрофлоры в результатах интраоперационного микробиологического

исследования при выполнении одноэтапного РЭТС (90,9% - 10 случаев инфекционных осложнений из 11 выявленных ППИ интраоперационно).

Были также проанализированы и сравнены функциональные результаты лечения пациентов с интраоперационно выявленной ППИ и тех пациентов, у кого по результатам интраоперационного микробиологического исследования перипротезных тканей роста микрофлоры не обнаружено.

Усредненные результаты до- и послеоперационных шкал Harris Hip Score, WOMAC и ВАШ на сроке наблюдения 24 месяца с момента операции представлены на диаграммах (рисунки 3.8, 3.9, 3.10).

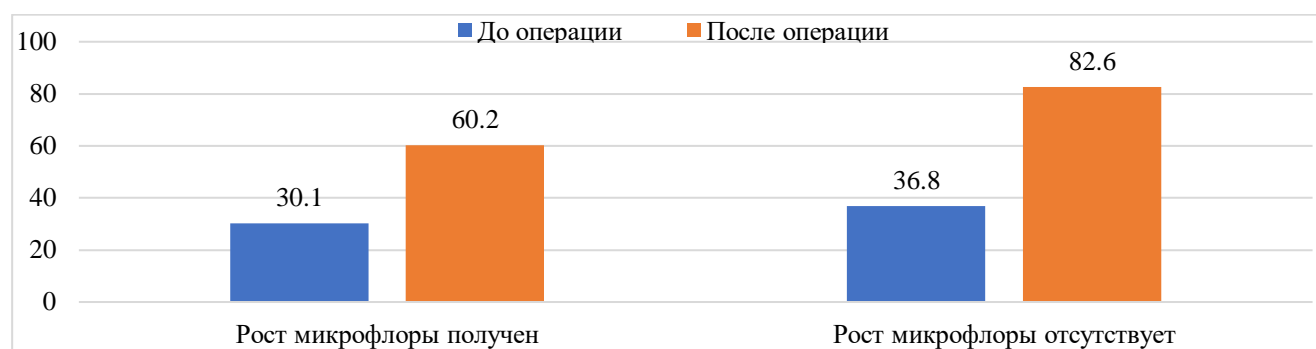


Рисунок 3.8 – Средние показатели шкалы HHS (в баллах) у пациентов подгруппы 1А после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

Средний балл по шкале Harris Hip Score после выполнения РЭТС у пациентов с интраоперационно диагностированной ППИ составил 60,2 балла, что соответствует неудовлетворительному оценочному диапазону, в то время как среди пациентов, у которых не выявлено роста микрофлоры после выполнения РЭТС показатель шкалы Harris Hip Score соответствовал «хорошему» результату, продемонстрировав 82,6 балла. Различия в полученных показателях оказались на уровне значимости ( $p < 0,05$ ).

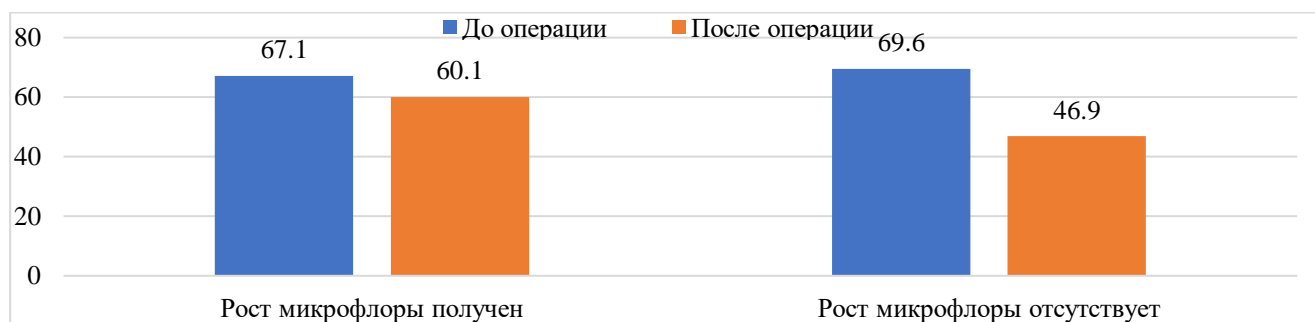


Рисунок 3.9 – Средние показатели шкалы WOMAC у пациентов 1А подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

При анализе результатов опроса пациентов по шкале WOMAC, также отмечено статистически значимое различие показателей в послеоперационном периоде у пациентов с интраоперационно выявленной ППИ – среднее значение составило 60,1 против 46,9 баллов у пациентов без выявленного роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования ( $p < 0,05$ ).

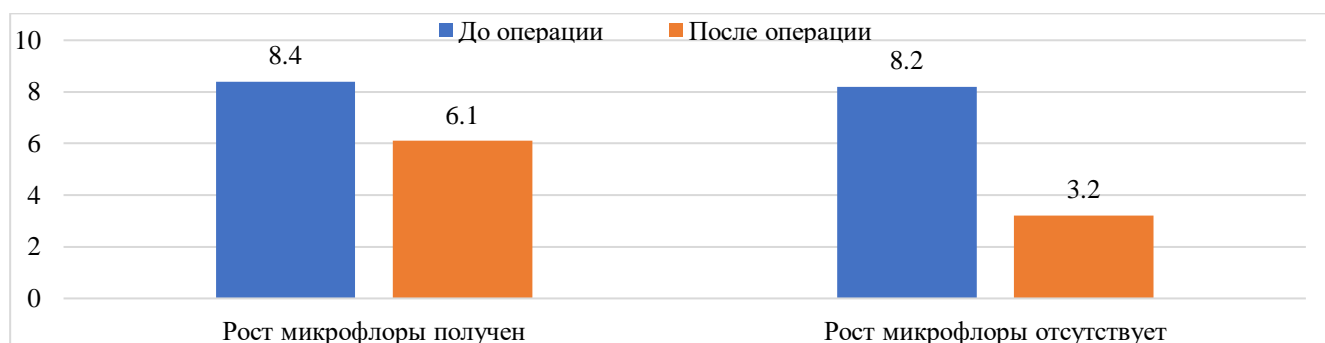


Рисунок 3.10 – Средние показатели шкалы ВАШ у пациентов 1А подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

В соответствии с визуально-аналоговой шкалой боли (ВАШ), интенсивность болевого синдрома была более выражена у пациентов с интраоперационно выявленной ППИ (6,1 балла), нежели у пациентов с отсутствием роста микрофлоры (3,2 балла) ( $p < 0,05$ ).

Необходимость пролонгированной антибактериальной терапии, длительного стационарного лечения, потенциальных ревизионных/санирующих операций и

связанные с наличием инфекции в области сустава функциональные нарушения и болевой синдром находят отражение в показателях используемых шкал.

### 3.1.7 Клинический пример

Пациент С.О.Р. 68 лет.

По поводу посттравматического коксартроза выполнялось тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Послеоперационный период гладкий. Проведен полный курс медицинской реабилитации.

Однако, через 12 месяцев от момента операции отметила появление и прогрессирование болевого синдрома, нарушение опороспособности левой ноги, боли в паховой области, усиливающиеся при осевой нагрузке.

Пациент направлен в ММНКЦ им. С.П. Боткина. Рекомендовано дообследование.

На рентгенограммах – отмечены признаки костной резорбции на границе имплант-кость в области компонентов эндопротеза (рисунок 3.11).

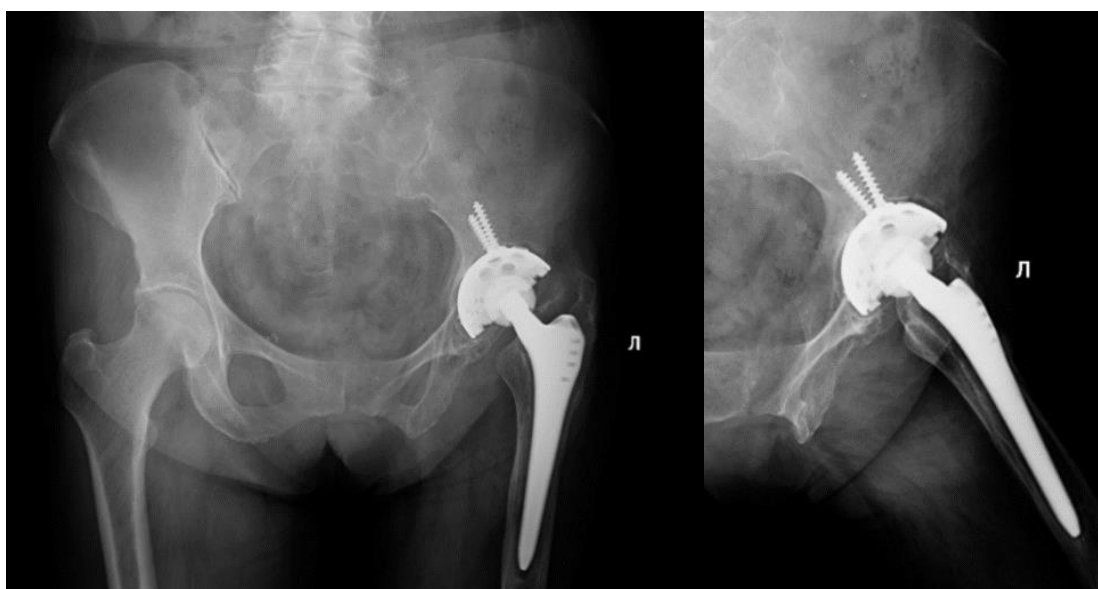


Рисунок 3.11 – Рентгенограммы таза с признаками расшатывания компонентов эндопротеза левого тазобедренного сустава (авторский рисунок)

Пациент направлен на выполнение расширенного диагностического обследования с выполнением диагностической аспирации.

### 3.1.7.1. Расширенное обследование №1

Результат микробиологического исследования: скудный рост *S. epidermidis*

Анализ синовиальной жидкости: получено скудное количество синовиальной жидкости.

Результаты сывороточных биомаркеров представлены в таблице (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Результаты сывороточных биомаркеров при выполнении расширенного обследования первично

СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ кл/л)	D-димер (нг/мл)	Фибриноген (г/л)	ИЛ-6 (пг/мл)
35	12	8	2598	4,3	8

Невозможность выполнения цитологического исследования ввиду получения скудного пунктата, при скудном росте неспецифической микрофлоры при повышении показателей таких маркеров, как СОЭ и ИЛ-6, не позволило окончательно исключить ПШИ. Полученные результаты интерпретированы как «сомнительные». Принято решение о выполнении повторного расширенного обследования.

### 3.1.7.2. Расширенное обследование №2

Результат микробиологического исследования: Роста микрофлоры не обнаружено.

Анализ синовиальной жидкости: получено 3 мл синовиальной жидкости

Результаты сывороточных биомаркеров представлены ниже (таблицы 3.3, 3.4).

Таблица 3.3 – Результаты сывороточных биомаркеров при выполнении расширенного обследования повторно

СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ кл/л)	D-димер (нг/мл)	Фибриноген (г/л)	ИЛ-6 (пг/мл)
36	10	6.2	3246	4,2	9

Таблица 3.4 – Результаты синовиальных биомаркеров при выполнении расширенного обследования повторно

Цитоз (кл)	860
ПЯН (%)	11,4

С учётом результатов, полученных при двукратном выполнении расширенного обследования с выполнением пункции тазобедренного сустава, и, несмотря на повышение некоторых биомаркеров, было принято решение о выполнении одноэтапного ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава, а ситуацию трактовать как асептическое расшатывание компонентов (рисунок 3.12).

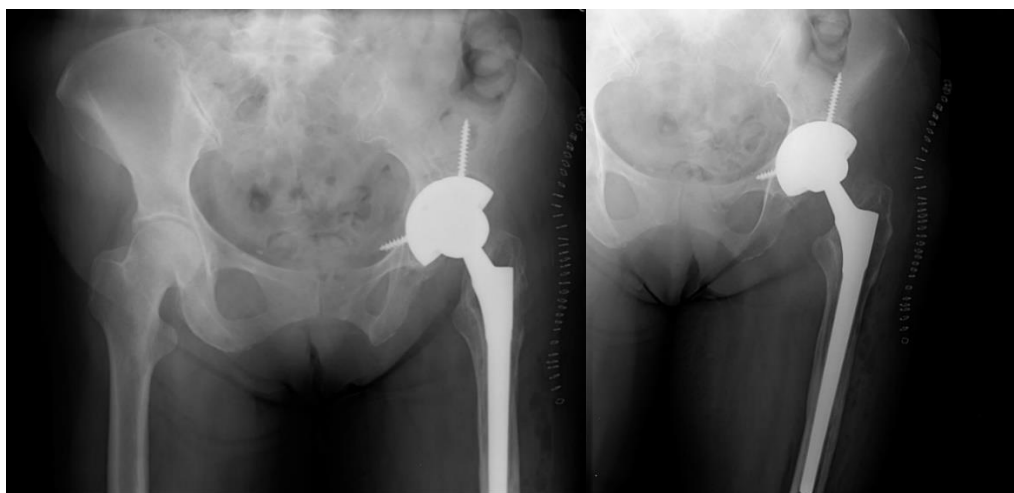


Рисунок 3.12 – Рентгенограммы таза после выполнения одноэтапного РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава); на следующий день после операции) (авторский рисунок)

Альфа-дефензин экспресс-тест, выполненный интраоперационно: «отрицательный». Роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования выявлено не было. Послеоперационный период гладкий. Пациент выписан на амбулаторное лечение, продолжает

амбулаторнок наблюдение. Качеством жизни после выполнения ревизионной операции доволен (рисунок 3.13).

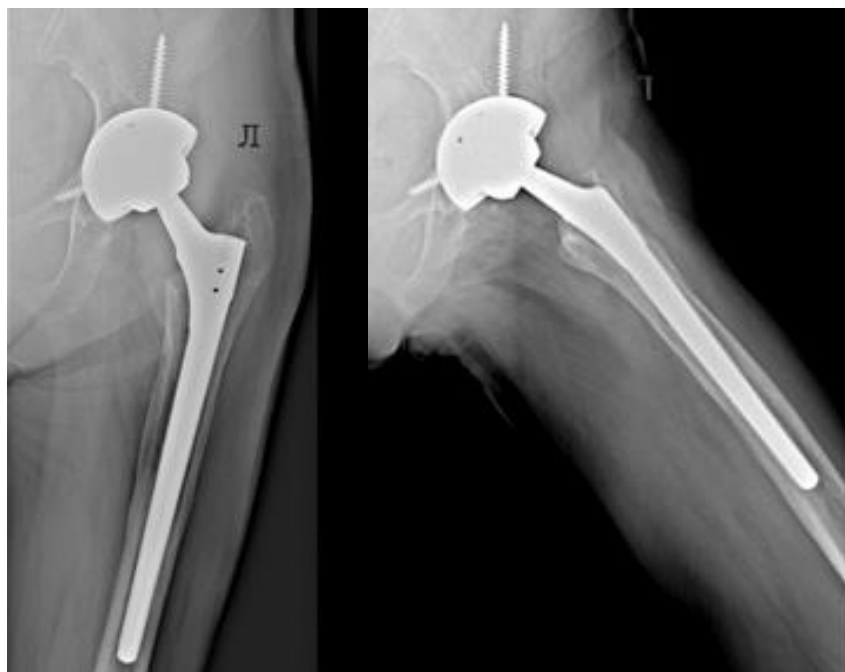


Рисунок 3.13 – Рентгенограммы таза после выполнения одноэтапного РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава); на сроке 24 месяца с момента операции (авторский рисунок)

Стоит отметить, что на контрольном осмотре через 24 месяца с момента операции пациент описывает состояние прооперированного сустава как хорошее. Данный факт подтверждается показателями шкал ННS (85 баллов), по шкале WOMAC (42 балла), по шкале ВАШ (3 балла).

Во время ожидания ревизионного эндопротезирования, показатель по шкале ННS составил 65 баллов, по шкале WOMAC – 60 баллов, по шкале ВАШ – 7 баллов. Пациент субъективно отмечал «плохие» функциональные результаты и значительный болевой синдром.

### 3.1.8. Резюме

Одним из негативных аспектов выполнения аспирации синовиальной жидкости тазобедренного сустава является «сухой сустав». По данным различных

авторов – вероятность отсутствия синовиальной жидкости в полости тазобедренного сустава может достигать 49%, что является весьма существенным ограничением этого диагностического инструмента [92, 115, 165, 101].

В нашем примере, именно благодаря повторному выполнению расширенного обследования, удалось получить количество синовиальной жидкости, достаточное для выполнения цитологического анализа. В свою очередь, повышение некоторых сывороточных маркеров может наблюдаться как при септической расшатывании компонентов эндопротеза, так и при наличии у пациентов некоторых сопутствующих заболеваний.

Куковенко Г.А. с соавторами в своем исследовании также отмечает, что повторное выполнение аспирации тазобедренного сустава с последующим микробиологическим исследованием пунктата в рамках обследования пациента перед выполнением ревизионного эндопротезирования позволяет сократить интраоперационное выявление ППИ [5].

### **3.2. Подгруппа 1Б (скрининговый протокол)**

Пациенты 1Б подгруппы поступали на выполнение одноэтапного ревизионного эндопротезирования исходя из результатов сывороточных показателей СОЭ, СРБ, количества лейкоцитов в общем анализе крови.

Сывороточные показатели, ретроспективно определяемые у пациентов этих подгрупп, могли быть выполнены амбулаторно, в связи с чем нагрузка на стационарное звено медицинской помощи значительно снижалась (ввиду отсутствия необходимости госпитализации для проведения необходимого дообследования).

Выполнение вышеуказанных анализов является распространённым методом скрининга инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, которые возможно определить на амбулаторном этапе медицинской помощи при подозрении на развитие инфекционных осложнений.

Пациенты, у которых вышеуказанные лабораторные показатели соответствовали референсным значениям нормы, направлялись на выполнение ревизионного эндопротезирования.

В общей сложности 1Б подгруппа была представлена 76 (100,0%) пациентами.

При проведении предоперационной диагностики ППИ у пациентов 1Б подгруппы на предоперационном этапе было выявлено 6 (7,9%) случаев открытия свищевого хода в области тазобедренного сустава. Таким образом, диагностировали ППИ и этих пациентов направили на выполнение первого этапа двухэтапного РЭТС.

Остальные 70 пациентов (92,1%) поступали для выполнения РЭТС, исходя из результатов сывороточных биомаркеров, результаты которых не превышали референсные значения.

Усредненные показатели СОЭ, СРБ и лейкоцитов в общем анализе крови для пациентов 1Б подгруппы составили: 27,5 [3;29] мм/ч; 8,7 [0,7;9,6] мг/л; 7,9 [2,4;8,7]  $\times 10^9$  кл/л соответственно.

На диаграмме ниже представлены данные диагностической точности сывороточных биомаркеров СОЭ, СРБ и показателя лейкоцитов у пациентов 1Б подгруппы (рисунок 3.14).

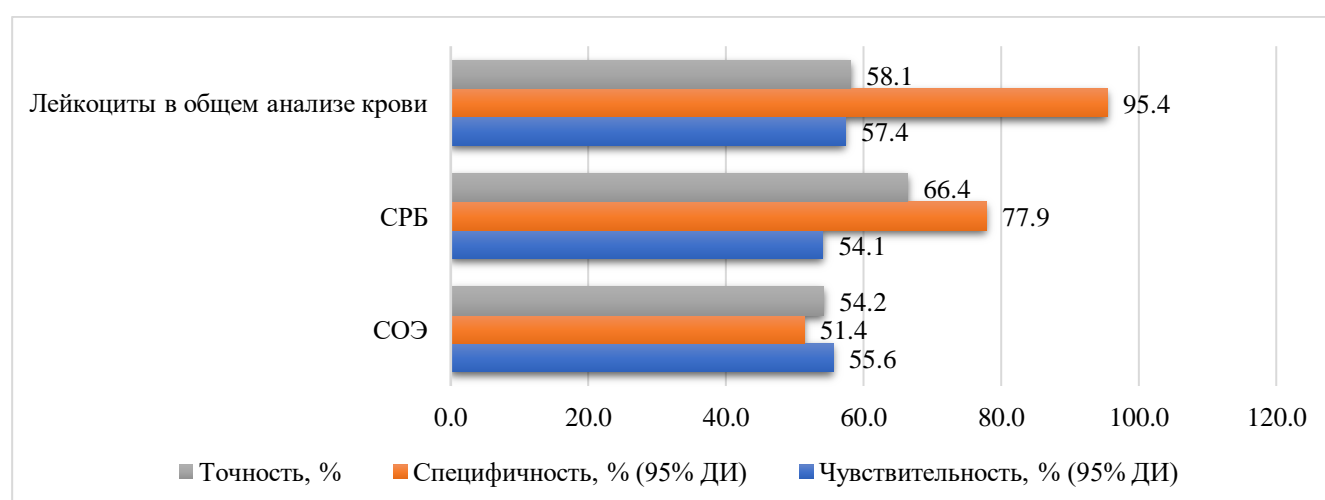


Рисунок 3.14 – Показатели диагностической точности биомаркеров ППИ (перипротезная инфекция) у пациентов с установленным эндопротезом (1Б) подгруппа (авторский рисунок)

Наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности среди используемых биомаркеров были продемонстрированы при определении количества лейкоцитов в общем анализе крови. Наилучший результаты диагностической точности отмечен при использовании СРБ. Показатель СОЭ продемонстрировал наихудший показатель диагностической точности.

### **3.2.1. Результаты предоперационной диагностики**

Исходя из ретроспективных данных показателей сывороточных биомаркеров ППИ у 70 пациентов 1Б подгруппы – всем 70 (100,0%) пациентам рекомендовали выполнение одноэтапного ревизионного эндопротезирования, трактуя ситуацию как асептическое расшатывание компонентов эндопротеза.

### **3.2.2. Результаты интраоперационной диагностики**

Всем пациентам, поступавшим для выполнения ревизионного эндопротезирования в рамках интраоперационной диагностики ППИ выполнялось интраоперационное микробиологическое исследование образцов перипротезных тканей (3-6 образцов), а также в рамках экспресс диагностики ППИ выполнялась интраоперационная аспирация синовиальной жидкости с последующим выполнением альфа-дефензин экспресс-теста.

По результатам интраоперационного микробиологического исследования образцов перипротезных тканей и синовиальной жидкости пациентов 1Б подгруппы было выявлено 27 (38,5%) случаев ППИ.

Распределение пациентов 1Б подгруппы по результатам интраоперационного микробиологического исследования представлены на диаграмме (рисунок 3.15).

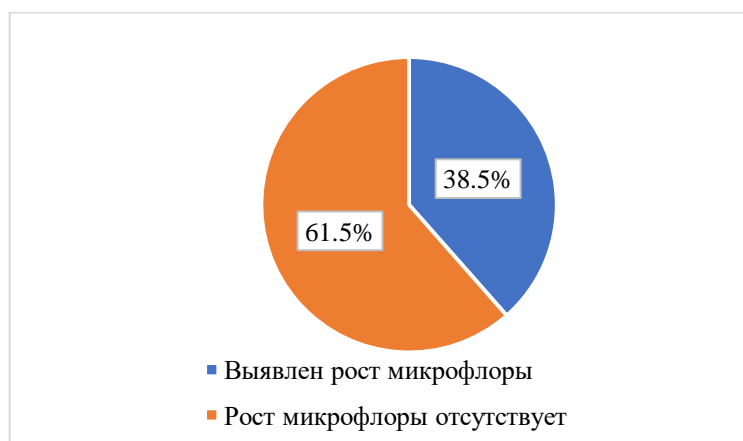


Рисунок 3.15 – Распределение пациентов 1Б подгруппы по результатам интраоперационного микробиологического исследования (авторский рисунок)

Всем пациентам с выявленной инфекцией по результатам интраоперационного микробиологического исследования назначался курс пролонгированной таргетной антибактериальной терапии (6-8 недель) с учётом чувствительности к антибактериальным препаратам согласно результатам интраоперационных посевов.

### 3.2.3. Альфа-дефензин экспресс-тест

Из 70 пациентов 1Б подгруппы – в 8 случаях (11,4%) аспират не удалось получить («сухой сустав»).

Синовиальная жидкость среди пациентов 1Б подгруппы была получена в 62 (88,6%) случаях.

В 7 (10,0%) случаях было аспирировано достаточное количество синовиальной жидкости, однако макроскопически отмечалось большое количество попутной крови (геморрагического компонента) или продуктов дебриса. В 3 (4,3%) случаях получено скудное количество синовиальной жидкости в объеме до 3 мл (приоритет был отдан выполнению микробиологического исследования).

Альфа-дефензин экспресс-тест в подгруппе пациентов 1Б был выполнен в 52 (74,3%) случаях.

Результат интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста представлена на диаграммах (рисунки 3.16, 3.17).

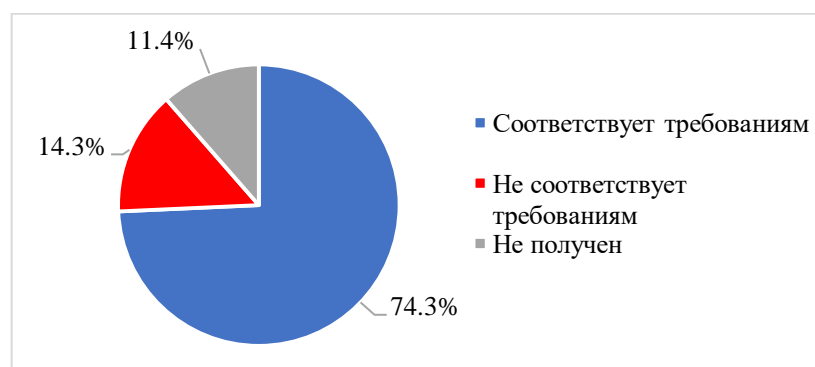


Рисунок 3.16 – Характеристика полученного интраоперационного аспирата у пациентов 1Б подгруппы (авторский рисунок)



Сокращения: МБИ – микробиологическое исследование

Рисунок 3.17 – Результаты интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов 1Б подгруппы (авторский рисунок)

Показатель диагностической точности интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста среди пациентов 1Б подгруппы при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста (52 пациента), составил 76,9%.

Получено 40 (100%) случаев истинных результатов в соответствии с интраоперационным микробиологическим исследованием: 32 (80,0%) истинно отрицательных, 8 (20,0%) истинно положительных результатов.

Получены 10 (19,2%) случаев ложноотрицательных и 2 (3,8%) ложноположительных результата.

### **3.2.4. Микробиологический пейзаж**

По результатам интраоперационного микробиологического исследования у пациентов 1Б подгруппы после выполнения одноэтапного РЭТС было выявлено 27 (38,5%) случаев перипротезной инфекции.

В рамках микробиологического пейзажа верифицировано 12 изолированных штаммов микроорганизмов. Доминирующая микрофлора представлена грамположительными микроорганизмами (91,6%) – MRSE – 3 случая (27,2%), MRSA – 2 случая (18,2%), MSSE (9,1%), MSSA (9,1%), *S. hominis* (9,1%) и другие виды (27,3%); Грамотрицательная микрофлора (8,4%) представлена *E. coli*.

В результатах интраоперационного микробиологического исследования было отмечено 15 случаев роста микробных ассоциации. Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы в составе микробных ассоциаций представлены грамположительными бактериями (82,8%) (*S. hominis*, MSSE, MRSE, *S. warneri* и другими). Присутствовали также представители грамотрицательной микрофлоры (17,2%) – *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*.

### **3.2.5. Осложнения и функциональные результаты лечения**

При наблюдении в течение 24 месяцев с момента выполненного одноэтапного ревизионного эндопротезирования у пациентов 1Б подгруппы было выявлено 26 (37,1%) случаев различных осложнений: острая ППИ, потребовавшая санации – 8 (11,4%), случаи септического расшатывания компонентов эндопротеза (подтвержденные диагностической аспирацией с микробиологическим исследованием) – 12 (17,1%), нестабильность компонентов эндопротеза (вывихи) – 2 (2,8%), асептическое расшатывание компонентов эндопротеза (подтвержденное диагностической аспирацией с микробиологическим исследованием) – 4 (5,7%).

Стоит отметить, что случаи острой ППИ и пациенты с диагностированным септическим расшатыванием компонентов эндопротеза в подавляющем большинстве были диагностированы у пациентов с выявленным ростом микрофлоры в результатах интраоперационного микробиологического исследования при выполнении одноэтапного РЭТС (74,0% – 20 случаев инфекционных осложнений из 27 выявленных ППИ интраоперационно).

Были также проанализированы и сравнены функциональные результаты лечения пациентов с интраоперационно выявленной ППИ и тех пациентов, у кого по результатам интраоперационного микробиологического исследования перипротезных тканей роста микрофлоры не обнаружено.

Усредненные результаты до- и послеоперационных шкал Harris Hip Score, WOMAC и ВАШ на сроке наблюдения 24 месяца с момента операции представлены на диаграммах (рисунки 3.18, 3.19, 3.20).

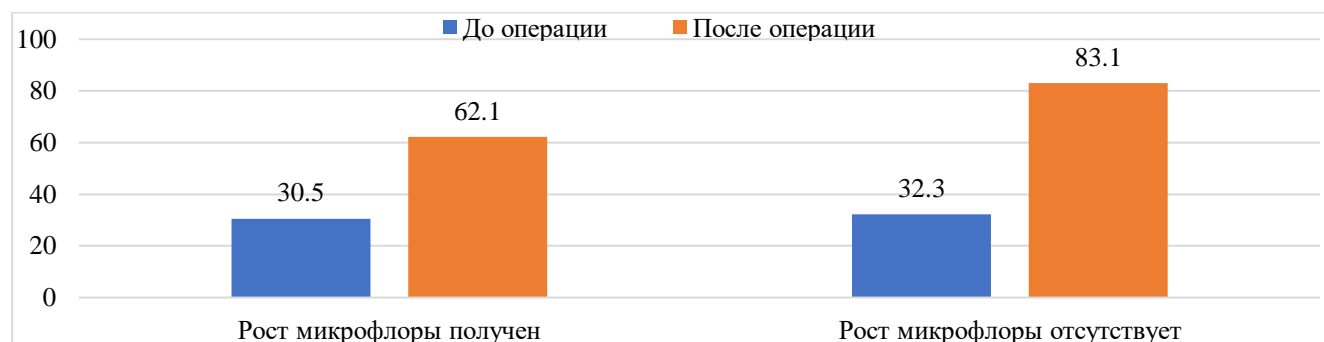


Рисунок 3.18 – Средние показатели шкалы HNS у пациентов 1Б подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

У пациентов с интраоперационно диагностированной ППИ показатель шкалы Harris Hip Score составил 62,1 балла. В данном случае актуально говорить о показателе, соответствующему неудовлетворительному оценочному диапазону, а различие в полученных показателях шкалы Harris Hip Score между пациентами с диагностированной ППИ и отсутствием роста микрофлоры считать статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов, у которых по результатам интраоперационного микробиологического исследования после выполнения РЭТС роста микрофлоры

выявлено не было, показатель шкалы Harris Hip Score находился в пределах хорошего оценочного диапазона с показателем 83,1 балла.

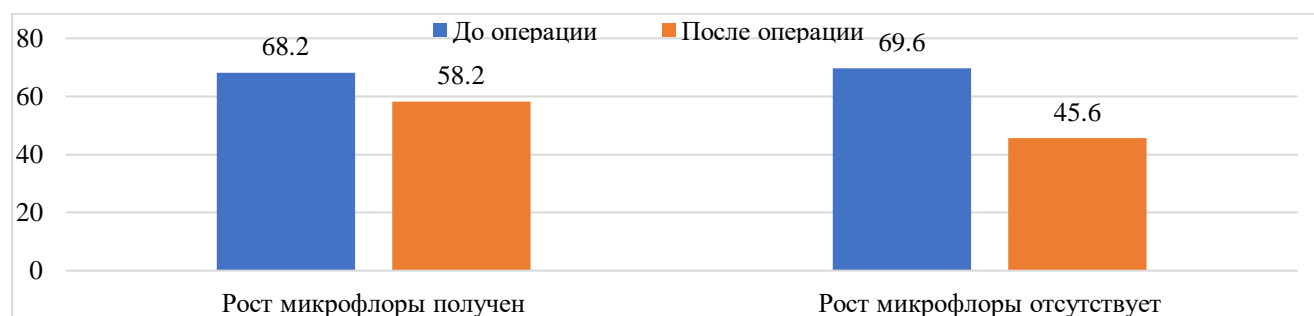


Рисунок 3.19 – Средние показатели шкалы WOMAC у пациентов 1Б подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

При анализе результатов опроса пациентов по шкале WOMAC, отмечено статистически значимое различие показателей в послеоперационном периоде у пациентов с интраоперационно выявленной ППИ – среднее значение составило 58,2 против 45,6 баллов у пациентов без выявленного роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования.

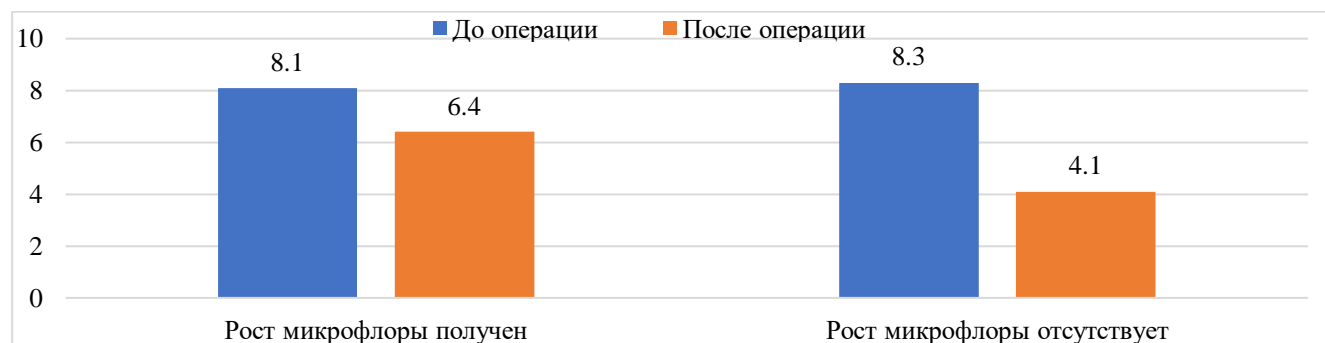


Рисунок 3.20 – Средние показатели шкалы ВАШ у пациентов 1Б подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

В соответствии с визуально-аналоговой шкалой боли (ВАШ), интенсивность болевого синдрома была более выражена у пациентов с интраоперационно выявленной ППИ (6,4 балла), чем у пациентов с отсутствием роста микрофлоры (4,1 балла) ( $p < 0,05$ ).

Необходимость пролонгированной антибактериальной терапии, длительного стационарного лечения, потенциальных ревизионных/санирующих операций и связанные с наличием инфекции в области сустава функциональные нарушения и болевой синдром находят отражение в показателях используемых шкал.

### 3.2.6. Клинический пример

Пациент К.С.Н. 56 лет.

Пациенту по поводу левостороннего посттравматического коксартроза выполнено оперативное лечение в объеме: тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Послеоперационный период без осложнений.

Через год с момента операции отметил появление болей в левом тазобедренном суставе, усиливающихся при осевой нагрузке, ощущение «нестабильности» в суставе. Со временем болевой синдром прогрессировал, появилось ограничение движения нарушение опороспособности левой ноги. Длительное консервативное лечение без эффекта.

На рентгенограммах обращают на себя внимание расшатывание и миграция компонентов эндопротеза левого тазобедренного сустава (рисунок 3.21).

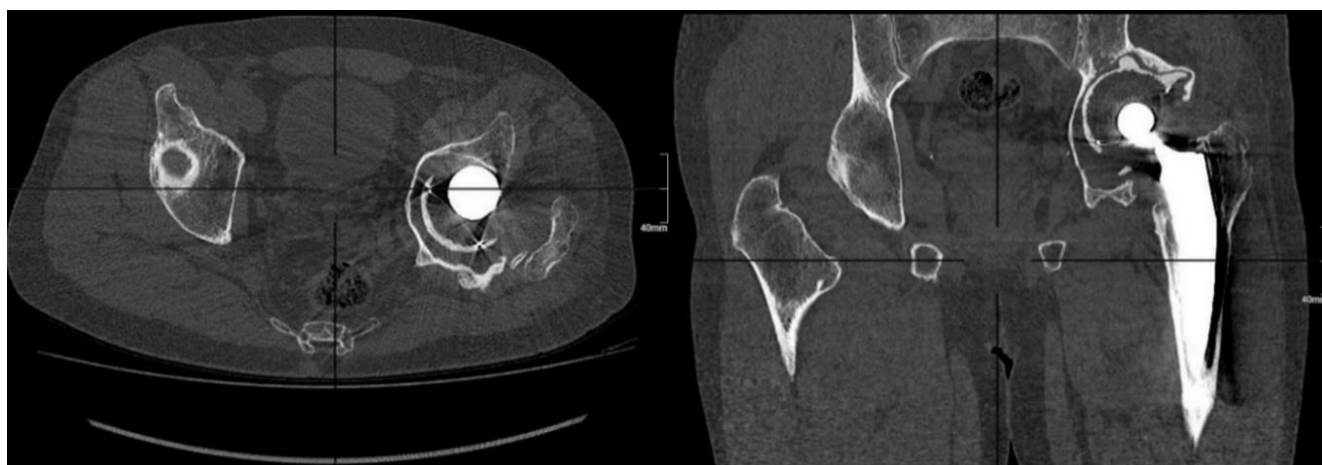


Рисунок 3.21 – КТ-картина расшатывания и миграции компонентов эндопротеза (при обращении) (авторский рисунок)

В рамках скрининга на предмет перипротезной инфекции пациенту выполнен забор анализов крови (общий анализ крови, СОЭ, СРБ). Результаты выполненного скрининга представлены ниже (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Результаты сывороточных маркеров

СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ кл/л)
25	7	6,4

По результатам обследования - ППИ была исключена. Клинических признаков инфекционного процесса в области левого тазобедренного сустава также не обнаружено. Ситуация трактуется как асептическое расшатывание компонентов эндопротеза. Пациент направлен на выполнение РЭТС (рисунок 3.22).

Выполнено ревизионное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В результатах интраоперационного микробиологического исследования: рост микрофлоры не выявлен.

Альфа-дефензин экспресс-тест – «положительный».

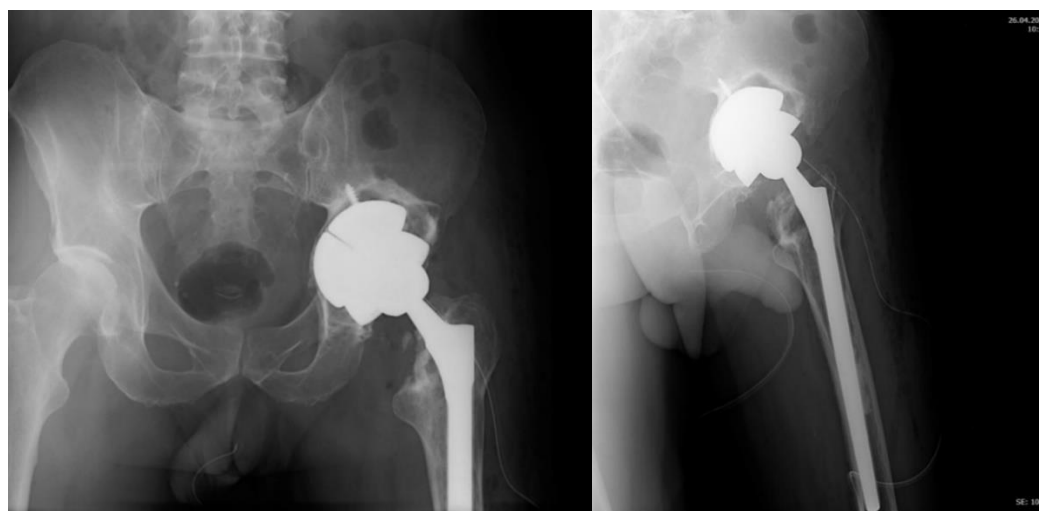


Рисунок 3.22 – Рентгенограммы после ревизионного эндопротезирования (на следующий день после операции) (авторский рисунок)

Пациенту в связи с «положительным» результатом альфа-дефензин экспресс-теста назначен курс эмпирической пролонгированной двухкомпонентной антибактериальной терапии широкого спектра действия: Левофлоксацин 500мг х

2р/д внутрь, Амоксиклав 875+125 мг х 3 р/д внутрь на 6 недель. Послеоперационный период гладкий. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, швы сняты в обычные сроки. Наблюдался амбулаторно.

Через год отметил появление и нарастание болей, усиливающихся при осевой нагрузке в области верхней трети бедра. Рентгенологические обследован. Отмечается «проседание» бедренного компонента эндопротеза с явлениями остеолита на границе имплант-кость в области проксимального отдела бедренной кости. Диагностировано расшатывание бедренного компонента эндопротеза левого тазобедренного сустава (рисунок 3.23).

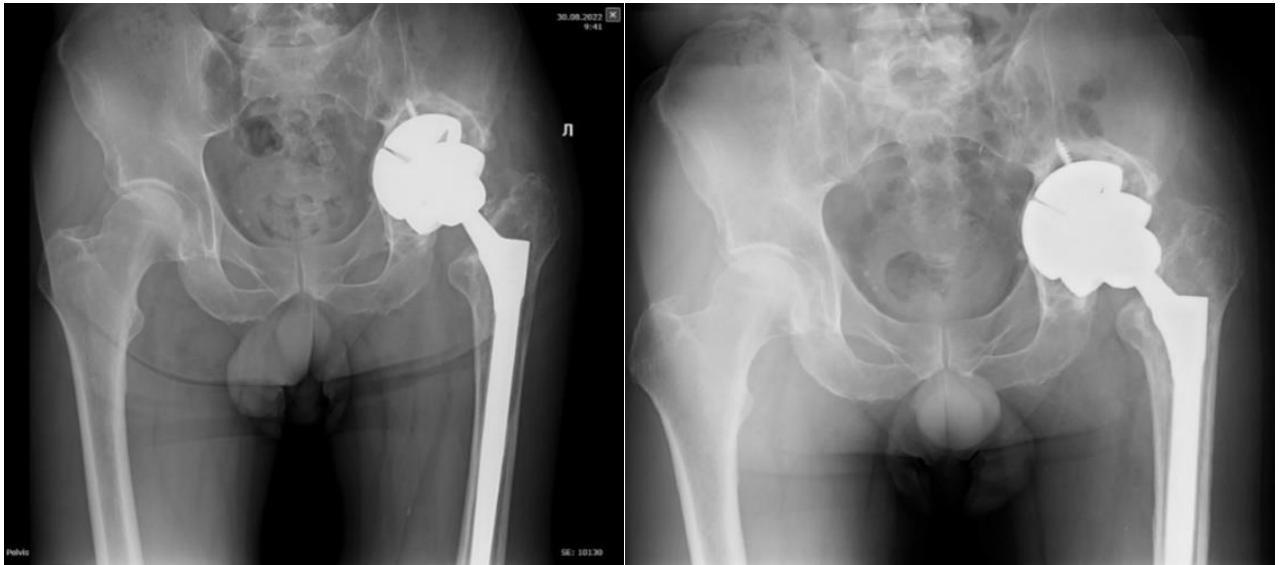


Рисунок 3.23 – Рентгенограммы пациента с расшатыванием бедренного компонента эндопротеза (на сроке 12 месяцев с момента операции) (авторский рисунок)

Направлен на дообследование. Пациенту, в рамках скрининга ППИ выполнены анализы крови с определением количества лейкоцитов в общем анализе крови ( $9,1 \times 10^9$  кл/л), СОЭ (29 мм/ч), СРБ (8,5 мг/л). По результатам дообследования ППИ исключена.

Находясь на ожидании ревизионного эндопротезирования, показатель по шкале ННS составил 61 балл, по шкале WOMAC – 75 баллов, по шкале ВАШ – 8 баллов. Пациент субъективно говорил о «плохих» функциональных результатах и выраженном болевом синдроме.

Пациент направлен на выполнение ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава: замену бедренного компонента эндопротеза (рисунок 3.24).

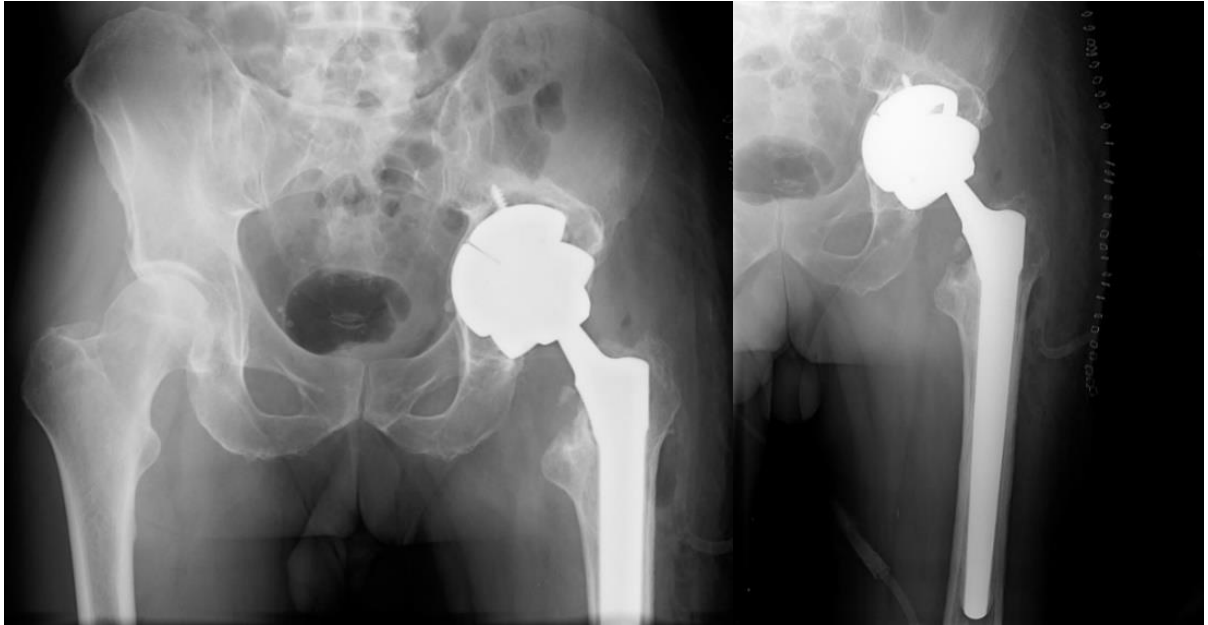


Рисунок 3.24 – Рентгенограммы после ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава: замены бедренного компонента (на следующий день после операции) (авторский рисунок)

В интраоперационных посевах выявлен рост *S. warneri*, *V. cereus*. Альфа-дефензин тест: «положительный». Назначен курс антибактериальной терапии согласно результатам интраоперационного микробиологического исследования: Моксифлоксацин 400 мг х 1р/д – 8 недель. Послеоперационная рана зажила первично без признаков воспаления. В настоящий момент пациент ходит с полной нагрузкой на оперированную ногу. На контрольных рентгенограммах через 24 месяца с момента операции отмечается остеоинтеграция компонентов эндопротеза. Рентгенологических признаков расшатывания компонентов эндопротеза не наблюдается (рисунок 3.25). Пациент наблюдается амбулаторно в динамике.



Рисунок 3.25 – Рентгенограммы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) в динамике (через 24 месяца с момента операции) (авторский рисунок)

Стоит добавить, на контрольном осмотре через 24 месяца с момента операции пациент отмечает хорошее функциональное состояние оперированного сустава, подтвержденное показателями шкал ННS (82 балла), по шкале WOMAC (66 баллов), по шкале ВАШ (4 балла).

### 3.2.7. Резюме

Если отталкиваться от результатов сывороточных маркеров как полноценных тестов, позволяющих исключить перипротезную инфекцию, есть вероятность получить «неожиданную» инфекцию по результатам интраоперационного микробиологического исследования. Уже при выполнении первой ревизии, – хоть в интраоперационном посеве роста микрофлоры выявлено не было, – вероятно, имело место «culture negative» инфекции, которая встречается по разным данным от 6,4-22,0% [204,138].

Так или иначе, интраоперационно выполненный альфа-дефензин экспресс-тест при данных обстоятельствах был положительным, что позволило сразу

назначить курс антибактериальной терапии и насторожиться в плане возможной ППИ. Назначенный курс пролонгированной двойной эмпирической антибактериальной терапии, вероятно, позволил не допустить развития и генерализации ППИ, а с учётом выявленных по результатам интраоперационного микробиологического исследования во время второй ревизии - низковирулентных штаммов микроорганизмов (*S. warneri*, *B. cereus*), неудивительно, почему результаты сывороточных маркеров ППИ не превышали референсных значений [164].

Данный клинический случай был проанализирован ретроспективно, до внедрения расширенного диагностического протокола с выполнением аспирации синовиальной жидкости. Вероятно, анализ синовиальных маркеров в рамках предоперационной диагностики позволили бы выявить ППИ и определить наиболее оптимальную тактику дальнейшего лечения.

## ГЛАВА 4. ПАЦИЕНТЫ С УСТАНОВЛЕННЫМ СПЕЙСЕРОМ (ГРУППА 2)

### 4.1. Подгруппа 2А (расширенный диагностический протокол)

Подгруппа 2А представлена 72 (100%) пациентами. Всем пациентам 2А подгруппы выполняли предоперационное обследование согласно расширенному диагностическому протоколу, аналогичное пациентам 1А подгруппы. Сывороточные биомаркеры были взяты у всех 72 (100%) пациентов.

Стоит обратить внимание на тот факт, что при выполнении предоперационной диагностической пункции в 13 (18,1%) случаях аспирировать синовиальную жидкость для выполнения микробиологического и цитологического исследований не удалось («сухой сустав»). Синовиальная жидкость при выполнении предоперационной аспирации была получена в 59 (81,9%) случаях (рисунок 4.1).

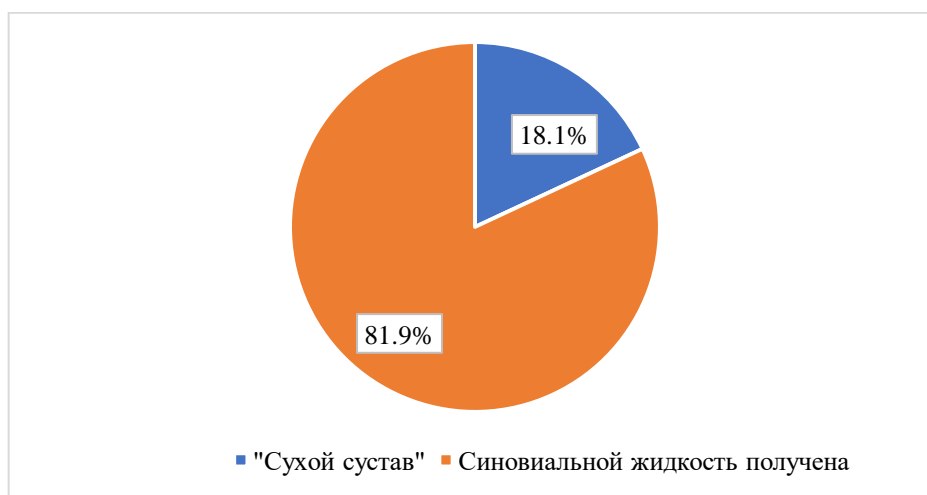


Рисунок 4.1 - Распределение пациентов по наличию синовиальной жидкости при предоперационно выполняемой пункции тазобедренного сустава у пациентов 2А подгруппы (авторский рисунок)

Пациенты 2А подгруппы с «сухим суставом» повторно госпитализировали для повторного выполнения предоперационной аспирации синовиальной жидкости не ранее чем через 30 дней с момента предыдущей госпитализации. При повторном выполнении предоперационной диагностической аспирации достаточное

количество синовиальной жидкости для проведения микробиологического исследования было получено в 2 (15,0%) случаях.

В 1 (50,0%) из 2 случаев повторно выполненных предоперационных пункций, в которых удалось получить синовиальную жидкость для выполнения микробиологического исследования выявлен рост микрофлоры (рисунок 4.2).

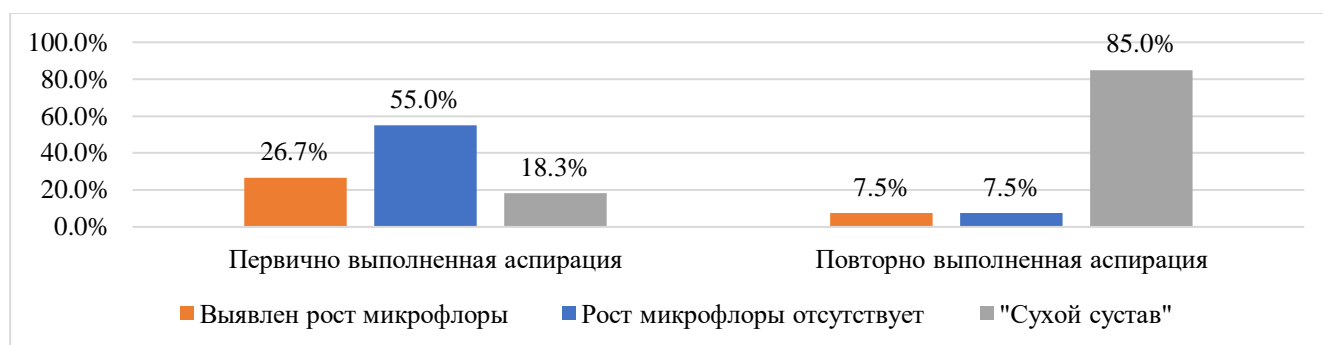


Рисунок 4.2 - Результат микробиологического исследования при первично и повторно выполненной предоперационной аспирации синовиальной жидкости у пациентов 2А подгруппы (авторский рисунок)

В остальных 11 (85,0%) случаях после повторного проведения расширенного предоперационного диагностического протокола синовиальную жидкость для проведения микробиологического исследования получить не удалось. Аналогично пациентам 1А подгруппы, в случаях получения «сухого сустава» результаты сывороточных биомаркеров, входящих в состав расширенного диагностического протокола, являлись решающим фактором для принятия решения о дальнейшей тактике лечения этих пациентов.

Средние значения показателей сывороточных и синовиальных бимаркеров ППИ у пациентов 2А подгруппы представлены в таблице (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Средние значения показателей биомаркеров ППИ у пациентов (2А подгруппы) с установленным спейсером тазобедренного сустава

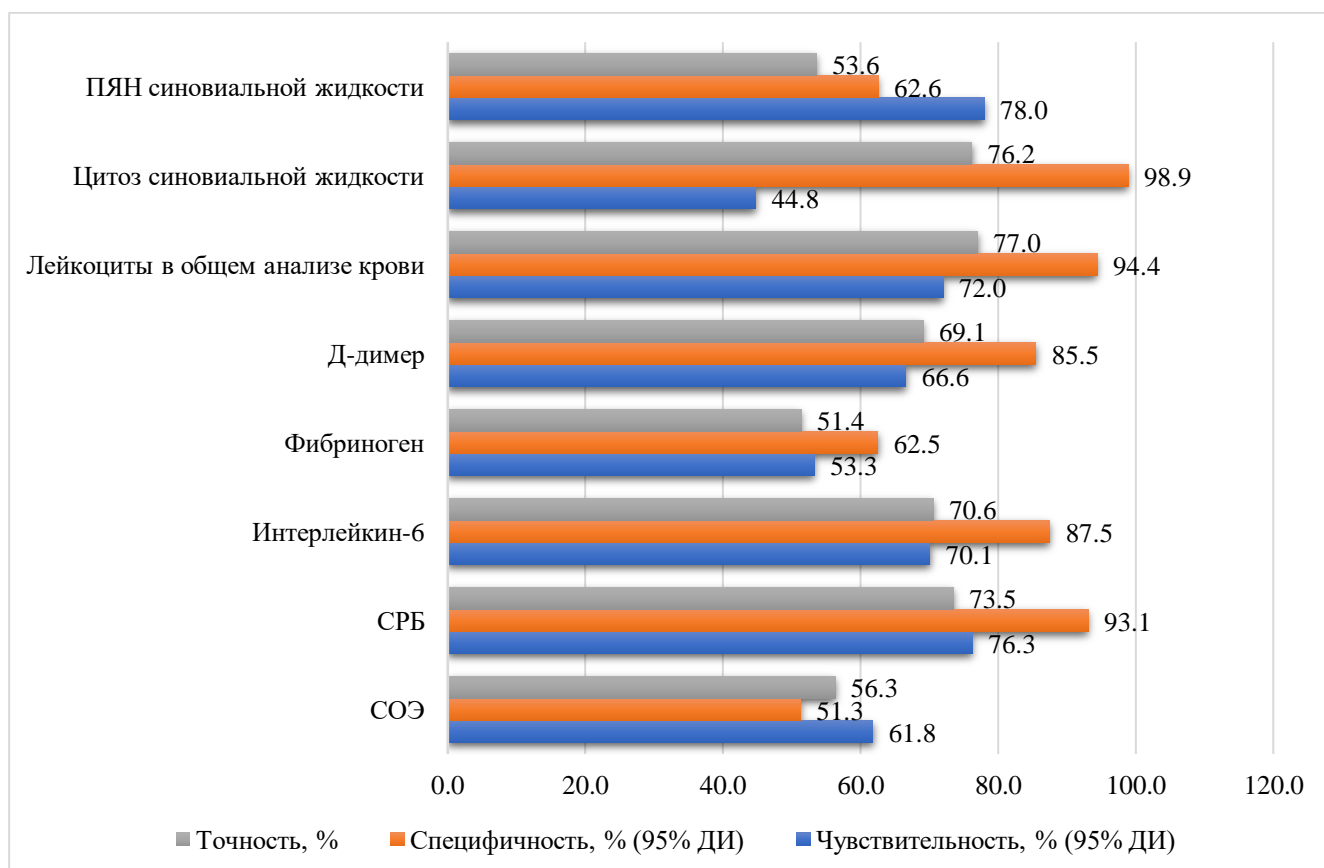
Маркер	Усредненный показатель	Единица измерения
СОЭ	25,5	Мм/ч
СРБ	7,1	Мг/л
Лейкоциты в общем анализе крови	7,3	10 <sup>9</sup> кл/л

Продолжение Таблицы 4.1

Д-димер	776,6	Мкг/л
Фибриноген	4,2	Г/л
Интерлейкин-6	7,1	Пг/мл
Цитоз СЖ	1056,4	Клеток/мкл
ПЯН СЖ	58,5	%
Сокращения: ППИ – перипротезная инфекция; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СЖ – синовиальная жидкость; ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы		

В приведенной выше таблице средние значения сывороточных и синовиальных биомаркеров инфекции среди пациентов 2А подгруппы соответствуют референсным значениям, позволяющим считать пациента реконвалесцентом по ППИ.

Диагностические показатели используемых биомаркеров инфекции среди пациентов 2А подгруппы представлены на диаграмме ниже (рисунок 4.3).



Сокращения: ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Рисунок 4.3 – Показатели диагностической точности биомаркеров инфекции у пациентов с установленным спейсером (2А) подгруппа (авторский рисунок)

Наиболее высокие значения показателей чувствительности используемых биомаркеров инфекции у пациентов 2А подгруппы были выявлены при определении: СРБ, интерлейкина-6, лейкоцитов в общем анализе крови и определении ПЯН в синовиальной жидкости.

Наиболее высокие показатели специфичности используемых биомаркеров инфекции среди пациентов 2А подгруппы были продемонстрированы при определении СРБ, интерлейкина-6, определении количества лейкоцитов в общем анализе крови и определении цитоза в синовиальной жидкости.

Наиболее высокие показатели диагностической точности среди используемых биомаркеров инфекции у пациентов 2А подгруппы оказались: СРБ, интерлейкин-6, определение лейкоцитов в общем анализе крови и определение цитоза синовиальной жидкости. Данные биомаркеры, при сравнении с остальными продемонстрировали наилучшую диагностическую ценность среди пациентов 2А подгруппы. Данные биомаркеры позволили с наименьшим количеством ложноположительных случаев исключить инфекцию у пациентов 2А подгруппы.

Такие биомаркеры как СОЭ, D-димер, фибриноген, определение ПЯН синовиальной жидкости – продемонстрировали наименьшие показатели диагностической точности.

#### **4.1.1. Результаты предоперационной диагностики**

При исключении реинфекции/рецидива ППИ в рамках расширенного предоперационного диагностического протокола у пациентов 2А (72 пациента) подгруппы нами выявлено 20 (27,8%) случаев реинфекции/рецидива ППИ, подтвержденных ростом микрофлоры и повышением провоспалительных биомаркеров. Пациентов с диагностированным рецидивом ППИ/реинфекцией направляли на ревизионное эндопротезирование в объеме: санация, замена спейсера (рисунок 4.4).

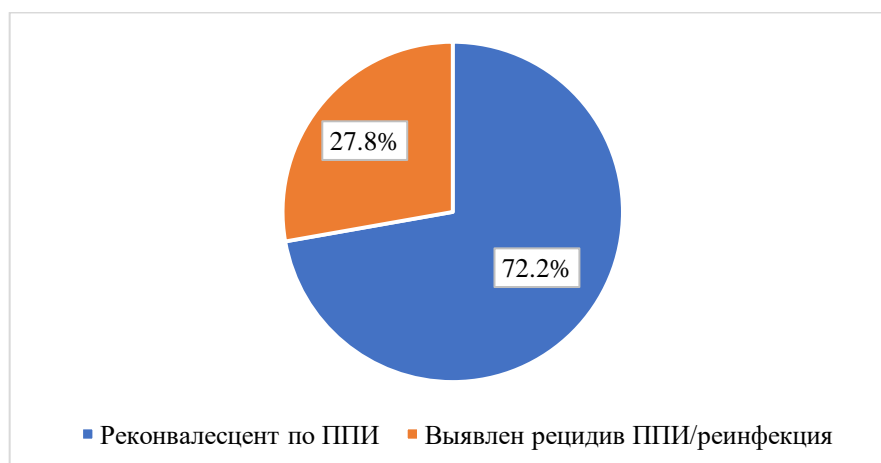


Рисунок 4.4 – Распределение пациентов по результатам предоперационного микробиологического исследования синовиальной жидкости у пациентов 2А подгруппы (авторский рисунок)

Дальнейшая тактика лечения 52 (72,2%) пациентов основывалась на концепции «реконвалесцент по перипротезной инфекции», и этих пациентов направляли на выполнение 2 этапа ревизионного эндопротезирования.

#### 4.1.2. Результаты интраоперационной диагностики

Всем пациентам, поступавшим для выполнения ревизионного эндопротезирования в рамках интраоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ выполняли интраоперационное микробиологическое исследование образцов перипротезных тканей (3-6 образцов), а также в рамках экспресс диагностики реинфекции/рецидива ППИ выполнялась интраоперационная аспирация синовиальной жидкости с последующим выполнением альфа-дефензин экспресс-теста.

Распределение пациентов 2А подгруппы по результатам интраоперационного микробиологического исследования представлены на диаграмме (рисунок 4.5).

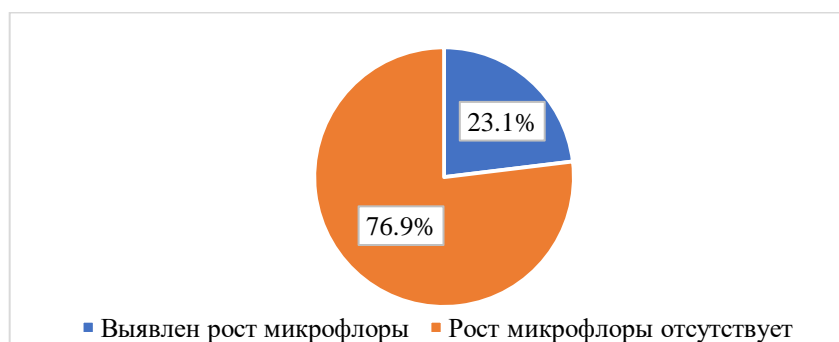


Рисунок 4.5 – Распределение пациентов 2А подгруппы по результатам интраоперационного микробиологического исследования (авторский рисунок)

Рост микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования при проведении 2 этапа РЭТС выявлен в 12 (23,1%) случаях среди пациентов 2А подгруппы.

Всем пациентам с выявленным ростом микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования назначали курс пролонгированной таргетной антибактериальной терапии (6-8 недель) с учётом чувствительности к антибактериальным препаратам согласно результатам микробиологических посевов.

#### 4.1.3. Особенности выполнения расширенного диагностического протокола

При дальнейшем сопоставлении и анализе результатов интраоперационного микробиологического исследования при выполнении 2 этапа РЭТС и результатов сывороточных биомаркеров у 11 (21,1%) пациентов 2А подгруппы у которых при проведении предоперационной аспирации синовиальной жидкости диагностирован «сухой сустав», было выявлено 4 (36,3%) случая роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования.

При анализе результатов сывороточных биомаркеров у этих пациентов, было отмечено незначительное повышение показателей: СРБ (14 мг/л, 11 мг/л, 13 мг/л, 16 мг/л) при верхней границе референсных значений по рецидиву ППИ/реинфекции – 10 мг/л, определения лейкоцитов в общем анализе крови

( $10,2 \times 10^9$  кл,  $11,4 \times 10^9$  кл,  $10,7 \times 10^9$  кл,  $11,3 \times 10^9$  кл) при верхней границе референсных значений по рецидиву ППИ/реинфекции –  $10 \times 10^9$ /л, и показатель Интерлейкина-6 (11 пг/мл, 12 пг/мл, 15 пг/мл, 14 пг/мл,) при верхней границе референсных значений по рецидиву ППИ/реинфекции – 10 пг/мл.

Незначительное повышение референсных значений некоторых показателей сывороточных биомаркеров, а также не выходящих за пределы референсных границ остальных биомаркеров инфекции позволило трактовать ситуацию при предоперационном обследовании как «реконвалесцент по инфекции» и эти пациенты были направлены на выполнение второго этапа РЭТС.

По результатам интраоперационного микробиологического исследования при проведении 2 этапа РЭТС в 8 (66,6%) из 12 случаев выявленной инфекции (интраоперационно) при сопоставлении с результатами предоперационного обследования были получены следующие результаты:

1. Выявление роста микрофлоры по результатам первично проведенного предоперационного микробиологического исследования синовиальной жидкости, было отмечено в 2 (25,0%) случаях при нормальных показателях сывороточных биомаркеров. Ситуация трактуется как «сомнительный» результат. Эти пациенты были повторно госпитализированы для повторного проведения расширенного диагностического протокола с выполнением аспирации синовиальной жидкости и выполнением анализов крови. По результатам повторно проведенного обследования отмечено отсутствие роста микрофлоры, а показатели сывороточных биомаркеров находились в пределах референсных значений. Ситуация трактуется как «реконвалесцент по инфекции» и этим пациентам выполнили 2 этап РЭТС.

2. В 6 (75,0%) случаях у пациентов при проведении первичного и повторного предоперационного обследования синовиальную жидкость получить не удалось («сухой сустав»). Показатели сывороточных биомаркеров у этих пациентов находились у верхней границы референсных значений. Эти случаи были признаны «реконвалесцентами по инфекции» и этим пациентам также выполнили 2 этап РЭТС.

#### 4.1.4. Альфа-дефензин экспресс-тест

Аналогично пациентам 1 группы была проведена оценка показателей диагностической значимости интраоперационной верификации результатов предоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста.

Получены следующие результаты:

Из 52 пациентов 2А подгруппы – в 7 (13,5%) случаях аспират не был получен («сухой сустав»). Синовиальная жидкость получена у 45 (86,5%) пациентов.

Исходя из визуальной оценки и количества полученной жидкости, в случае скудного пунктата приоритет отдавался выполнению микробиологического исследования – 1 (2,0%) случай. В 3 (5,7%) случаях получена жидкость, содержащая большое количество попутной крови. Альфа-дефензин экспресс-тест удалось использовать в 41 (78,8%) случае среди пациентов 2А подгруппы.

Результаты интраоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста представлены на диаграммах (рисунки 4.6, 4.7).

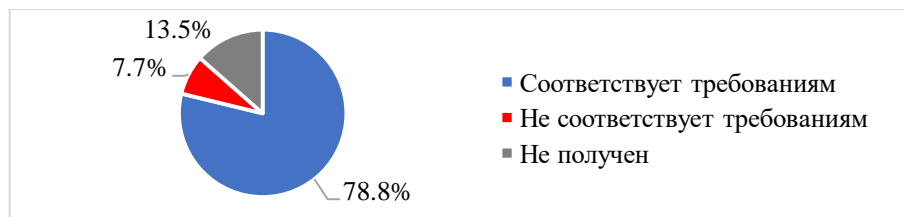


Рисунок 4.6 – Характеристика полученного интраоперационного аспирата у пациентов 2А подгруппы (авторский рисунок)

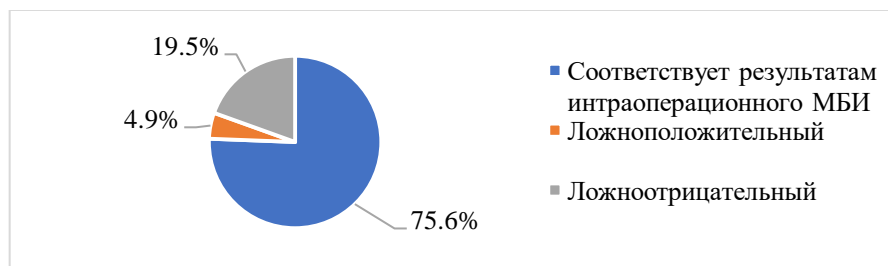


Рисунок 4.7 – Результаты интраоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ (перипротезной инфекции) с использованием альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов 2А подгруппы (авторский рисунок)

Диагностическая точность интраоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ при использовании альфа-дефензин экспресс-теста при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста среди пациентов 2А подгруппы (41 пациент) составила 75,6%.

Получен 31 (75,6%) случай достоверных результатов: 28 (90,3%) истинно отрицательных, 3 (9,7%) истинно положительных результатов.

Также получены 8 (19,5%) случаев ложноотрицательных и 2 (4,9%) случая ложноположительных результатов.

При анализе случаев расходящихся результатов предоперационного обследования, результатов интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста в рамках дополнительной диагностики рецидива ППИ/реинфекции и результатов интраоперационного микробиологического исследования среди пациентов 2А подгруппы были получены следующие данные.

Все 3 истинно положительных результата интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста были получены у пациентов, у которых расширенный диагностический протокол выполняли повторно в связи с «сомнительными» результатами микробиологического исследования и сывороточных биомаркеров. У этих пациентов при проведении предоперационного обследования, несмотря на отсутствие повышения сывороточных биомаркеров, был выявлен рост микрофлоры при первично выполненном расширенном диагностическом протоколе. При повторном обследовании – роста микрофлоры выявлено не было, однако примечательно, что сывороточные биомаркеры хоть и находились в пределах референсных значений, их показатели находились у верхних границ. С учётом данных расширенного обследования, анамнеза и осмотра этих пациентов – реинфекция/рецидив ППИ был исключен.

В данном случае альфа-дефензин экспресс-тест при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, позволил дополнительно в 2 (4,9%) случаях интраоперационно выявить реинфекцию/рецидив ППИ среди пациентов 2А подгруппы.

#### 4.1.5. Микробиологический пейзаж

По результатам интраоперационного микробиологического исследования у пациентов 2А подгруппы (52 пациента) после выполнения 2 этапа РЭТС были выявлены 12 (23,1%) случаев роста микрофлоры. У этих пациентов были также проанализированы ретроспективно полученные данные результатов интраоперационного микробиологического исследования при выполнении 1 этапа РЭТС.

Из 12 (23,1%) пациентов с выявленным ростом микрофлоры отмечен 1 рецидив ППИ (8,3%) и 11 (91,7%) случаев реинфекции.

Распределение пациентов 2А подгруппы в зависимости от результатов микробиологического исследования (1 и 2 этапы) представлено на диаграмме (рисунок 4.8).

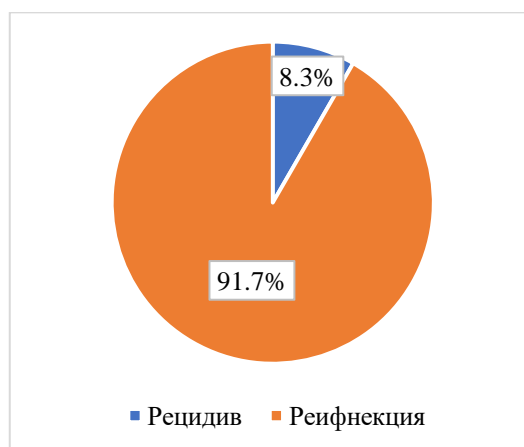


Рисунок 4.8 – Распределение пациентов 2А подгруппы по результатам микробиологического исследования на 1 и 2 этапах РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

Исходя из полученных данных микробиологического исследования при выполнении 2 этапа РЭТС, было выделено 5 изолированных штаммов микроорганизмов, а также 6 микробных ассоциаций, отличающихся от ранее полученных штаммов (на 1 этапе). Подобная ситуация (выявление штаммов микроорганизмов, отличающихся от ранее полученной на 1 этапе) трактуется как реинфекция ППИ.

#### **4.1.6. Реинфекция**

Микробный пейзаж (изолированные штаммы) при реинфекции представлен в 100% случаев грамположительными микроорганизмами (MSSE (40,0%), MRSE (20,0%), *S. haemolyticus* (20,0%), *S. warneri* (20,0%), *E. faecalis* (20,0%)).

В составе микробных ассоциаций при реинфекции преобладающая микрофлора представлена грамположительной микрофлорой (91,4%): MRSE (25,0%), MSSE (16,6%), *P. acnes* (16,6%), *S. hominis* (16,6%), *S. haemolyticus* (8,3%), *S. capitis* (8,3%).

А также представителем грамотрицательных микроорганизмов – *E. cloacae* (8,6%).

#### **4.1.7. Рецидив перипротезной инфекции**

При анализе микробного пейзажа у пациентов 2А подгруппы на этапах РЭТС было также выявлено совпадение штаммов микроорганизмов. Выявление как минимум 1 штамма микроорганизмов, ранее обнаруженного при выполнении 1 этапа РЭТС, трактуется как рецидив ППИ.

При выполнении 2 этапа РЭТС среди пациентов 2А подгруппы выявлен 1 случай рецидива ППИ, представленный MRSE (100%).

#### **4.1.8. Осложнения и функциональные результаты лечения**

При наблюдении в течение 24 месяцев с момента выполненного 2 этапа ревизионного эндопротезирования у пациентов 2А подгруппы было выявлено 15 (28,8%) случаев различных осложнений:

- острая ППИ, потребовавшая санации – 3 (5,7%);

- случаи септического расшатывания компонентов эндопротеза (подтвержденные диагностической аспирацией с микробиологическим исследованием) – 5 (9,6%);
- нестабильность компонентов эндопротеза (вывихи) – 1 (1,9%);
- асептическое расшатывание компонентов эндопротеза (подтвержденное диагностической аспирацией с микробиологическим исследованием) – 6 (11,5%).

Стоит отметить, что случаи острой ППИ и пациенты с диагностированным септическим расшатыванием компонентов эндопротеза в подавляющем большинстве были диагностированы у пациентов с выявленным ростом микрофлоры в результатах интраоперационного микробиологического исследования при выполнении второго этапа РЭТС (66,6% - 8 случаев инфекционных осложнений из 12 выявленных ППИ интраоперационно).

Были также проанализированы и сравнены функциональные результаты лечения пациентов с интраоперационно выявленным ростом микроорганизмов и тех пациентов, у кого по результатам интраоперационного микробиологического исследования перипротезных тканей роста микрофлоры не обнаружено.

Усредненные результаты до- и послеоперационных шкал Harris Hip Score, WOMAC и ВАШ на сроке наблюдения 24 месяца с момента операции представлены на диаграммах (рисунки 4.9, 4.10, 4.11)

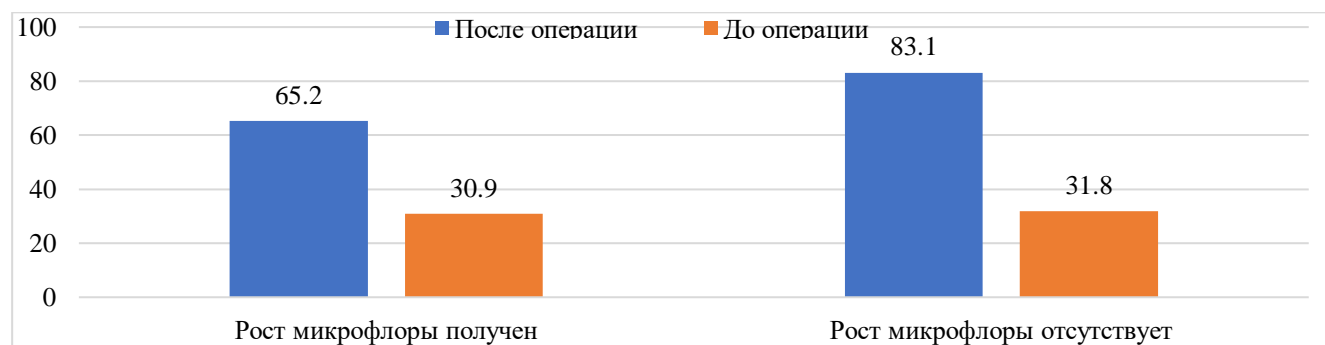


Рисунок 4.9 – Средние показатели шкал NHS у пациентов 2А подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

Средний балл по шкале Harris Hip Score после выполнения 2 этапа РЭТС у пациентов с интраоперационно диагностированным ростом микрофлоры составил 65,2 балла, что соответствует неудовлетворительному оценочному диапазону. У пациентов, у которых при выполнении 2 этапа РЭТС рецидив ППИ/реинфекция выявлены не были, показатель шкалы Harris Hip Score составил 83,1 балл, а функциональное состояние оценивали как хорошее. При сравнительном анализе полученных результатов по шкале HHS выявлено статистически значимое различие на уровне  $p < 0,05$ .

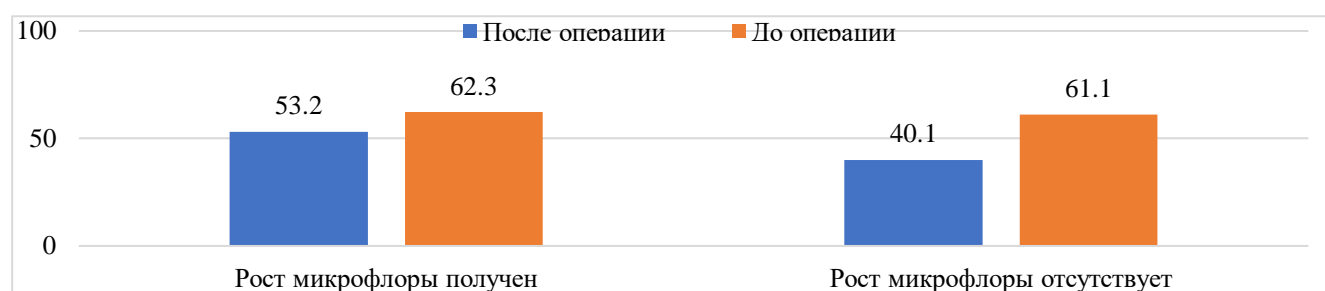


Рисунок 4.10 – Средние показатели шкал WOMAC у пациентов 2А подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

При анализе результатов опроса пациентов в послеоперационном периоде по шкале WOMAC отмечено статистически значимое различие в показателях шкалы у пациентов с интраоперационно выявленным ростом микрофлоры. Средний балл по шкале WOMAC у пациентов с выявленным ростом микрофлоры составил 53,2 против 40,1 баллов у пациентов без выявленного роста микрофлоры ( $p < 0,05$ ).

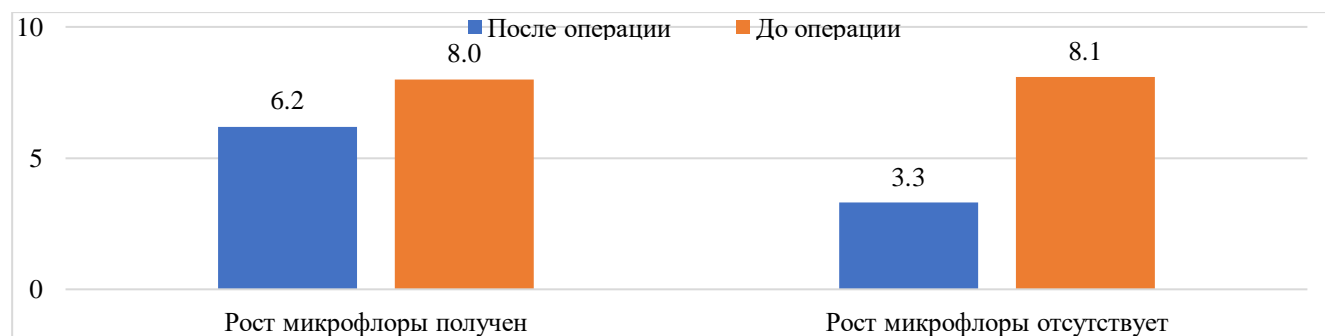


Рисунок 4.11 – Средние показатели шкал ВАШ у пациентов 2А подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

В соответствии с визуально-аналоговой шкалой боли (ВАШ), интенсивность болевого синдрома была более выражена у пациентов с интраоперационно выявленной инфекцией (6,2 балла), нежели у пациентов с отсутствием роста микрофлоры (3,3 балла) ( $p < 0.05$ ).

Необходимость пролонгированной антибактериальной терапии, длительного стационарного лечения, последующего наблюдения в динамике, потенциальных ревизионных/санирующих операций и связанные с наличием инфекции в области сустава функциональные нарушения и болевой синдром находят отражение в показателях используемых шкал.

#### **4.1.9. Клинический пример**

Пациент А.И.Г. 42 лет.

Длительный анамнез суставных болей с исходом в терминальные стадии коксартроза и гонартроза. По поводу двустороннего коксартроза и левостороннего гонартроза этапно выполнено ТЭТС слева, ТЭТС справа, ТЭКС слева. Послеоперационные периоды гладкие. Спустя 2 года с момента выполнения последней операции, отметила появление и нарастание болей в левом и правом тазобедренных суставах, повышение температуры тела, локальную гиперемию в области левого и правого тазобедренных суставов. Наблюдалась амбулаторно, лечилась консервативно, назначался курс антибактериальной терапии (Котримоксазол 960 мг. х 2р/д. внутрь) – без продолжительного эффекта. Далее происходит эпизод падения на область левого тазобедренного сустава. За медицинской помощью не обращалась. Впоследствии открылись свищи в области обоих тазобедренных суставов с обильным гнойным отделяемым. Консультирована специалистом 21 отделения гнойной хирургии с костной патологией в ММНКЦ им. С.П. Боткина. Обследована. Рентгенологически отмечаются явления остеолита на границе цемент-кость и цемент-кость в области вертлужных и бедренных компонентов эндопротезов. Диагностирована перипротезная инфекция, септическое расшатывание компонентов правого и

левого тазобедренного суставов. Рекомендовано 2 этапное ревизионное эндопротезирование (рисунок 4.12).



Рисунок 4.12 – Рентгенограммы: септическое расшатывание компонентов эндопротеза обоих тазобедренных суставов (авторский рисунок)

Госпитализирована в 21 отделение, где в плановом порядке выполнено этапное оперативное лечение в объеме удаление эндопротеза левого тазобедренного сустава, санация, установка спейсера, фиксация АНФ. Послеоперационный период гладкий. Через 2 месяца АНФ был демонтирован. Через 3 месяца госпитализирована повторно в 21 отделение, где в плановом порядке выполнено оперативное лечение в объеме удаление эндопротеза правого тазобедренного сустава, санация, установка спейсера. Послеоперационный период гладкий.

Для исключения рецидива ППИ/реинфекции перед выполнением 2 этапа ревизионного эндопротезирования тазобедренных суставов пациент направлен на выполнение расширенного диагностического протокола. Первым этапом проводили расширенное обследование с выполнением аспирации синовиальной жидкости левого тазобедренного сустава (рисунок 4.13).



Рисунок 4.13 - Состояние после выполнения 1 этапа ревизионного эндопротезирования обоих тазобедренных суставов: удаление эндопротезов, санации, установки неартикулирующих спейсеров (авторский рисунок)

При выполнении расширенного диагностического протокола получены следующие результаты:

Результат микробиологического исследования аспирационной жидкости: рост микрофлоры отсутствует.

Анализ синовиальной жидкости представлен в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Показатели биомаркеров синовиальной жидкости при проведении расширенного диагностического обследования (слева первично)

Цитоз (кл.)	2160
ПЯН (%)	81,8

Анализы крови отображены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Показатели сывороточных биомаркеров при проведении расширенного диагностического обследования (слева первично)

СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ кл/л)	D-димер (нг/мл)	Фибриноген (г/л)	ИЛ-6 (пг/мл)
45	8	8,4	3652	4,1	4

С учётом повышения некоторых маркеров ППИ, в том числе синовиальной жидкости (ПЯН 81,8%), было принято решение о выполнении расширенного обследования повторно.

Результаты расширенного обследования, проведенного двукратно, представлены ниже:

Результат микробиологического исследования: рост микрофлоры отсутствует.

Анализ синовиальной жидкости представлен в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Показатели биомаркеров синовиальной жидкости при проведении расширенного диагностического обследования (слева повторно)

Цитоз (кл.)	1842
ПЯН (%)	78,4

Результаты сывороточных биомаркеров представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Показатели сывороточных биомаркеров при проведении расширенного диагностического обследования (слева повторно)

СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ кл/л)	Д-димер (нг/мл)	Фибриноген (г/л)	ИЛ-6 (пг/мл)
41	7,5	8,1	3125	3,4	7,8

Ситуация трактуется как «купирование инфекционного процесса» или «реконвалесцент по ППИ» в области левого тазобедренного сустава. Пациент направлен на выполнение 2 этапа РЭТС слева (рисунок 4.14).

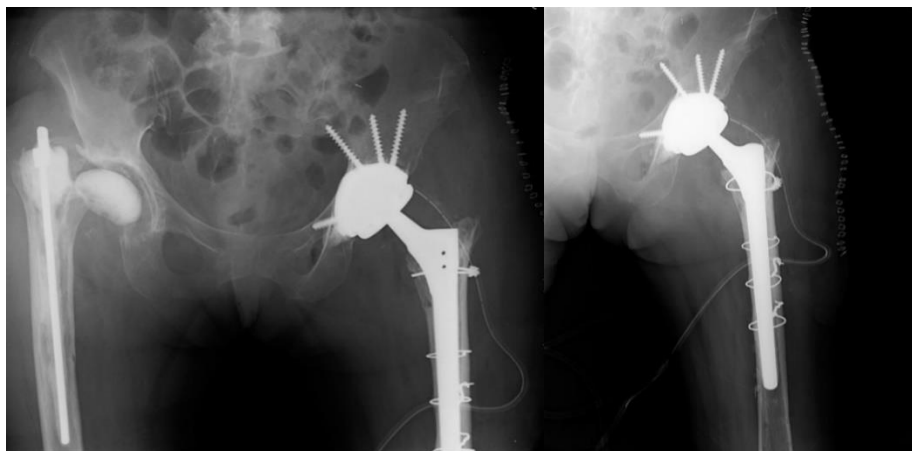


Рисунок 4.14 – Рентгенограммы после выполнения 2 этапа РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) слева (на следующий день после операции) (авторский рисунок)

Выполнен 2 этап ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава - удаление спейсера, санация, установка ревизионных компонентов эндопротеза с 3D-компонентом вертлужной впадины. Послеоперационный период гладкий.

Результат интраоперационного микробиологического исследования: Роста микрофлоры не обнаружено. Альфа-дефензин экспресс-тест: отрицательный.

Впоследствии, диагностический протокол также выполнен с целью исключения рецидива ППИ/реинфекции правого тазобедренного сустава.

Результаты расширенного диагностического протокола при обследовании пациента перед проведением ревизионного эндопротезирования правого тазобедренного сустава:

Результат микробиологического исследования: роста микрофлоры не обнаружено.

Анализ синовиальной жидкости указан в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Показатели биомаркеров синовиальной жидкости при проведении расширенного диагностического обследования (справа)

Цитоз (кл.)	748
ПЯН (%)	75,2

Результаты анализов крови отображены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Показатели сывороточных биомаркеров при проведении расширенного диагностического обследования (справа)

СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ кл/л)	Д-димер (нг/мл)	Фибриноген (г/л)	ИЛ-6 (пг/мл)
33	15	8,3	2894	3,1	8,2

При анализе данного клинического случая обращает на себя внимание тот факт, что повышение сывороточных маркеров не обеспечило необходимой информативности при исключении рецидива/реинфекции ППИ. Отсутствие роста микрофлоры, а также нахождение показателей синовиальных биомаркеров в

пределах референсных значений позволило определить дальнейшую тактику лечения, обозначив «купирование инфекционного процесса».

Впоследствии пациенту выполнен 2 этап ревизионного эндопротезирования правого тазобедренного сустава - удаление спейсера, санация, установка ревизионных компонентов эндопротеза с 3D-компонентом вертлужной впадины. Послеоперационный период без особенностей. В интраоперационных посевах: роста не обнаружено. Экспресс-тест на альфа-дефензин: отрицательный (рисунок 4.15).

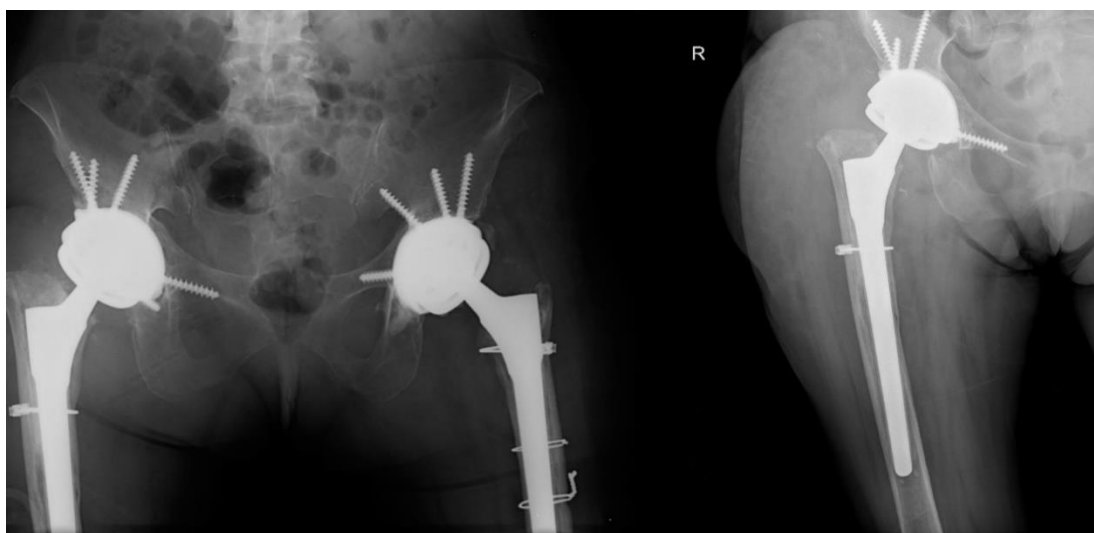


Рисунок 4.15 – Рентгенограммы после 2 этапа РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) справа (на следующий день после операции) (авторский рисунок)

Пациент активизирован, ходит, незначительно хромая на правую ногу с дополнительной опорой на трость. Качеством жизни удовлетворена. Опороспособность обеих нижних конечностей восстановлена. Признаков резорбции костной ткани вблизи установленных компонентов эндопротезов на контрольных рентгенограммах не отмечается.

Стоит отметить, что на контрольном осмотре через 24 месяца с момента последней выполненной операции на тазобедренном суставе, по результату опроса пациента продемонстрированы следующие показатели шкал: HHS (81 балл), по

шкале WOMAC (47 баллов), по шкале ВАШ (5 баллов). Данные показатели соответствуют хорошему оценочному диапазону.

Во время дообследования и подготовки пациента ко второму этапу РЭТС, показатель по шкале Harris Hip Score был равен 28 баллам, по шкале WOMAC – 68 баллам, по шкале ВАШ – 8 баллам, что говорит о показателях, соответствующих неудовлетворительному оценочному диапазону.

#### **4.1.10. Резюме**

Анализируя данный клинический случай, обращает на себя внимание двухсторонний инфекционный процесс, который, к счастью, не затронул эндопротез левого коленного сустава. Уровни сывороточных провоспалительных биомаркеров в данном клиническом случае не могли гарантировать отсутствие возможного рецидива ППИ/реинфекции. При наличии двухстороннего инфекционного процесса, отсутствие возможности провести диагностическую аспирацию синовиальной жидкости тазобедренного сустава с последующим микробиологическим исследованием последней – являлось бы серьезным ограничением, которое потенциально могло бы привести к выбору неправильной тактики лечения и обресть пациента на возможные, санирующие операции или даже повторное выполнение двухэтапного ревизионного эндопротезирования тазобедренных суставов.

#### **4.2. Подгруппа 2Б (скрининговый протокол)**

В подгруппу 2Б вошло 55 (100%) пациентов. Всем пациентам 2Б подгруппы выполняли протокол скринингового предоперационного обследования пациентов с целью исключения реинфекции/рецидива ППИ, аналогично пациентам 1Б подгруппы.

При проведении предоперационной диагностики ППИ у пациентов 2Б подгруппы на предоперационном этапе было выявлено 4 (7,3%) случая открытия

свищевого хода в области тазобедренного сустава. Таким образом, диагностировали рецидив/реинфекцию ППИ и этих пациентов направили на санацию, повторную установку спейсера.

Остальные пациенты - 51 (92,7%) поступали для выполнения 2 этапа РЭТС исходя из результатов сывороточных биомаркеров, результаты которых не превышали референсные значения.

Усредненные показатели диагностической точности сывороточных биомаркеров СОЭ, СРБ и определения лейкоцитов в общем анализе крови у пациентов 2Б подгруппы составили: 28,6 [4;30,1] мм/ч; 9,1 [2,7;9,9] мг/л; 7,2 [1,7;9,2]  $\times 10^9$  кл/л соответственно.

На диаграмме ниже (рисунок 4.16) представлены данные диагностической точности сывороточных биомаркеров СОЭ, СРБ и показателя лейкоцитов у пациентов 1Б подгруппы.

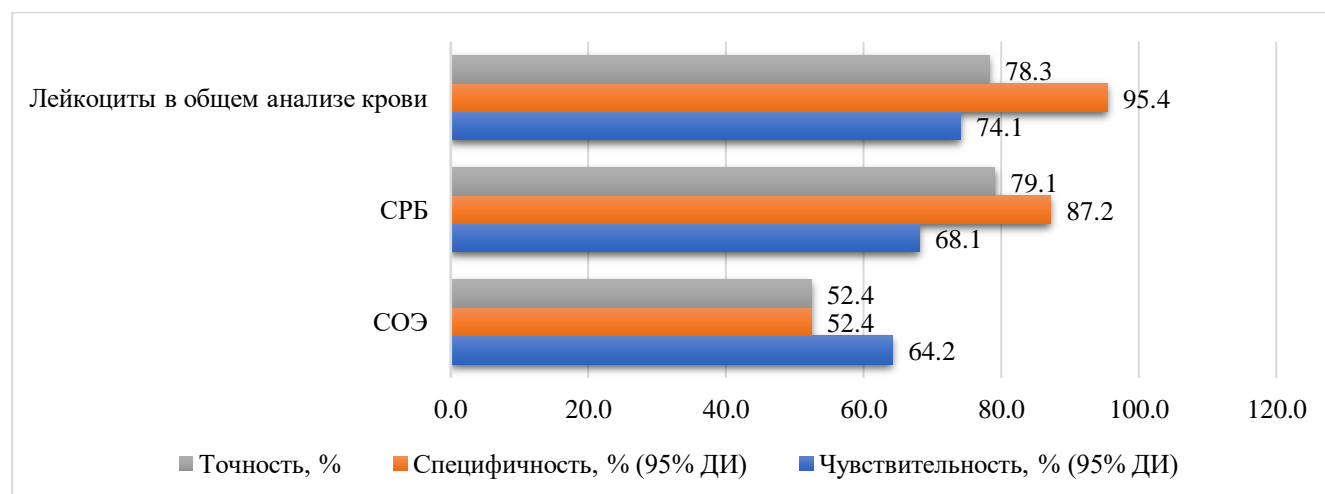


Рисунок 4.16 – Показатели диагностической точности сывороточных биомаркеров ППИ (перипротезная инфекция) у пациентов 2Б подгруппы (авторский рисунок)

Наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности среди используемых биомаркеров были продемонстрированы при определении количества лейкоцитов в общем анализе крови. Наилучший результат диагностической точности отмечен при использовании СРБ. Показатель СОЭ у пациентов продемонстрировал наихудший показатель диагностической точности, чувствительности и специфичности.

#### 4.2.1. Результаты предоперационной диагностики

Исходя из ретроспективных данных показателей сывороточных биомаркеров реинфекции/рецидива ППИ у 51 пациента 2Б подгруппы – всем 51 (100,0%) пациенту рекомендовали выполнение второго этапа ревизионного эндопротезирования, трактуя ситуацию как купирование инфекционного процесса.

#### 4.2.2. Результаты интраоперационной диагностики

Всем пациентам, поступавшим для выполнения ревизионного эндопротезирования, в рамках интраоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ выполнялось интраоперационное микробиологическое исследование образцов перипротезных тканей (3-6 образцов), а также в рамках экспресс-диагностики реинфекции/рецидива ППИ выполнялась интраоперационная аспирация синовиальной жидкости с последующим выполнением альфа-дефензин экспресс-теста.

Рост микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования при проведении 2 этапа РЭТС выявлен в 36 (70,6%) случаях среди пациентов 2Б подгруппы.

Распределение пациентов 2Б подгруппы по результатам интраоперационного микробиологического исследования представлены на диаграмме (рисунок 4.17).

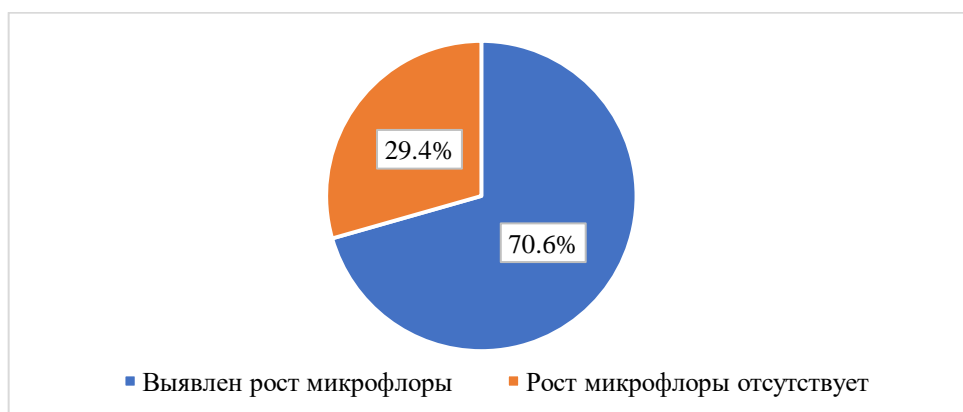


Рисунок 4.17 – Распределение пациентов 2Б подгруппы по результатам интраоперационного микробиологического исследования (авторский рисунок)

Всем пациентам с выявленной ППИ по результатам интраоперационного микробиологического исследования назначали курс пролонгированной таргетной антибактериальной терапии (6-8 недель) с учётом чувствительности к антибактериальным препаратам согласно результатам микробиологических посевов.

#### 4.2.3. Альфа-дефензин экспресс-тест

Аналогично пациентам 1 группы была проведена оценка показателей диагностической значимости интраоперационной верификации результатов предоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста.

Получены следующие результаты:

Из 51 пациента 2Б подгруппы – аспират получен в 43 (84,3%) случаях. В 8 (15,7%) случаях интраоперационно аспират получить не удалось («сухой сустав»).

У 3 (5,8%) пациентов получено скудное количество синовиальной жидкости в объеме до 3 мл. Приоритет был отдан выполнению микробиологического исследования.

Альфа-дефензин экспресс-тест в 2Б подгруппе пациентов был выполнен в 40 (78,5%) случаях.

Результаты интраоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста представлены на диаграммах (рисунки 4.18, 4.19).

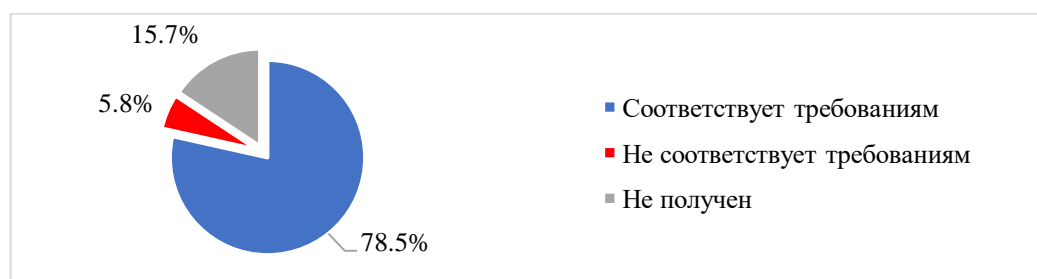


Рисунок 4.18 – Характеристика полученного интраоперационного аспирата у пациентов 2Б подгруппы (авторский рисунок)

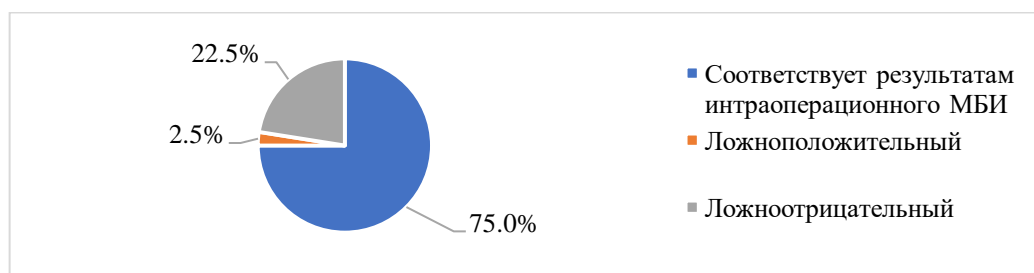


Рисунок 4.19 – Результаты интраоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ (перипротезной инфекции) с использованием альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов 2Б подгруппы (авторский рисунок)

Показатель диагностической точности интраоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста среди пациентов 2Б подгруппы (40 пациентов) составила 75,0%. Выявлено 30 (75,0%) истинных результатов в соответствии с интраоперационным микробиологическим исследованием: 23 (76,0%) истинно отрицательный и 7 (24,0%) истинно положительных случаев

Также получены 9 (22,5%) случаев ложноотрицательных и 1 (2,5%) ложноположительный результат.

#### 4.2.4. Микробиологический пейзаж

По результатам интраоперационного микробиологического исследования у пациентов 2Б подгруппы (51 пациент) после выполнения 2 этапа РЭТС были выявлены 36 (70,6%) случаев роста микрофлоры. Были также проанализированы ретроспективно полученные данные результатов интраоперационного микробиологического исследования при выполнении 1 этапа РЭТС.

Исходя из результатов интраоперационного микробиологического исследования, полученного при выполнении 1 этапа РЭТС (при установке спейсера) и при выполнении 2 этапа РЭТС, получены следующие данные.

Из 36 (70,6%) пациентов с выявленным ростом микрофлоры отмечено 10 (27,7%) случаев рецидива ППИ и 26 (72,3%) случаев реинфекции.

Распределение пациентов 2Б подгруппы в зависимости от результатов микробиологического исследования (1 и 2 этапы) представлено на диаграмме (рисунок 4.20).

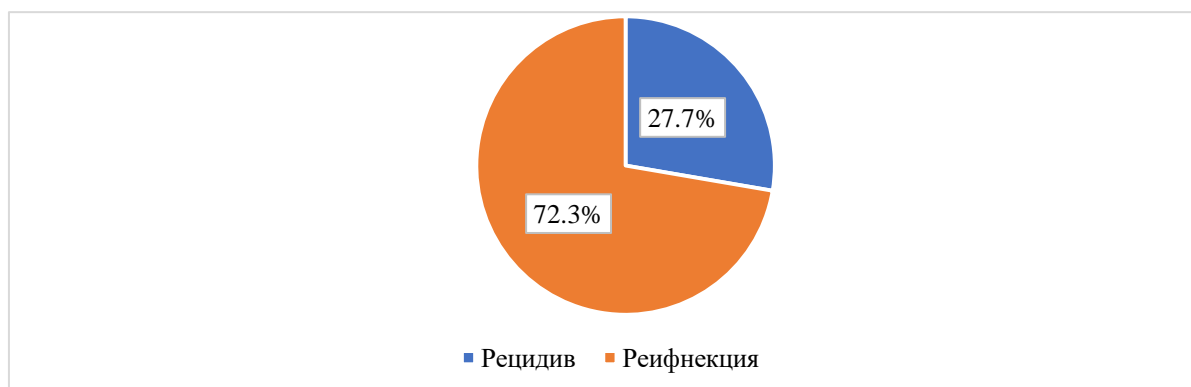


Рисунок 4.20 – Распределение пациентов 2Б подгруппы по результатам микробиологического исследования на 1 и 2 этапах РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

#### 4.2.5. Реинфекция

Исходя из полученных данных микробиологического исследования при выполнении 2 этапа РЭТС у пациентов 2Б подгруппы, выделили 20 изолированных штаммов микроорганизмов, а также 6 микробных ассоциаций, отличающихся от ранее полученных штаммов (на 1 этапе РЭТС). Подобная ситуация (выявление штаммов микроорганизмов, отличающихся от ранее полученных на 1 этапе РЭТС), трактуется как реинфекция ППИ.

Микробный пейзаж (изолированные штаммы) при реинфекции у пациентов 2Б подгруппы представлен в 60% случаев грамположительными микроорганизмами (MRSE (41,6%), *E. faecalis* (16,6%), MSSE (8,3%), *S. hominis* (8,3%) и другие (25,2%).

В 10,0% случаев выявленные изолированные штаммы микроорганизмов представлены грибковой инфекцией.

В составе микробного пейзажа присутствовали также представители грамотрицательной микрофлоры (30,0%) - *P. aeruginosa* (16,6%), *K. pneumoniae* (33,3%), *A. baumannii* (16,6%) и другие (33,5%).

В рамках микробного пейзажа в составе микробных ассоциаций у пациентов 2Б подгруппы, преобладающая микрофлора представлена метициллинрезистентным стафилококком (MRSE – 20,6%), некоторыми видами коагулазо-негативного, грамположительного стафилококка (*S. caritis* (6,6%), *S. haemolyticus* (13,3%), MSSA (6,6%)) и другими грамположительными микроорганизмами: *V. cereus* (6,6%), *E. faecium* (6,6%), *S. spp* (6,6%), *C. matruchoyii* (6,6%), *V. subtilis* (6,6%). В составе микробных ассоциаций были также выявлены представители грам «-» флоры – *K. pneumoniae* (13,3%), *E. cloacae* (6,6%).

#### 4.2.6. Рецидив перипротезной инфекции

При анализе микробного пейзажа у пациентов 2Б подгруппы между этапами РЭТС было также выявлено совпадение штаммов микроорганизмов. Выявление как минимум 1 штамма микроорганизма, ранее обнаруженного при выполнении 1 этапа РЭТС трактуется как рецидив ППИ.

При выполнении 2 этапа РЭТС среди пациентов 2Б подгруппы среди случаев рецидива ППИ отмечено 4 случая изолированных штаммов микроорганизмов, и 6 случаев выявления микробных ассоциаций из которых: 5 микробных ассоциаций с неполным совпадением (как минимум 1 из 2 штаммов совпадает с ранее выявленным) и 1 случай микробной ассоциации с полным совпадением штаммов микроорганизмов.

Выявленные изолированные микроорганизмы представлены в основном грамположительной микрофлорой: MRSE (25,0%), MSSA (25,0%), *E. faecalis* (25,0%), а также грамотрицательной факультативно-анаэробной палочкой - *K. pneumoniae* (25,0%).

В составе микробных ассоциаций пациентов 2Б подгруппы при рецидиве ППИ превалировал метициллинчувствительный эпидермальный стафилококк (MSSE – 33,6%), а также коагулазонегативный грамположительный гемолитический стафилококк (*S. haemolyticus* – 16,6%). Присутствовали и другие грамположительные микроорганизмы: *E. faecium* (8,3%), *S. spp* (8,3%), *S. warneri*

(8,3%), MRSE (8,3%). Грамотрицательная микрофлора в составе микробных ассоциаций у пациентов 2Б подгруппы представлена *E. coli* (8,3%), *P. aeruginosa* (8,3%).

#### 4.2.7. Осложнения и функциональные результаты лечения

При наблюдении в течение 24 месяцев с момента выполненного 2 этапа ревизионного эндопротезирования у пациентов 2Б подгруппы было выявлено 29 (56,8%) случаев различных осложнений:

- острая ППИ, потребовавшая санации – 10 (19,6%);
- случаи септического расшатывания компонентов эндопротеза (подтвержденные диагностической аспирацией с микробиологическим исследованием) – 14 (27,4%);
- нестабильность компонентов эндопротеза (вывихи) – 3 (5,8%);
- асептическое расшатывание компонентов эндопротеза (подтвержденное диагностической аспирацией с микробиологическим исследованием) – 2 (3,9%).

Стоит отметить, что случаи острой ППИ и пациенты с диагностированным септическим расшатыванием компонентов эндопротеза в подавляющем большинстве были выявлены у пациентов с выявленным ростом микрофлоры в результатах интраоперационного микробиологического исследования при выполнении 2 этапа РЭТС (66,6% - 24 случая инфекционных осложнений из 36 выявленных ППИ интраоперационно).

Были также проанализированы и сравнены функциональные результаты лечения пациентов с интраоперационно выявленным ростом микроорганизмов и тех пациентов, у кого по результатам интраоперационного микробиологического исследования перипротезных тканей роста микрофлоры не обнаружено.

Усредненные результаты до- и послеоперационных шкал Harris Hip Score, WOMAC и ВАШ на сроке наблюдения 24 месяца с момента операции представлены на диаграммах (рисунки 4.21, 4.22, 4.23).

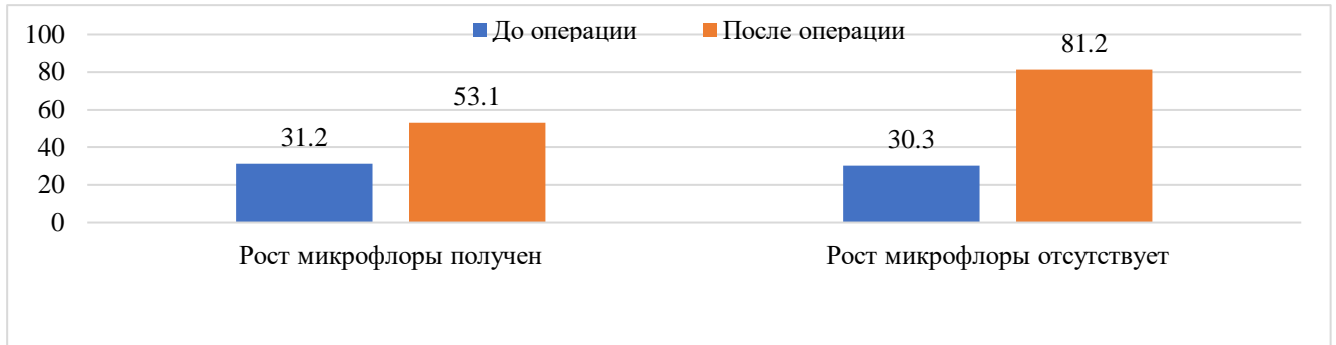


Рисунок 4.21 – Средние показатели шкалы HNS у пациентов 2Б подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

Средний балл по шкале Harris Hip Score у пациентов с интраоперационно диагностированным ростом микрофлоры после выполнения 2 этапа РЭТС составил 53,1 балл, что соответствует неудовлетворительному оценочному диапазону. При сравнении полученного результата с пациентами у которых рецидива ППИ/реинфекции после выполнения 2 этапа РЭТС выявлено не было показатель шкалы Harris Hip Score соответствовал «хорошему» оценочному диапазону с показателем 81,2 балла ( $p < 0,05$ ).

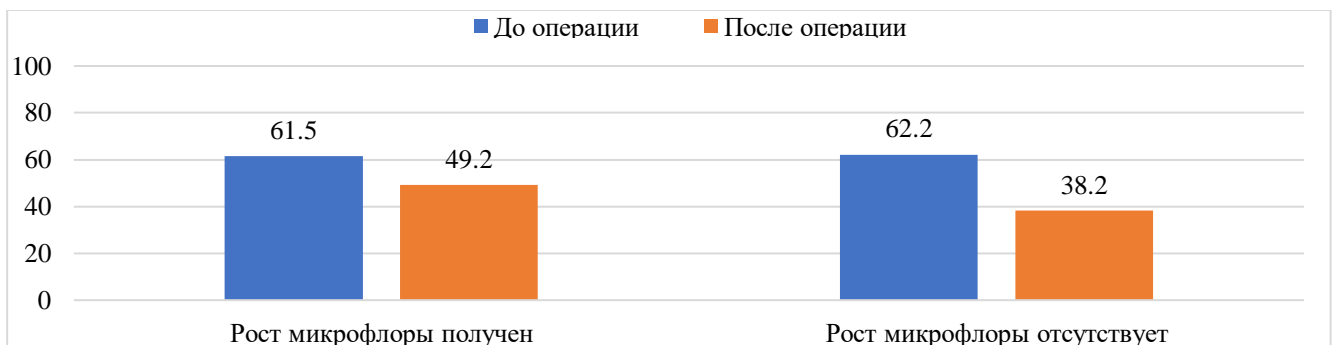


Рисунок 4.22 – Средние показатели шкалы WOMAC у пациентов 2Б подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

При анализе результатов опроса пациентов по шкале WOMAC, зафиксировано статистически значимое различие в показателях послеоперационных результатов у пациентов с интраоперационно выявленной реинфекцией/рецидивом ППИ. Среднее значение по шкале WOMAC у пациентов с выявленным ростом микрофлоры составило 49,2 против 38,2 баллов у пациентов без выявленного роста микрофлоры.



Рисунок 4.23 – Средние показатели шкалы ВАШ у пациентов 2Б подгруппы после РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

В соответствии с визуально-аналоговой шкалой боли (ВАШ), интенсивность болевого синдрома была более выражена у пациентов с интраоперационно выявленной ППИ (6,5 балла), нежели у пациентов с отсутствием роста микрофлоры (3,1 балла) ( $p < 0,05$ ).

Необходимость пролонгированной антибактериальной терапии, длительного стационарного лечения, потенциальных ревизионных/санирующих операций и связанные с наличием инфекции в области сустава функциональные нарушения и болевой синдром находят отражение в показателях используемых шкал.

#### 4.2.8. Клинический пример

Пациент Н.Р.И. 75 лет.

В 2019 году по поводу перелома шейки бедренной кости выполнена операция – однополюсное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Ранний

послеоперационный период гладкий. Однако через 6 месяцев с момента операции стала отмечать появление и нарастание болевого синдрома в области оперированного сустава, повышение температуры. Обращалась в РТП по месту жительства. Рекомендовано курс НПВС. Без эффекта. Через несколько недель отметила резкое повышение температуры тела до 39,5С, выраженный отек, гиперемию в области левого тазобедренного сустава. Госпитализирована с диагнозом «Флегмона области правого тазобедренного сустава».

Выполнена операция - вскрытие флегмоны, санация, дренирование, проведен курс антибактериальной терапии. Выписана на амбулаторное лечение. Послеоперационная рана зажила вторичным натяжением без признаков воспаления. В дальнейшем пациентка отмечала появление свища с обильным гнойным отделяемым в области проведенной операции. При обращении к травматологу-ортопеду диагностирована глубокая перипротезная инфекция, рекомендовано оперативное лечение в объеме 1 этапа двухэтапного ревизионного эндопротезирования. Госпитализирована в 21 отделение гнойной хирургии с костной патологией для проведения оперативного лечения.

Выполнен 1 этап ревизионного эндопротезирования: удаление эндопротеза, санация, установка спейсера левого тазобедренного сустава. Интраоперационно выявлен рост *S. haemolyticus* и *S. aureus*. Назначен курс антибактериальной терапии в объеме Левофлоксацин 500 мг x 2р/д внутрь + Амоксиклав 875 мг + 125 мг длительностью 6 недель с учётом чувствительности к антибактериальным препаратам. Послеоперационный период гладкий. После завершения курса антибактериальной терапии, пациенту проводилось скрининговое исследование с целью исключения рецидива ППИ/реинфекции левого тазобедренного сустава (рисунок 4.24).

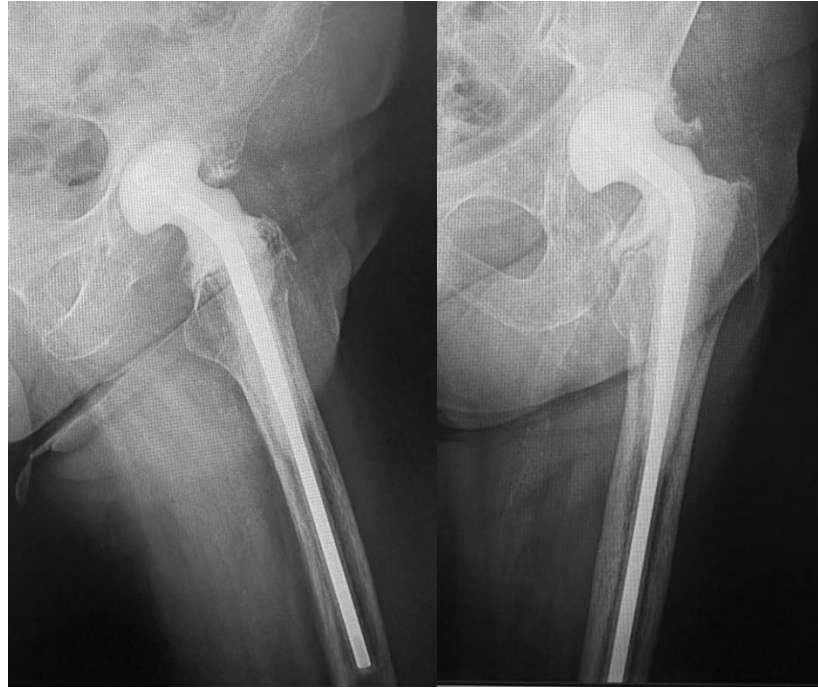


Рисунок 4.24 – Рентгенограммы до выполнения 2 этапа РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) слева (установлен официальный спейсер левого тазобедренного сустава) (авторский рисунок)

Результаты скринингового обследования представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Результаты сывороточных биомаркеров

СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ кл/л)
33	9	9,7

Ситуация трактуется как «реконвалесцент по ППИ» левого тазобедренного сустава. Пациент направлен на выполнение 2 этапа РЭТС.

Выполнен 2 этап ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава - удаление спейсера, санация, установка ревизионных компонентов эндопротеза (рисунок 4.25).

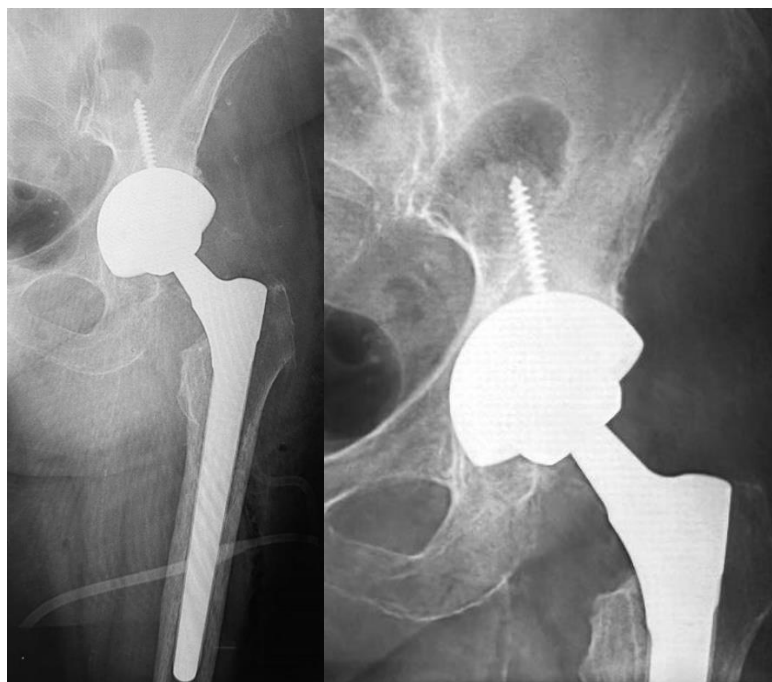


Рисунок 4.25 – Рентгенограммы после выполнения 2 этапа РЭТС (ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава) слева (на сроке 24 месяца с момента операции) (авторский рисунок)

Интраоперационно: альфа-дефензин экспресс-теста: положительный; Назначен курс эмпирической антибактериальной терапии широкого спектра действия.

Микробиологическое исследование: выявлен рост *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*.

Пациенту назначен курс таргетной пролонгированной антибактериальной терапии с учётом чувствительности выявленных микроорганизмов. Пациент выписан на 10 сутки с момента операции в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение хирурга, терапевта по месту жительства с рекомендациями по антибактериальной терапии в объеме Ципрофлоксацин – 500 мг х 2 р/д + Бисептол (Ко-тримоксазол) – 480 мг х 2р/д - длительностью в 6 недель.

Пациент находится под динамическим наблюдением. Послеоперационная рана зажила первично без признаков воспаления. Пациент активизирован с дополнительной опорой на костыли с дозированной нагрузкой на оперированную ногу. Однако уже через 2 недели с момента окончания приема антибактериальной терапии пациент стал отмечать появление болей в области левого тазобедренного

сустава и повышение температуры тела до 37,5С. Через 3 месяца с момента операции пациент госпитализирован в отделение гнойной хирургии одной из клинических больниц города Москвы, где по поводу абсцесса области левого тазобедренного сустава пациенту выполняют дебридмент (санацию) области левого тазобедренного сустава, а в результатах интраоперационного микробиологического исследования выявлен рост *S. epidermidis* (согласно представленной медицинской документации). Послеоперационная рана зажила вторичным натяжением без признаков воспаления. Пациенту назначался курс длительной антибактериальной терапии (согласно представленной медицинской документации - Ципрофлоксацин 500 мг x 2р/д сроком на 6 недель).

Несмотря на ранее выполненные операции, пациент предъявляет жалобы на боли в области левого тазобедренного сустава, нарушение опороспособности левой ноги.

На контрольном осмотре через 24 месяца с момента последней выполненной операции на тазобедренном суставе по результатам опроса показатели шкал составили: ННS (35 баллов), по шкале WOMAC (63 балла), по шкале ВАШ (7 баллов). Данные показатели соответствуют неудовлетворительному оценочному диапазону.

В настоящее время пациенту назначено дообследование согласно расширенному диагностическому протоколу с целью исключения глубокой формы ППИ.

#### **4.2.9. Резюме**

При анализе данного клинического случая обращают на себя внимание показатели сывороточных маркеров воспаления, соответствующие референсным значениям, позволяющие считать инфекцию купированной.

Однако уже интраоперационно альфа-дефензин экспресс-тест показал «положительный» результат, и был назначен курс антибактериальной терапии широкого спектра действия. Интраоперационно выполненное микробиологическое

исследование подтвердило «положительный» результат альфа-дефензин экспресс-теста, а назначенная антибактериальная терапия была скорректирована с учётом чувствительности выявленных микроорганизмов.

На фоне проводимой антибактериальной терапии состояние пациента оставалось стабильным, послеоперационная рана зажила первично, без признаков воспаления. Пациент стал более активен. Но уже спустя 2 недели с момента окончания приема антибактериальной терапии, назначенной на амбулаторный этап у пациента, можно отметить первые признаки воспалительного процесса в области левого тазобедренного сустава, вероятно, связанного с выявленными при выполнении 2 этапа РЭТС микроорганизмами.

Данный клинический пример демонстрирует необходимость выполнения расширенного обследования с аспирацией синовиальной жидкости тазобедренного сустава с последующим микробиологическим исследованием аспирата у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава перед выполнением ревизионного эндопротезирования. Наличие ранее установленного спейсера тазобедренного сустава является значимым фактором риска ППИ, что находит отражение в высоких рисках послеоперационных инфекционных осложнениях в отсутствие тщательной предоперационной диагностики реинфекции/рецидива ППИ.

## ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 5.1. Первая группа наблюдения (одноэтапное ревизионное эндопротезирование)

#### 5.1.1. Результаты периоперационной диагностики перипротезной инфекции у пациентов 1А и 1Б подгрупп

С учётом использования аналогичных биомаркеров ППИ (СОЭ, СРБ, определения количества лейкоцитов в общем анализе крови) у пациентов как 1Б подгруппы, так и в составе расширенного протокола диагностики 1А подгруппы был проведен сравнительный анализ данных показателей диагностической точности.

Показатели диагностической точности пациентов 1А и 1Б подгрупп представлены на диаграммах ниже (рисунки 5.1, 5.2, 5.3).

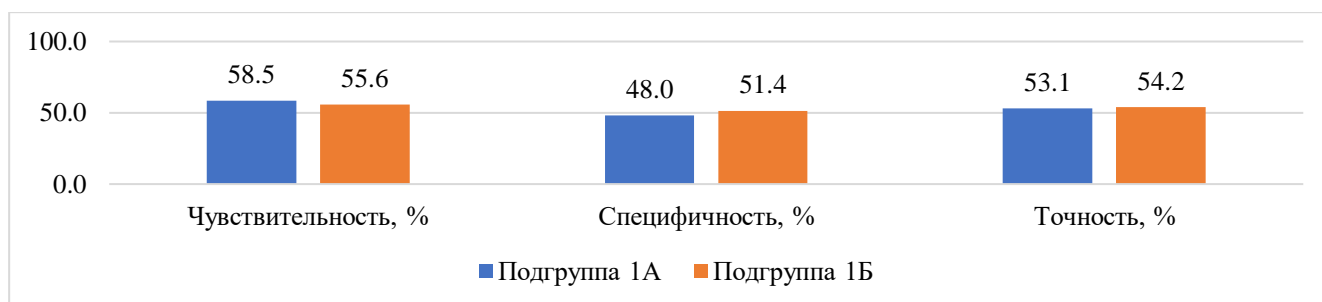


Рисунок 5.1 – Распределение результатов диагностических показателей СОЭ у пациентов 1А и 1Б подгруппы (авторский рисунок)

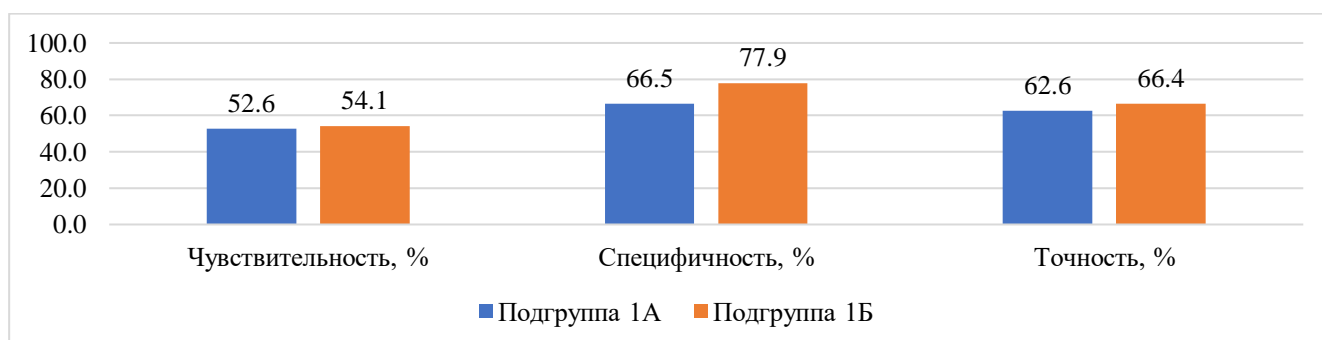


Рисунок 5.2 – Распределение результатов диагностических показателей СРБ у пациентов 1А и 1Б подгруппы (авторский рисунок)

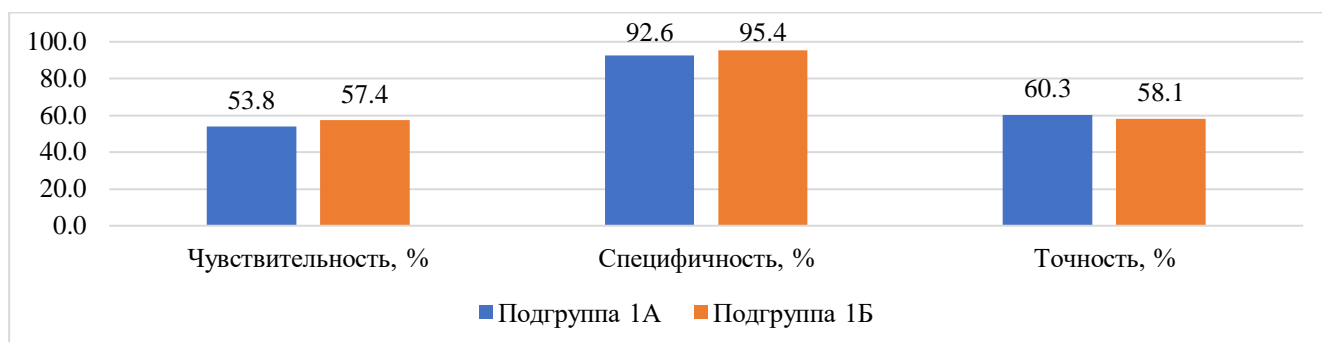


Рисунок 5.3 – Распределение результатов диагностических показателей уровня лейкоцитов в общем анализе крови у пациентов 1А и 1Б подгруппы (авторский рисунок)

Исходя из результатов статистического анализа при сравнении показателей диагностической точности использования СОЭ, СРБ и определения лейкоцитов в общем анализе крови среди пациентов 1А и 1Б подгрупп в рамках исключения ППИ, статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ )

При проведении расширенного предоперационного диагностического протокола пациентам 1А подгруппы показатель диагностической точности предоперационной диагностики ППИ составил 89,6% (95 пациентов, у которых результат предоперационной диагностики соответствовал окончательному диагнозу после выполнения РЭТС из 106 (общее число пациентов в подгруппе)).

При проведении скринингового предоперационного диагностического протокола совокупный показатель диагностической точности предоперационной диагностики ППИ (с учётом случаев появления свищевого хода на предоперационном этапе) среди пациентов 1Б подгруппы, составил 64,4% (49 пациентов, у которых результат предоперационной диагностики соответствовал окончательному диагнозу после выполнения РЭТС из 76 (общее число пациентов в подгруппе)).

При сравнительном анализе эффективности предоперационных диагностических протоколов отмечено 1,4-кратное увеличение показателя диагностической точности при использовании расширенного предоперационного диагностического протокола ( $p < 0,05$ ).

В 26 (24,5%) случаях среди пациентов 1А подгруппы проведение расширенного протокола позволило изменить тактику лечения, диагностировав ППИ и направить этих пациентов на установку спейсера (1 этап РЭТС).

В свою очередь, в 6 (7,8%) случаях среди пациентов 1Б подгруппы проведение скринингового протокола позволило изменить тактику лечения, диагностировав ППИ и направить на установку спейсера (1 этап РЭТС). Применение расширенного диагностического протокола позволило выбрать на дооперационном этапе наиболее рациональную тактику лечения, своевременно и точно установив диагноз в 3.1 раза больше в сравнении с применением скринингового диагностического протокола ( $p < 0,05$ ).

В 11 (13,8%) случаях, несмотря на выполнение расширенного диагностического протокола, у пациентов 1А подгруппы при выполнении одноэтапного РЭТС был выявлен рост микрофлоры при интраоперационном микробиологическом исследовании.

В 27 (38,5%) случаях, несмотря на выполнение скринингового диагностического протокола, пациентам 1Б подгруппы при выполнении одноэтапного РЭТС был выявлен рост микрофлоры при интраоперационном микробиологическом исследовании.

Отмечено 2,8-кратное снижение случаев интраоперационно выявленной ППИ при использовании расширенного диагностического протокола в сравнении с применением скринингового диагностического протокола ( $p < 0,05$ ).

### **5.1.2. Сравнительный анализ применения альфа-дефензин экспресс-теста**

При оценке эффективности интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов 1А подгруппы при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, было получено 49 (81,7%) случаев достоверных результатов.

При оценке эффективности интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов 1Б подгруппы при

получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, было получено 40 (76,9%) случаев достоверных результатов.

Статистически значимых различий при оценке эффективности интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста между 1А и 1Б подгруппами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### **5.1.3. Анализ микробного пейзажа**

При анализе микробного пейзажа у пациентов с выявленной ППИ по результатам интраоперационного микробиологического исследования 1А и 1Б подгрупп отмечается доминирование грамположительной микрофлоры как в изолированных случаях, так и при выявлении микробных ассоциаций – средние показатели 91,8% для грамположительной микрофлоры, 4,9% – для грамотрицательных микроорганизмов. Доля грибковой инфекции в спектре микробиологического профиля пациентов 1 группы составила 3,3%.

### **5.1.4. Сравнительный анализ осложнений**

При анализе случаев осложнений после проведенного оперативного лечения у пациентов 1А и 1Б подгрупп отмечено статистически значимое повышение количества случаев осложнений среди пациентов 1Б подгруппы: 17,5% против 37,1% – в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание количество инфекционных осложнений – при статистическом анализе количества инфекционных осложнений между пациентами 1А и 1Б подгрупп отмечено 2,3 кратное повышение числа случаев инфекционных осложнений в 1Б подгруппе ( $p < 0,05$ ).

### 5.1.5. Сравнительный анализ функциональных результатов

При оценке функциональных результатов лечения пациентов 1А и 1Б по шкалам Harris Hip Score, WOMAC и ВАШ на сроке наблюдения 24 месяца с момента операции отмечено статистически значимое различие между пациентами обеих подгрупп с диагностированной ППИ по результатам интраоперационного микробиологического исследования и пациентами, у которых роста микрофлоры выявлено не было ( $p < 0,05$ ). При сравнительном анализе этих же показателей между двумя подгруппами статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Разница до- и послеоперационных шкал у пациентов 1А, 1Б подгрупп

Шкала	$\Delta$ ННС	$\Delta$ WOMAC	$\Delta$ ВАШ
1А подгруппа: ППИ	30,1	-7,0	-2,3
1А подгруппа: роста нет	45,8	-22,7	-5,0
1Б подгруппа ППИ	31,6	-10,0	-1,7
1Б подгруппа: роста нет	50,8	-24,0	-4,2

## 5.2. Вторая группа наблюдения (пациенты с установленным спейсером)

### 5.2.1. Результаты периоперационной диагностики перипротезной инфекции у пациентов 2А и 2Б подгрупп

С учётом использования аналогичных биомаркеров реинфекции (СОЭ, СРБ, определения количества лейкоцитов в общем анализе крови) у пациентов как 2Б подгруппы, так и в составе расширенного протокола диагностики 2А подгруппы, был проведен сравнительный анализ данных показателей диагностической точности.

Показатели диагностической точности пациентов 2А и 2Б подгрупп представлены на диаграмме ниже (рисунки 5.4, 5.5, 5.6).

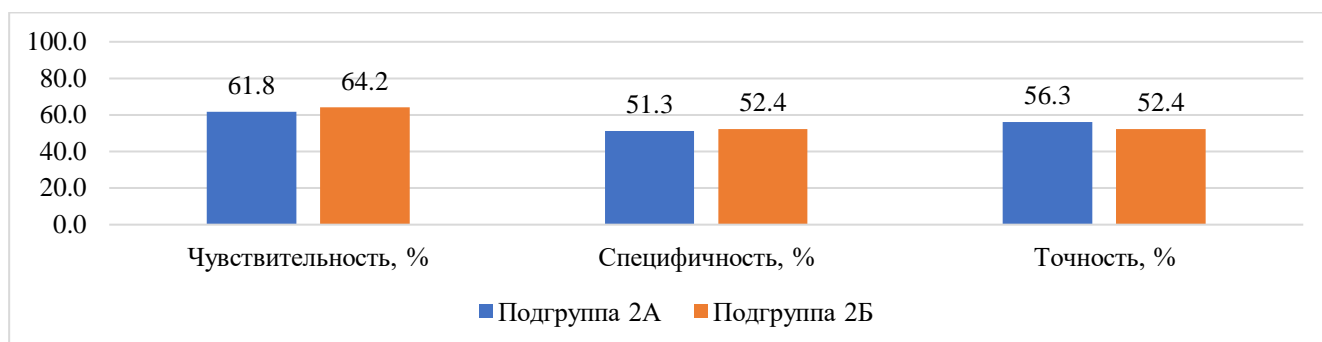


Рисунок 5.4 – Распределение результатов диагностических показателей СОЭ (скорость оседания эритроцитов) у пациентов 2А и 2Б подгруппы (авторский рисунок)

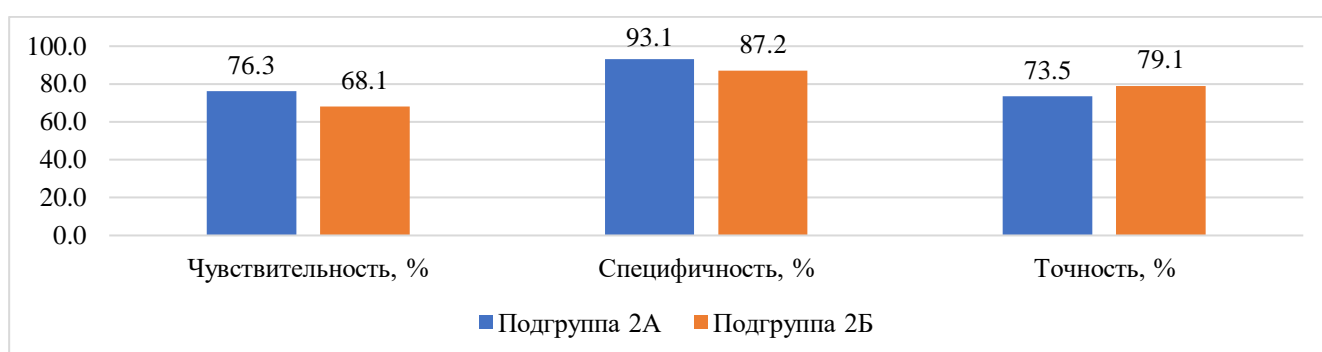


Рисунок 5.5 – Распределение результатов диагностических показателей СРБ у пациентов 2А и 2Б подгруппы (авторский рисунок)

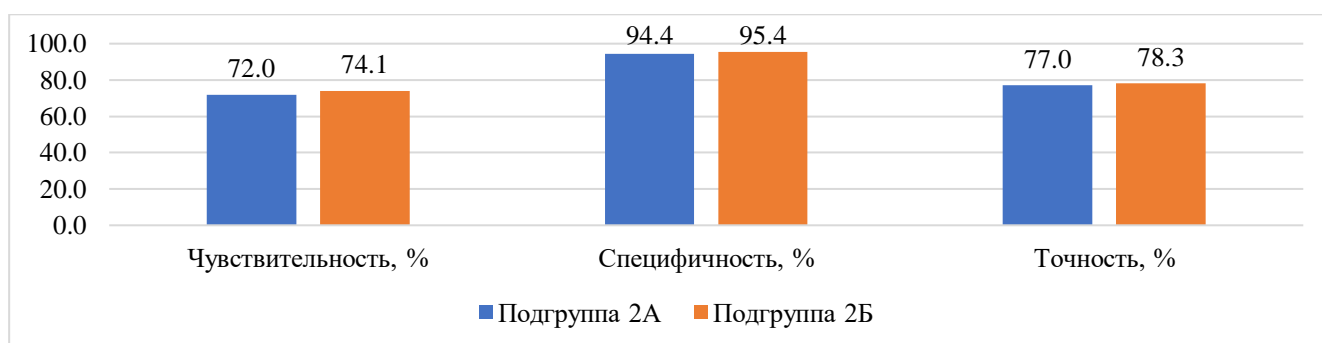


Рисунок 5.6 – Распределение результатов диагностических показателей уровня лейкоцитов в общем анализе крови у пациентов 2А и 2Б подгруппы (авторский рисунок)

Исходя из результатов статистического анализа при сравнении показателей диагностической точности использования СОЭ, СРБ и определения лейкоцитов в общем анализе крови среди пациентов 2А и 2Б подгрупп в рамках исключения реинфекции/рецидива ППИ, статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ )

При проведении расширенного предоперационного диагностического протокола показатель диагностической точности предоперационного исключения реинфекции/рецидива ППИ (с учётом случаев диагностированной реинфекции/рецидива ППИ при проведении предоперационной аспирации, подтвержденных повышенными показателями сывороточных биомаркеров) среди пациентов 2А подгруппы, составил 83,3% (60 пациентов, у которых результат предоперационной диагностики соответствовал окончательному диагнозу после выполнения РЭТС из 72 (общее число пациентов в подгруппе)).

Совокупный показатель диагностической точности предоперационного исключения реинфекции/рецидива ППИ (с учётом случаев появления свищевого хода на предоперационном этапе) при проведении скринингового предоперационного диагностического протокола среди пациентов 2Б подгруппы, составил 29,2% (19 пациентов, у которых результат предоперационной диагностики соответствовал окончательному диагнозу после выполнения РЭТС из 65 (общее число пациентов в подгруппе)).

При сравнительном анализе эффективности предоперационных диагностических протоколов отмечено 2,8 кратное увеличение показателя диагностической точности при использовании расширенного предоперационного диагностического протокола (2А подгруппа) в сравнении с скрининговым протоколом (2Б подгруппа) ( $p < 0,05$ ).

В 20 (27,7%) случаев среди пациентов 2А подгруппы проведение расширенного протокола позволило изменить тактику лечения, диагностировав рецидив ППИ/реинфекцию и направить на замену (повторную установку) спейсера (1 этап РЭТС). В свою очередь в 4 (7,2%) случаях среди пациентов 2Б подгруппы проведение скринингового протокола позволило изменить тактику лечения, диагностировав рецидив ППИ/реинфекцию и направить на замену (повторную установку) спейсера (1 этап РЭТС).

Применение расширенного диагностического протокола среди пациентов 2А подгруппы позволило выбрать на дооперационном этапе наиболее рациональную тактику лечения, своевременно и точно установив диагноз в 3,8 раз больше в

сравнении с применением скринингового диагностического протокола у пациентов 2Б подгруппы ( $p < 0,05$ ).

В 12 (23,1%) случаях, несмотря на выполнение расширенного диагностического протокола у пациентов 2А подгруппы при выполнении второго этапа РЭТС, был выявлен рост микрофлоры при интраоперационном микробиологическом исследовании.

В 36 (70,5%) случаях, несмотря на выполнение скринингового диагностического протокола пациентам 2Б подгруппы при выполнении второго этапа РЭТС, был выявлен рост микрофлоры при интраоперационном микробиологическом исследовании.

Отмечено 3,1-кратное снижение случаев интраоперационно выявленного роста микрофлоры при использовании расширенного диагностического протокола у пациентов 2А подгруппы в сравнении с применением скринингового диагностического протокола у пациентов 2Б подгруппы ( $p < 0,05$ ).

### **5.2.2. Сравнительный анализ применения альфа-дефензин экспресс-теста**

При оценке эффективности интраоперационной диагностики ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов 2А подгруппы при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, было получено 31 (75,6%) случаев достоверных результатов.

При оценке результатов интраоперационной верификации предоперационной диагностики рецидива ППИ/реифнекции с использованием альфа-дефензин экспресс-теста у пациентов 2Б подгруппы при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, было получено 30 (75,0%) случаев достоверных результатов.

Статистически значимых различий при оценке результатов интраоперационной рецидива ППИ/реифнекции с использованием альфа-дефензин экспресс-теста между 2А и 2Б подгруппами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### **5.2.3. Анализ микробного пейзажа**

При сравнительном анализе случаев рецидива ППИ и реинфекции при выполнении 2 этапа РЭТС по результатам интраоперационного микробиологического исследования среди пациентов 2А и 2Б подгрупп отмечено десятикратное снижение числа выявленных случаев рецидива ППИ и 2,3-кратное снижение числа выявленных случаев реинфекции при использовании расширенного предоперационного диагностического протокола (2А подгруппа) в сравнении с пациентами 2Б подгруппы, которым выполнялся скрининговый предоперационный диагностический протокол ( $p < 0,05$ ).

### **5.2.4. Реинфекция**

При анализе микробного пейзажа у пациентов с выявленным ростом микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования 2А и 2Б подгрупп отмечается доминирование грамположительной микрофлоры как в изолированных случаях, так и при выявлении микробных ассоциаций – средние показатели 76,9% для грамположительной микрофлоры, 19,3% – для грамотрицательных микроорганизмов. В составе микробного пейзажа у пациентов 2 группы была также выявлена грибковая инфекция в 3,8% случаев.

### **5.2.5. Рецидив перипротезной инфекции**

При анализе микробного пейзажа у пациентов с выявленным ростом микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования 2А и 2Б подгрупп отмечается доминирование грамположительной микрофлоры как в изолированных случаях, так и при выявлении микробных ассоциаций – средние показатели 81,2% для грамположительной микрофлоры, 18,8% – для грамотрицательных микроорганизмов.

### 5.2.6. Сравнительный анализ осложнений

При анализе случаев осложнений после проведенного оперативного лечения у пациентов 2А и 2Б подгрупп отмечено статистически значимое повышение количества случаев осложнений среди пациентов 2Б подгруппы: 28,8% в 2А подгруппе против 56,8% в 2Б подгруппе – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание количество инфекционных осложнений – при статистическом анализе количества инфекционных осложнений между пациентами 2А и 2Б подгрупп выявлено трехкратное снижение числа инфекционных осложнений при использовании расширенного предоперационного диагностического протокола (15,3% против 47,0%) ( $p < 0,05$ ).

### 5.2.7. Сравнительный анализ функциональных результатов

При оценке функциональных результатов лечения пациентов 2А и 2Б по шкалам Harris Hip Score, WOMAC и ВАШ на сроке наблюдения 24 месяца с момента операции отмечено статистически значимое различие показателей шкал между пациентами с выявленным ростом микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования и пациентами, у которых роста микрофлоры выявлено не было внутри каждой подгруппы ( $p < 0,05$ ).

При сравнительном анализе этих же показателей между двумя подгруппами (между пациентами с диагностированной инфекцией между пациентами 2А и 2Б подгрупп; между пациентами с отсутствием роста микрофлоры между пациентами 2А и 2Б подгрупп) статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Разница до- и послеоперационных шкал у пациентов 2А, 2Б подгрупп

Шкала	$\Delta$ ННС	$\Delta$ WOMAC	$\Delta$ ВАШ
2А подгруппа: выявлен рост микрофлоры	34,9	-9,1	-1,8
2А подгруппа: роста нет	51,3	-21,0	-4,8
2Б подгруппа: выявлен рост микрофлоры	21,9	-12,3	-1,7

Продолжение Таблицы 5.2

2Б подгруппа: роста нет	50,9	-24,0	-4,9
-------------------------	------	-------	------

### **5.3. Сравнительная оценка результатов применения диагностических протоколов при определении перипротезной инфекции**

#### **5.3.1. Расширенный протокол**

Применение расширенного диагностического протокола у пациентов 1А и 2А подгрупп позволило в 25,8% случаев уже на дооперационном этапе установить правильный диагноз (выявлена ППИ/рецидив ППИ/реинфекция) и выбрать наиболее рациональную тактику лечения.

Совокупный показатель эффективности диагностики ППИ с использованием расширенного предоперационного протокола составил 81,6%. В 18,4% случаев исходя из результатов интраоперационного микробиологического исследования при выполнении РЭТС результат предоперационного обследования не соответствовал результатам интраоперационной диагностики.

Проанализированы и выявлены наиболее эффективные провоспалительные биомаркеры определения ППИ/рецидива ППИ/реинфекции.

Так, у пациентов с установленным эндопротезом тазобедренного сустава (1А подгруппа) наилучшими показателями диагностической точности обладали такие сывороточные биомаркеры как: СРБ, интерлейкин-6, фибриноген, D-димер. Применение этих биомаркеров у пациентов 1А подгруппы обеспечило наиболее эффективную диагностику ППИ на предоперационном этапе.

У пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава (2А подгруппа) наиболее высокими показателями диагностической точности обладали такие биомаркеры, как: СРБ, интерлейкин-6, определение лейкоцитов в общем анализе крови и определение цитоза синовиальной жидкости. Использование этих диагностических тестов позволило наиболее точно исключить рецидив ППИ/реинфекцию у пациентов 2А подгруппы.

Средние значения показателей диагностической точности определения ППИ/рецидива ППИ/реинфекции при использовании расширенных предоперационных диагностических протоколов у пациентов 1А и 2А подгрупп представлены на диаграмме ниже (рисунок 5.7).

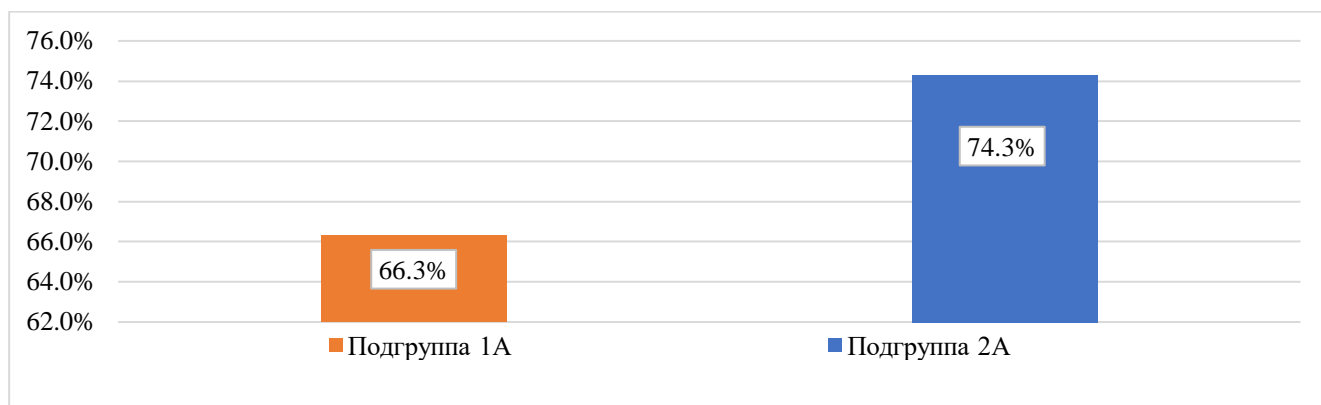


Рисунок 5.7 – Показатели диагностической точности определения ППИ/реинфекции/рецидива ППИ 1А и 2А подгрупп (авторский рисунок)

Совокупная эффективность интраоперационной экспресс диагностики с использованием альфа-дефензин экспресс-теста среди пациентов 1А и 2А подгрупп при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, составила 78,6%.

Совокупное количество осложнений среди пациентов 1А и 2А подгрупп составило 23,1%. Количество инфекционных осложнений среди пациентов 1А и 2А подгрупп составило: 13,9%

Совокупные показатели изменения до- и послеоперационных результатов шкал-опросников ННС, WOMAC, ВАШ у пациентов 1А и 2А подгрупп у пациентов с интраоперационно выявленным ростом микрофлоры и без выявленного роста микрофлоры представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Изменение показателей шкал ННС, WOMAC, ВАШ среди пациентов 1А и 2А подгрупп

Шкала	Δ ННС	Δ WOMAC	Δ ВАШ
1А+2А подгруппа выявлен рост микрофлоры	32,5	-8,0	2,0
1А+2А подгруппа роста нет	48,5	-21,8	-4,9

### 5.3.2. Скрининговый протокол

Применение скринингового диагностического протокола у пациентов 1Б и 2Б подгрупп позволило в 7,6% случаев уже на дооперационном этапе установить правильный диагноз (выявлена ППИ/рецидив ППИ/реинфекция) и выбрать наиболее рациональную тактику лечения.

Совокупная эффективность диагностики ППИ с использованием скринингового предоперационного протокола составила 45,5%. В 54,5% случаев исходя из результатов интраоперационного микробиологического исследования при выполнении РЭТС результат предоперационного обследования не соответствовал результатам интраоперационной диагностики.

Проанализированы и выявлены наиболее эффективные провоспалительные биомаркеры определения ППИ/рецидива ППИ/реинфекции.

Использование сывороточного СРБ позволило с наиболее высокими показателями диагностической точности определить ППИ/рецидив ППИ/реинфекцию у пациентов 1Б и 2Б подгрупп. Среднее значение показателя диагностической точности определения СРБ среди пациентов 1Б и 2Б подгрупп составило 72,7%.

Усредненные значения показателей диагностической точности используемых биомаркеров определения ППИ/рецидива ППИ/реинфекции при использовании скрининговых предоперационных диагностических протоколов у пациентов 1Б и 2Б подгрупп представлены на диаграмме ниже (рисунок 5.8).

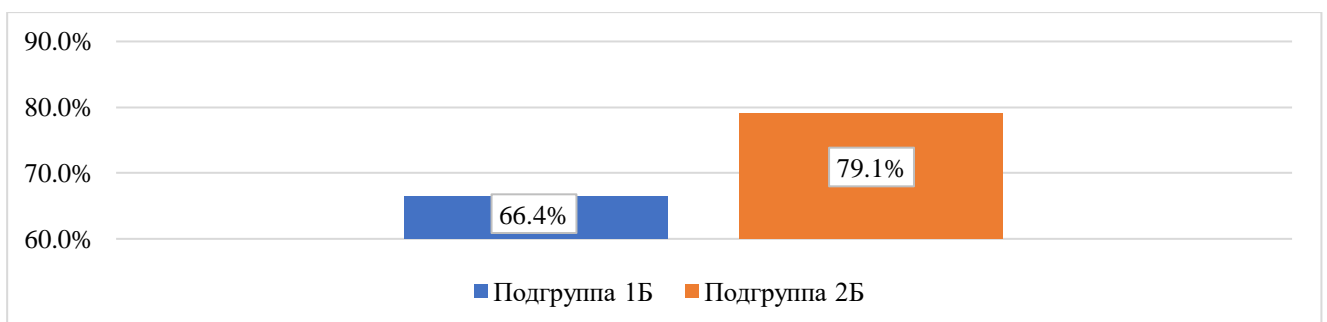


Рисунок 5.8 – Показатели диагностической точности определения ППИ/реинфекции/рецидива ППИ 1Б и 2Б подгрупп (авторский рисунок)

Совокупная эффективность интраоперационной экспресс диагностики с использованием альфа-дефензин экспресс-теста среди пациентов 1Б и 2Б подгрупп составила 75,9%.

Совокупное количество осложнений среди пациентов 1Б и 2Б подгрупп составило 46,9%. Количество инфекционных осложнений среди пациентов 1Б и 2Б подгрупп составило: 37,5%

Совокупные показатели изменения до- и послеоперационных результатов шкал-опросников ННS, WOMAC, ВАШ у пациентов 1Б и 2Б подгрупп у пациентов с интраоперационно выявленным ростом микрофлоры и без выявленного роста микрофлоры представлены в таблице ниже (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Изменение показателей шкал ННS, WOMAC, ВАШ среди пациентов 1Б и 2Б подгрупп

Шкала	Δ ННS	Δ WOMAC	Δ ВАШ
1Б+2Б подгруппа выявлен рост микрофлоры	26,7	-11,1	-1,7
1Б+2Б подгруппа роста нет	50,8	-24,0	-4,5

### Резюме

Применение расширенного диагностического протокола у пациентов 1А и 2А подгрупп позволило уже на дооперационном этапе установить правильный диагноз (выявлена ППИ/рецидив ППИ/реинфекция) и выбрать наиболее рациональную тактику лечения в 3,4 раза больше в сравнении с использованием скринингового диагностического протокола, использовавшегося у пациентов 1Б и 2Б подгрупп (рисунки 5.9, 5.10) ( $p < 0,05$ ).



Рисунок 5.9 – Результаты применения расширенного и скринингового диагностического протоколов: распределение выявленных случаев ППИ на предоперационном этапе (авторский рисунок)

При сравнении показателя диагностической точности применения расширенного диагностического протокола (1А, 2А) в сравнении со скрининговым протоколом (1Б, 2Б) последняя оказалась в 1,9 раз ниже (рисунок 5.10) ( $p < 0,05$ ).

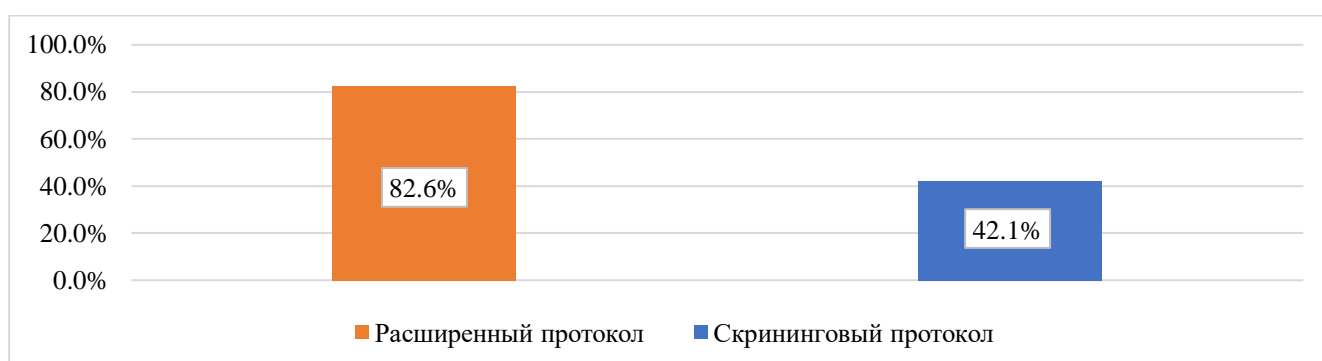


Рисунок 5.10 – Результаты применения расширенного и скринингового диагностического протоколов: показатель диагностической точности используемых протоколов (авторский рисунок)

Среднее значение показателей диагностической точности наиболее эффективных из используемых биомаркеров определения ППИ/реинфекции/рецидива ППИ оказалось выше среди пациентов 1А и 2А подгрупп в 1.1 раз в сравнении с пациентами 1Б и 2Б подгрупп (рисунок 5.11) ( $p > 0,05$ ).



Рисунок 5.11 – Результаты применения расширенного и скринингового диагностического протоколов: показатель диагностической точности используемых биомаркеров (авторский рисунок)

Количество интраоперационно выявленных случаев роста микрофлоры среди пациентов, которые проходили предоперационное обследование с использованием расширенного диагностического протокола оказалось в 3,1 раза ниже в сравнении с результатами интраоперационного микробиологического исследования пациентов 1Б и 2Б подгруппы (рисунок 5.12) ( $p < 0,05$ ).



Рисунок 5.12 – Результаты применения расширенного и скринингового диагностического протоколов: распределение интраоперационно выявленных случаев роста микрофлоры (авторский рисунок)

Данные факты говорят о высокой диагностической ценности использования предоперационной диагностической пункции с выполнением аспирации синовиальной жидкости исследуемого сустава и последующим микробиологическим исследованием пунктата.

Статистический анализ показателей диагностической точности интраоперационной верификации результатов предоперационной диагностики скринингового и расширенного диагностического протоколов с использованием альфа-дефензин экспресс-теста не выявил статистически значимых различий (рисунок 5.13) ( $p > 0,05$ ).



Рисунок 5.13 – Результаты применения расширенного и скринингового диагностического протоколов: показатель диагностической точности интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста (авторский рисунок)

Однако количество истинно положительных случаев интраоперационно выполненного альфа-дефензин экспресс-теста, подтвержденного ростом микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования в 3,3 раза выше среди пациентов, которым применялся скрининговый диагностический протокол в сравнении с пациентами 1А и 2А подгрупп (расширенный диагностический протокол) (рисунок 5.14) ( $p < 0,05$ ).



Рисунок 5.14 – Результаты применения расширенного и скринингового диагностического протоколов: распределение истинно положительных интраоперационно выполненных случаев применения альфа-дефензин экспресс-теста (авторский рисунок)

Сравнительный анализ количества осложнений, в том числе инфекционных между пациентами, которым применялся протокол расширенной предоперационной диагностики ППИ/реинфекции/рецидива ППИ и пациенты, которые обследовались с использованием скринингового диагностического протокола продемонстрировал двукратное снижение общего количества

осложнений и 2,7 кратное снижение числа инфекционных осложнений у пациентов 1А и 2А подгрупп (рисунок 5.15) ( $p < 0,05$ ).

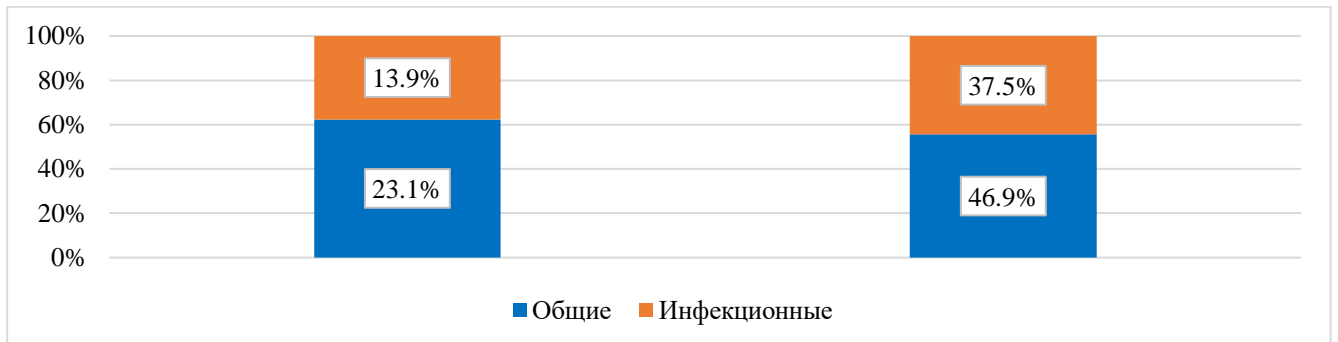


Рисунок 5.15 – Результаты применения расширенного и скринингового диагностического протоколов: распределение количества осложнений (авторский рисунок)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее диссертационное исследование посвящено повышению эффективности диагностики перипротезной инфекции тазобедренного сустава у пациентов перед ревизионным эндопротезированием.

Исследование основано на проспективном и ретроспективном анализе эффективности различных биомаркеров ППИ, верификации результатов предоперационной диагностики ППИ по результатам интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста и корреляции полученных результатов с отсутствием или выявлением роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования образцов перипротезных/периимплантных тканей и синовиальной жидкости.

Диссертационную работу можно разделить на 2 этапа:

Этап 1 – Анализ результатов наблюдений и разработка расширенного протокола предоперационной диагностики ППИ, реинфекции и рецидива ППИ перед выполнением ревизионного эндопротезирования.

Этап 2 – Верификация результатов предоперационной диагностики ППИ и реинфекции с помощью интраоперационного микробиологического исследования, анализ микробиологического профиля и показателей диагностической значимости предоперационных протоколов и интраоперационного альфа-дефензин экспресс-теста.

На первом этапе исследования был разработан расширенный протокол предоперационной диагностики ППИ. Пациенты из проспективных подгрупп 1А (106 пациентов) и 2А (72 пациента) проходили предоперационное обследование в соответствии с расширенным протоколом. Пациенты из ретроспективных подгрупп 1Б (76 пациентов) и 2Б (55 пациентов) проходили предоперационную диагностику ППИ с использованием скринингового протокола.

Второй этап исследования включал интраоперационную верификацию результатов предоперационного обследования пациентов согласно используемым диагностическим протоколам. Был проведен анализ показателей диагностической

значимости применяемых методов периоперационной диагностики ППИ, а также изучен микробиологический профиль пациентов при выполнении ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава.

В сферу интересов попали пациенты, готовящиеся к выполнению РЭТС с ранее установленными эндопротезами (1 группа – 182 пациента), спейсерами (2 группа – 127 пациентов) тазобедренного сустава. Данным пациентам в зависимости от подгруппы (1А – (106 пациентов), 2А – (72 пациента) - проспективные), (1Б - (76 пациентов), 2Б - (55 пациент) – ретроспективные) применялся расширенный (А подгруппы) или скрининговый (Б подгруппы) протокол диагностики с целью исключения ППИ/рецидива ППИ/реинфекции.

Критерием включения пациента в 1 группу данного исследования являлось обязательное наличие жалоб на боли в паховой области со стороны интересующего тазобедренного сустава, соответствующей показателю по шкале ВАШ не менее 7 баллов, снижение опороспособности конечности, а также рентгенологически подтвержденные признаки расшатывания компонентов эндопротеза. Для пациентов 2 группы – наличие установленного спейсера тазобедренного сустава.

У всех пациентов, независимо от группы анализировали данные объективного осмотра (наличие/отсутствие свища, локальной гиперемии, гипертермии), выполнение функциональных проб, данные медицинской документации (выписные эпикризы, записи предыдущих осмотров). В обязательном порядке проводился анализ представленных рентгенограмм, КТ/МРТ исследований (при наличии) в хронологическом порядке. Все пациенты анкетировались по шкалам-опросникам (WOMAC, NRS, ВАШ) на этапе диагностики и на сроке 24 месяца с момента выполнения соответствующего оперативного лечения (одноэтапное/второй этап двухэтапного РЭТС).

В дальнейшем пациентов проспективной группы направляли на выполнение расширенного, а пациентов ретроспективной группы – скринингового протокола диагностики ППИ/исключения рецидива ППИ/реинфекции. В случае получения «сомнительных» результатов, пациентам проспективной группы протокол расширенной диагностики выполняли повторно.

Согласно результатам проведенных диагностических мероприятий у всех пациентов, поступавших на ревизионную операцию, ППИ/реинфекция/рецидив ППИ были исключены.

Согласно полученным результатам интраоперационного микробиологического исследования образцов периимплантных тканей и синовиальной жидкости было выявлено 38 случаев ППИ среди пациентов 1 группы и 48 случаев роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования при выполнении 2 этапа РЭТС среди пациентов 2 группы.

В 1 группе пациентов наибольшее количество интраоперационно выявленной ППИ отмечено в 1Б подгруппе – 27 (38,5%). В то время как в 1А подгруппе выявлено всего 11 (13,8%) случаев ППИ.

В данном случае, продемонстрированы данные о снижении количества случаев выявления ППИ при интраоперационном микробиологическом исследовании в 2,7 раза при выполнении расширенного протокола предоперационной диагностики, а точность использования протокола расширенного обследования с выполнением микробиологического исследования аспирата тазобедренного сустава (подгруппа 1А– 89,6%) оказалась в 1,4 раза выше, чем у пациентов, которым выполнялся скрининговый диагностический протокол (подгруппа 1Б – 64,4%).

Самые низкие показатели диагностической точности среди используемых биомаркеров в 1 группе пациентов были продемонстрированы при использовании сывороточного биомаркера СОЭ:

- Среди пациентов подгруппы 1А - 58,5% (чувствительность), 48,0% (специфичность), 53,1% (точность);

- Среди пациентов подгруппы 1Б - 55,6% (чувствительность), 51,4% (специфичность), 54,2% (точность).

Наилучшие диагностические показатели среди пациентов 1 группы были получены при использовании следующих сывороточных биомаркеров:

- Подгруппа 1А: ИЛ-6 - 58,7% (чувствительность), 77,4% (специфичность), 69,5% (точность); D-димер - 41,5% (чувствительность), 72,1% (специфичность), 68,1% (точность); фибриноген - 60,1% (чувствительность), 65,2% (специфичность), 65,2% (точность), СРБ – 52,6% (чувствительность), 66,5% (специфичность), 62,6% (точность);

- Подгруппа 1Б: СРБ – 54,1% (чувствительность), 77,9% (специфичность), 66,4% (точность); определение лейкоцитов в общем анализе крови – 57,4% (чувствительность), 95,4% (специфичность), 58,1% (точность).

Стоит отметить, что результаты применения предоперационных синовиальных биомаркеров у пациентов 1А подгруппы продемонстрировали не самые высокие значения:

- ЦИТОЗ СЖ: 52,5% (чувствительность), 85,3% (специфичность), 61,7% (точность);

- ПЯН СЖ: 42,8% (чувствительность), 72,0% (специфичность), 56,2% (точность).

Несмотря на невысокие значения чувствительности синовиальных маркеров, показатель специфичности ЦИТОЗА в синовиальной жидкости среди пациентов 1А подгруппы оказался одним из самых высоких.

Диагностические показатели используемых биомаркеров среди пациентов 2 группы хоть и продемонстрировали более высокие значения, однако этот факт не позволил снизить количество интраоперационно выявленных случаев роста микрофлоры. Всего среди пациентов 2 группы выявлено 48 случаев роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования.

Расширенный протокол исключения рецидива ППИ/реинфекции позволил снизить количество интраоперационно выявленных случаев роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования в 3 раза. В 2А подгруппе выявлено 12 (23,1%), а в 2Б – 36 (70,6%) случаев рецидива ППИ/реинфекции. Зафиксировано повышение точности исключения рецидива/реинфекции ППИ при использовании расширенного предоперационного

диагностического протокола (2А подгруппа – 83,3) в 2,8 раза по сравнению с показателем точности скринингового диагностического предоперационного протокола, используемого у пациентов 2Б подгруппы (2Б подгруппа– 29,2%).

Важно отметить, что при анализе и сравнении микрофлоры среди пациентов 2 группы, полученной во время выполнения 1 этапа (установки спейсера), были обнаружены случаи рецидива ППИ (выявление как минимум 1 штамма микроорганизмов, ранее обнаруженного при выполнении 1 этапа РЭТС) – 11 (10,6%) случаев и реинфицирование ППИ (выявление микроорганизмов, отличающихся от ранее выявленных на 1 этапе РЭТС) – 37 (35,9%) случаев

Биомаркером, продемонстрировавшим наилучшие диагностические показатели среди пациентов 2 группы, оказались лейкоциты в общем анализе крови. Так, у пациентов 2А подгруппы были получены следующие результаты: 72,0% (чувствительность), 94,4% (специфичность), 77,0% (точность).

Этот же биомаркер показал схожие результаты при определении ППИ у пациентов 2Б подгруппы: 74,1% (чувствительность), 95,4% (специфичность), 78,3% (точность).

Высокие показатели диагностической значимости были также получены среди пациентов обеих (2А, 2Б) подгрупп при использовании такого сывороточного маркера как СРБ:

- Подгруппа 2А: 76,3% (чувствительность), 93,1% (специфичность), 73,5% (точность);

- Подгруппа 2Б: 68,1% (чувствительность), 87,2% (специфичность), 79,1% (точность).

В подгруппе 2А были получены хорошие результаты диагностических показателей при использовании сывороточных биомаркеров:

- ИЛ-6: 70,1% (чувствительность), 87,5% (специфичность), 70,6% (точность);

- D-димер: 66,6% (чувствительность), 85,5% (специфичность), 69,1% (точность).

Среди используемых синовиальных маркеров ППИ были получены высокие показатели специфичности (98,9%) и точности (76,2%) при невысоком значении чувствительности (44,8%) при определении ЦИТОЗА синовиальной жидкости.

Показатели, продемонстрировавшие наименьшие значения диагностической значимости при предоперационном исключении рецидива ППИ/реинфекции у пациентов с установленным спейсером (2 группа) были продемонстрированы при определении сывороточных маркеров СОЭ:

- Подгруппа 2А: 61,8% (чувствительность), 51,3% (специфичность), 56,3% (точность);

- Подгруппа 2Б: 64,2% (чувствительность), 52,4% (специфичность), 52,4% (точность).

У пациентов 2А подгруппы наименьшие значения диагностической точности оказались выявлены при определении:

- Сывороточного фибриногена: 53,3% (чувствительность), 62,5% (специфичность), 51,4% (точность);

- ПЯН синовиальной жидкости: 78,0% (чувствительность), 62,6% (специфичность), 53,6% (точность).

Результаты исследования демонстрируют важность выполнения расширенной предоперационной диагностики, включающей аспирацию синовиальной жидкости с последующим микробиологическим и цитологическим исследованием пунктата, а также выполнением анализов крови для определения сывороточных биомаркеров с целью снижения количества случаев интраоперационно выявленной ППИ/рецидива ППИ/реинфекции.

В зависимости от типа ранее установленного импланта расширенный диагностический протокол позволил повысить совокупную точность диагностики в 1,4 раза для пациентов с установленным эндопротезом и в 2,8 раза для пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава.

Расширенный предоперационный протокол, используемый у пациентов 1А и 2А подгрупп, обеспечил соответственно 89,6% и 83,3% точность исключения

случаев ППИ/реинфекции/рецидива ППИ по результатам интраоперационного микробиологического исследования.

Применение скринингового предоперационного диагностического протокола у пациентов 1Б и 2Б подгрупп позволило соответственно в 64,4% и 29,2% случаев исключить ППИ/реинфекцию/рецидив ППИ.

В свою очередь, хочется отдельно обратить внимание на проблему «сухого сустава». По результатам нашего исследования с данной проблемой при интраоперационной верификации результатов предоперационной диагностики ППИ в 1 группе пациентов, мы столкнулись в 21 (14,0%) случае. Стоит добавить, что было получено ещё 17 (11,3%) случаев скудного интраоперационного аспирационного биоматериала, цитологический анализ и альфа-дефензин экспресс-тест которого не проводились в связи с высокой вероятностью неинформативных результатов. В совокупности - в 38 (25,3%) случаях оценить информативность любых синовиальных маркеров у пациентов с установленным эндопротезом тазобедренного сустава (1 группа) не представляется возможным.

Отсутствие синовиальной жидкости, получение крайне малого количества или получение аспирата макроскопически содержащего большое количество попутной крови было также зафиксировано и во 2 группе пациентов. Так, «сухой сустав» отмечен в 15 (14,5%) случаях, а получение скудного количества синовиальной жидкости (до 3 мл) или же содержащей большое количество геморрагического компонента было выявлено у 7 (6,7%) пациентов. Суммарно проанализировать информативность синовиальных биомаркеров инфекционных осложнений у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава не представляется возможным – в 22 (21,3%) случаях.

С учётом вышеизложенного, интраоперационная диагностика ППИ/рецидива ППИ/реинфекции с использованием альфа-дефензин экспресс-теста имела ограничение: невозможно было провести исследование в 25,3% случаях в 1 группе пациентов и в 21,3% случаев во 2 группе пациентов. При получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, были получены данные о 79,3% диагностической точности метода при выполнении одноэтапного

ревизионного эндопротезирования (1 группа). При оценке диагностической точности метода среди пациентов с установленным спейсером (2 группа) данный показатель составил 75,3%.

Альфа-дефензин экспресс-тест, использовавшийся при выполнении одноэтапного ревизионного эндопротезирования при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста среди пациентов 1 группы с целью интраоперационной диагностики ППИ, позволил в 10 (8,9%) случаях интраоперационно определить наличие перипротезной инфекции и скорректировать дальнейшее лечение.

У пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава (2 группа) при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста во время выполнения второго этапа двухэтапного ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава, альфа-дефензин экспресс-тест в 10 (12,3%) случаях интраоперационно обнаружил реинфекцию/рецидив ППИ, что позволило изменить тактику лечения у этих пациентов.

Применение интраоперационной экспресс диагностики с целью исключения ППИ/рецидива ППИ/реинфекции среди пациентов 1 и 2 групп при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста, позволило в 20 (10,3%) случаях верифицировать наличие инфекции в области оперируемого тазобедренного сустава, что повлияло на дальнейшую тактику лечения.

Выявлено 3,3-кратное (4,9% против 16,3%) снижение случаев интраоперационной верификации результатов предоперационной диагностики ППИ/реинфекции/рецидива ППИ с использованием альфа-дефензин экспресс-теста при получении синовиальной жидкости, удовлетворяющей требованиям выполнения теста у пациентов, которым в рамках предоперационного исключения ППИ/реинфекции/рецидива ППИ (1А, 2А подгруппы) был проведен расширенный диагностический протокол в сравнении с пациентами 1Б, 2Б подгрупп, которым проводился скрининговый диагностический предоперационный протокол.

Нами был также проанализирован микробиологический пейзаж у пациентов обеих групп. У пациентов 1 группы по результатам интраоперационного микробиологического исследования было выявлено 38 случаев ППИ: 11 (1А подгруппа), 27 (1Б подгруппа), в составе которых выделено 20 изолированных штаммов микроорганизмов, а также 18 микробных ассоциаций.

Исходя из полученных результатов, в том числе в составе полимикробных ассоциаций, преобладающим штаммом микроорганизмов, выявленных у пациентов 1 группы, оказался метициллин-чувствительный коагулазонегативный стафилококк: MSSE – 16,3% случаев. В спектр наиболее часто выявляемых микроорганизмов попали также: MRSE – 14,7% *S. hominis* – 11,4%, *S. warneri* – 8,1%, и *K. pneumoniae* – 6,5%.

При анализе микробиологического пейзажа у пациентов 2 группы по результатам интраоперационного микробиологического исследования выявлено 48 (46,6%) случаев роста микрофлоры, из которых в 10 (20,8%) диагностирован рецидив ППИ, а у 38 (79,1%) пациентов – реинфекция. Из 48 выявленных случаев роста микрофлоры выделено 30 (62,5%) изолированных штаммов микроорганизмов и 18 (37,5%) случаев микробных ассоциаций.

Наиболее часто встречающимися микроорганизмами среди пациентов 2 группы по результатам интраоперационного микробиологического исследования, включая микроорганизмы, входящие в состав микробных ассоциаций, оказались: MRSE – 21,8%, MSSE – 14,0%, *S. haemolyticus* – 9,3%, *K. pneumoniae* – 7,8%, *S. hominis* – 5,0%.

Примечательно, что именно в группе пациентов с установленным спейсером доминирующим микроорганизмом оказался метициллин-резистентный эпидермальный стафилококк.

В рамках оценки функциональных результатов было отмечено статистически значимое улучшение показателей функциональных шкал среди пациентов 1 и 2 групп с отсутствием роста микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования в сравнении с пациентами, у которых при выполнении ревизионного эндопротезирования была выявлена

ППИ/реинфекция/рецидив ППИ. Интраоперационное выявление ППИ у пациентов при выполнении ревизионного эндопротезирования приводило к более низким значениям шкал ННС, WOMAC и ВАШ.

При сравнении средних значений шкал у пациентов с выявленным ростом микрофлоры по результатам интраоперационного микробиологического исследования среди пациентов 1А и 1Б подгрупп, а также при сравнении пациентов 2А и 2Б подгрупп отмечены статистически значимые различия на уровне  $p < 0.05$ .

Средние значения используемых шкал при анализе результатов среди пациентов подгрупп 1А и 1Б составили:

- ННС – 61,1 против 82,8 баллов; WOMAC – 59,1 против 46,2 баллов; ВАШ – 6,2 против 3,6 на сроке 24 месяца с момента выполнения ревизионной операции.

Средние значения показателей шкал при анализе результатов среди пациентов подгрупп 2А и 2Б:

- ННС – 59,1 против 82,1 баллов; WOMAC – 51,2 против 39,1 баллов; ВАШ – 6,3 против 3,2 на сроке 24 месяца с момента выполнения ревизионной операции.

Полученные результаты свидетельствуют о значимых функциональных нарушениях и более выраженном болевом синдроме в оперированном суставе среди пациентов с диагностированной ППИ по результатам интраоперационного микробиологического исследования во время выполнения РЭТС. Данный факт связан с необходимостью длительной антибактериальной терапии, потенциальными ревизионными/санирующими операциями, снижением опороспособности конечности и многими другими факторами, приводящими к снижению качества жизни пациентов с диагностированной ППИ.

На основании результатов предоперационного обследования пациентов, были сформированы расширенные предоперационные протоколы, включающие наиболее эффективные маркеры, позволяющие с наибольшим показателем диагностической точности исключить ППИ перед выполнением ревизионного вмешательства.

Так, для пациентов с признаками расшатывания компонентов эндопротеза, готовящихся к выполнению одноэтапного РЭТС, в расширенный диагностический

протокол должен быть включен следующий перечень предоперационных обследований:

- Выполнение диагностической аспирации синовиальной жидкости тазобедренного сустава с выполнением микробиологического и цитологического исследования пунктата.

- Выполнение анализов крови с определением сывороточных показателей: СРБ, ИЛ-6, фибриноген, D-димер.

Пациентам, поступающим для выполнения 2 этапа РЭТС с установленным спейсером тазобедренного сустава в рамках предоперационного исключения рецидива ППИ/реинфекции, рекомендовано выполнение расширенного протокола, включающего:

- Выполнение диагностической аспирации синовиальной жидкости тазобедренного сустава с выполнением микробиологического и цитологического исследования пунктата.

- Выполнение анализов крови с определением сывороточных показателей: СРБ, ИЛ-6, определением количества лейкоцитов в общем анализе крови, D-димер.

## ВЫВОДЫ

1. Диагностическая точность традиционных скрининговых методов выявления ППИ составляет: для показателя уровня лейкоцитов в общем анализе крови - 68,4 %, для СРБ – 70,4% %, для СОЭ – 54,0 %. Среднее значение показателя диагностической точности скрининговых методов диагностики ППИ составило 62,9%.

2. При использовании расширенного протокола определения ППИ с исследованием пунктата тазобедренного сустава и дополнительных маркеров (ИЛ-6, фибриноген, D-димер, определение количества лейкоцитов в общем анализе крови) диагностическая точность составила 89,6% (для пациентов с установленным эндопротезом) и 83,3% (для пациентов с установленным спейсером). Среднее значение показателя диагностической точности расширенного протокола диагностики ППИ составило 86,4%.

3. Расширенный протокол обследования пациентов позволил дополнительно в 24,8% исключить ППИ у пациентов с установленным эндопротезом тазобедренного сустава при интраоперационной верификации результатов предоперационной диагностики по сравнению с результатами скринингового обследования и в 47,4% случаев дополнительно исключить рецидив/реинфекцию ППИ у пациентов с установленным спейсером тазобедренного сустава.

4. Финишное интраоперационное обследование пациентов подтвердило данные, полученные при реализации расширенного протокола в 81,5% наблюдений, и скринингового обследования – в 45,5%

5. Применение разработанной системы диагностики перипротезной инфекции в клинической практике позволило своевременно скорректировать хирургическую тактику, отказавшись от первоначально запланированного одноэтапного ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в пользу 1 этапа двухэтапного ревизионного эндопротезирования (при подтверждении ППИ) в 24,5% случаев и выполнить повторно 1 этап двухэтапного ревизионного

эндопротезирования вместо запланированного 2 этапа двухэтапного ревизионного эндопротезирования (при подтверждении рецидива ППИ/реинфекции) у 27,7% пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Устойчивый болевой синдром в области тазобедренного сустава после его эндопротезирования может являться следствием расшатывания его компонентов на фоне перипротезной инфекции. Для исключения ППИ необходимо в качестве первого этапа провести в амбулаторных условиях скрининговое исследование, включающее, помимо рентгенографии, определение СОЭ, СРБ и лейкоцитоза. При повышении скрининговых биомаркеров воспаления следует в стационарных условиях провести обследование для выявления глубокой ППИ по разработанному расширенному протоколу, включающему лабораторную диагностику и пункцию тазобедренного сустава с последующим исследованием пунктата.

2. Обязательным условием для выполнения расширенного протокола обследования является предварительное полное исключение применения антибактериальных препаратов в течение 14 дней. Для подтверждения наличия ППИ необходимо сочетание роста микрофлоры в пунктате с повышением лабораторных маркеров воспаления. В случае определения только одного из этих факторов результат следует считать сомнительным, и исследование необходимо повторить один или 2 раза.

3. При расшатывании компонентов эндопротеза тазобедренного сустава верифицированная ППИ является показанием к выполнению двухэтапного ревизионного эндопротезирования с установкой спейсера на первом этапе, а отсутствие подтвержденной ППИ – одноэтапного ревизионного эндопротезирования.

4. Для подтверждения предоперационного диагноза интраоперационно следует взять для исследования пунктат тазобедренного сустава и образцы перипротезных тканей. При отсутствии возможности выполнить предоперационное микробиологическое исследование пунктата тазобедренного сустава следует в ходе операции ревизионного эндопротезирования выполнить альфа-дефензин экспресс-тест, способный подтвердить/исключить наличие ППИ.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

COVID-19 – coronavirus disease 2019 (коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2)

DAIR – Debridement, Antibiotics and Implant Retention (метод хирургического лечения перипротезной инфекции с сохранением имплантата)

EBJIS – The European Bone and Joint Infection Society (Европейское общество инфекции костей и суставов)

HHS – шкала Harris Hip Score

ICM – International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection (Международное консенсусное совещание по мышечно-скелетной инфекции)

MRSA – метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*

MRSE – метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus epidermidis*

MSIS – Musculoskeletal Infection Society (Общество по инфекциям скелетно-мышечной системы)

MSSA – метициллин-чувствительный штамм *Staphylococcus aureus*

MSSE – метициллин-чувствительный штамм *Staphylococcus epidermidis*

ROC-анализ – Receiver Operating Characteristic статистический метод, применяемый в медицине

WAIOT – World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma (Всемирная ассоциация по борьбе с инфекциями в ортопедии и травматологии)

WOMAC- шкала Western Ontario and McMaster university osteoarthritis index

ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли

ДИ – доверительный интервал

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства

ИАИ – имплант-ассоциированная инфекция

ИМТ – индекс массы тела

КОЭ – колониобразующая единица

КТ – компьютерная томография

МБИ – микробиологическое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ПММА – полиметилметакрилат (синтетический термопластичный полимер метилметакрилата)

ППИ – перипротезная инфекция

ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы

РЭТС – ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава

СЖ – синовиальная жидкость

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТБС – тазобедренный сустав

ТЭТС – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава

ТЭКС – тотальное эндопротезирование коленного сустава

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭДТА – этилендиаминуксусная кислота

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Артюх, В. А. Лечение параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава. Клинические рекомендации / В. А. Артюх, С. А. Божкова // Санкт–Петербург. ФГБУ НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена Минздрава России. – 2013. – С. 15.
2. Божкова, С. А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы) / С. А. Божкова, А. А. Новокшонова, В. А. Конев //Травматология и ортопедия России. – 2015. – №. 3 (77). – С. 92-107.
3. Божкова, С. А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы) / С. А. Божкова / Травматология и ортопедия России. – 2011. – №. 3. – С. 126-136.
4. Божкова, С.А. Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией стафилококковой этиологии : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.15 / Божкова Светлана Анатольевна ; ФГБУ НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2016. – 308 с.
5. Важность выполнения алгоритма диагностики поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Г. А. Куковенко, П. М. Елизаров, С. С. Алексеев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – №. 4. – С. 75-87.
6. Влияние расширенного предоперационного обследования на выбор тактики лечения перед вторым этапом ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава / В. Ю. Мурылев, Д. Парвизи Д., А. И. Руднев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2024. – Т. 30. – №2. – С. 29–39.
7. Гордина, Е. М. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики / Е. М. Гордина, С. А. Божкова // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – №. 8. – С. 29-32.
8. Диагностика глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / В. Ю. Мурылев, А. И. Руднев, Г. А. Куковенко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2022. – Т. 28. – №3. – С. 123–135.
9. Диагностика перипротезной инфекции. Часть 1: серология / А. П. Середа, Г. М.

Кавалерский, В. Ю. Мурылев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – №. 4 (74). – С. 115-126.

10. Диагностика поздней перипротезной инфекции крупных суставов. Какой диагностический алгоритм выбрать? / Д.И. Казанцев, С.А. Божкова, А.Г. Золовкина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2020. – Т. 26. – №4. – С. 9–20.

11. Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами. Клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов–ортопедов России (АТОР). – Москва, 2020. – 101 с.

12. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно–упорядоченного линейно–цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции / Н. С. Николаев, Л. В. Любимова, Н. Н. Пчелова, [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – №4. – С. 98–108.

13. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Т. Винклер, А. Трампуш, Н. Ренц [и др.]// Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22. – №1. – С. 33–45.

14. Куковенко, Г. А. Двухэтапное ревизионное эндопротезирование в лечении глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.15 / Куковенко Григорий Андреевич ; науч. рук. В. Ю. Мурылёв ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. – Москва, 2020. – 158 с.

15. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С. А. Божкова, А. Р. Касимова, Р. М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24. – №. 4. – С. 20-31.

16. «Неожиданные» инфекции при асептических ревизиях / Н. С. Николаев, Н. Н. Пчелова, Е. В. Преображенская [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27. – №3. – С. 56–70.

17. Новые методы диагностики перипротезной инфекции / С. Б. Карбышева, Н. Ренц, К. Ермак [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – №4. – С. 56–63.

18. Основные тренды в эндопротезировании тазобедренного сустава на

основании данных регистра артропластики НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с 2007 по 2020 г. / И. И. Шубняков, А. Риахи, А. О. Денисов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27. – №3. – С. 119–142.

19. Парвизи, Д. Материалы второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции / Д. Парвизи, Т. Герке ; пер. с англ. ; под общей редакцией Р. М. Тихилова, С. А. Божковой, И. И. Шубнякова. – Санкт-Петербург : ФГБУ НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена Минздрава России, 2019. – 314 с. – ISBN 978-5-6040358-0-1.

20. Перипротезная инфекция в области крупных суставов конечностей. Клинические рекомендации / Р. М. Тихилов, С. А. Божкова, В. А. Артюх // Ортопедия: клинические рекомендации. Под ред. С. П. Миронова. Гл. – 2018. – Т. 39. – С. 719-746.

21. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. Ю. Мурылев, Г. А. Куковенко, П. М. Елизаров [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29. – №. 3. – С. 17-22.

22. Преображенский, П. М. Расчет индекса коморбидности как фактора риска рецидива перипротезной инфекции после установки спейсера коленного сустава / П. М. Преображенский, С. А. Божкова, А. В. Каземирский // Травматология и ортопедия России. – 2022. – Т. 28. – №. 1. – С. 7-18.

23. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства : клинические рекомендации / Н. И. Брико, С. А. Божкова, Е. Б.Брусина [и др.]. – Н. Новгород : «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с. – ISBN 978-5-906125-53-8

24. Результаты интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста при выполнении второго этапа РЭТС / В. Ю. Мурылев, Д. Парвизи Д., А. И. Руднев [и др.] // Гений ортопедии. – 2024. – Т. 30. – №. 6. – С. 811-821.

25. Семенов, Д. М. D-лактат как маркер дисбиотических и воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей у женщин / Д. М. Семенов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15. – №. 4. – С. 40-45.

26. Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*-ведущих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции / С. А. Божкова, М. В. Краснова, Е. М. Полякова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16. – №. 2. – С. 149-156.
27. Сравнительная способность к формированию биопленок *in vitro* штаммами стафилококка, выделенными при имплантат-ассоциированной инфекции и воспалительных осложнениях реконструктивно-пластических операций / И. В. Бабушкина, В. Ю. Ульянов, А. С. Бондаренко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – №. 4. – С. 254-260.
28. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, организация травматолого-ортопедической помощи в Российской Федерации / И. А. Соломянник, Н. В. Загородний, С. С. Родионова [и др.] ; под ред. С. П. Миронова. – Москва : ФГБУ НМИЦ Травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, 2022. – С. 150-153.
29. Трудноизлечимая перипротезная инфекция тазобедренного сустава: результаты saniрующих операций / В. Н. Ливенцов, С. А. Божкова, А. Ю. Кочиш [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – №4. – С. 88–97.
30. Факторы риска летального исхода после хирургического лечения больных хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава / В. А. Артюх, С. А. Божкова, Р. М. Тихилов [и др.] // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27. – №. 5. – С. 555-561.
31. Чеботарь, И. В. Матрикс микробных биопленок / И. В. Чеботарь, А. Н. Маянский, Н. А. Маянский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18. – №. 1. – С. 9-19.
32. Чурина, О. С. Характеристика побочных действий антибактериальных препаратов / О. С. Чурина, Л. В. Шукиль // Омский научный вестник. – 2012. – №. 2 (114). – С. 86-89.
33. Шильников, В. А. и др. Болевой синдром после эндопротезирования тазобедренного сустава / В. А. Шильников, Р. М. Тихилов, А. О. Денисов // Травматология и ортопедия России. – 2008. – №. 2. – С. 106-109.

34. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации / А. П. Серeda, А. А. Кочиш, А. А. Черный [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27. – №3. – С. 84–93.
35. D–лактат – маркер бактериального воспаления нативных и протезированных суставов / С. Б. Карбышева, Л. Г. Григоричева, И. В. Жильцов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т. 23. – №2. – С. 6–14.
36. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement: a minimum five-year follow-up study / M. S. Ibrahim, S. Raja, M. A. Khan [et al.] // The Bone & Joint Journal. – 2014. – Vol. 96. – №. 10. – P. 1312-1318.
37. Alamanda, V. K. Perioperative and modifiable risk factors for periprosthetic joint infections (PJI) and recommended guidelines / V. K. Alamanda, B. D. Springer // Current reviews in musculoskeletal medicine. – 2018. – Vol. 11. – P. 325-331.
38. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection / C. J. Della Valle, E. Bogner, P. Desai [et al.] // JBJS. – 1999. – Vol. 81. – №. 5. – P. 684-689.
39. Analysis of synovial biomarkers with a multiplex protein microarray in patients with PJI undergoing revision arthroplasty of the hip or knee joint / F. S. Fröschen, S. Schell, F. A. Schildberg [et al.] // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2020. – Vol. 140. – P. 1883-1890.
40. Antibiotic tolerance of Staphylococcus aureus biofilm in periprosthetic joint infections and antibiofilm strategies / F. Lamret, M. Colin, C. Mongaret [et al.] // Antibiotics. – 2020. – Vol. 9. – №. 9. – P. 547.
41. Antibiotics release from cement spacers used for two-stage treatment of implant-associated infections after total joint arthroplasty / A. Klinder, S. Zaatreh, M. Ellenrieder [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2019. – Vol. 107. – №. 5. – P. 1587-1597.
42. Antimicrobial tolerance and metabolic adaptations in microbial biofilms / A. Crabbé, P. Ø. Jensen, T. Bjarnsholt [et al.] // Trends in microbiology. – 2019. – Vol. 27. – №. 10. – P. 850-863.

43. Arciola, C. R. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion / C. R. Arciola, D. Campoccia, L. Montanaro // *Nature reviews microbiology*. – 2018. – Vol. 16. – №. 7. – P. 397-409.
44. Articulating polymethylmethacrylate (PMMA) spacers may have an immunomodulating effect on synovial tissue / G. Singh, N. Deutloff, N. Maertens [et al.] // *The Bone & Joint Journal*. – 2016. – Vol. 98. – №. 8. – P. 1062-1068.
45. Australian Orthopaedic Association national joint replacement registry: annual report / Australian Orthopaedic Association [et al.] // Adelaide: Australian Orthopaedic Association national joint replacement registry. – 2018.
46. Baré, J. Preoperative evaluations in revision total knee arthroplasty / J. Baré, S. J. MacDonald, R. B. Bourne // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2006. – Vol. 446. – P. 40-44.
47. Barnes, C. L. Where do knee revisions for infection, fracture, and other revisions get treated? / C. L. Barnes, T. P. Vail, S. K. Takemoto // *The Journal of Arthroplasty*. – 2013. – Vol. 28. – №. 3. – P. 423-428.
48. Biofilms: an emergent form of bacterial life / H. C. Flemming, J. Wingender, U. Szewzyk [et al.] // *Nature Reviews Microbiology*. – 2016. – Vol. 14. – №. 9. – P. 563-575.
49. Bozic, K. J. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization / K. J. Bozic, M. D. Ries // *JBJS*. – 2005. – Vol. 87. – №. 8. – P. 1746-1751.
50. Can the oncology classification system be used for prosthetic joint infection? : The PJI-TNM system / V. Alt, M. Rupp, M. Langer [et al.] // *Bone & joint research*. – 2020. – Vol. 9. – №. 2. – P. 79-81.
51. Can the oncology classification system be used for prosthetic joint infection? : The PJI-TNM system / V. Alt, M. Rupp, M. Langer [et al.] // *Bone & joint research*. – 2020. – Vol. 9. – №. 2. – P. 77-78.
52. Changes in serum markers failed to predict persistent infection after two-stage exchange arthroplasty / Q. Jiang, J. Fu, W. Chai [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2020. – Vol. 15. – P. 1-8.

53. Cheung, G. Y. C. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus* / G. Y. C. Cheung, J. S. Bae, M. Otto // *Virulence*. – 2021. – Vol. 12. – №. 1. – P. 547-569.
54. Chisari, E. Accuracy of blood-tests and synovial fluid-tests in the diagnosis of periprosthetic joint infections / E. Chisari, J. Parvizi // *Expert review of anti-infective therapy*. – 2020. – Vol. 18. – №. 11. – P. 1135-1142.
55. Chronic bone infections due to *Enterobacter cloacae*: current therapeutic trends and clinical outcome / K. Kanellakopoulou, E. Giannitsioti, A. Papadopoulos [et al.] // *Journal of Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 21. – №. 2. – P. 226-228.
56. Chronic renal failure due to amyloid nephropathy caused by chronic infection after total hip replacement / S. Nishimura, T. Matsumae, Y. Murakami [et al.] // *CEN case reports*. – 2014. – Vol. 3. – P. 217-222.
57. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure / M. Ettinger, T. Calliess, J. T. Kielstein [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 61. – №. 3. – P. 332-341.
58. Clindamycin-rifampin combination therapy for staphylococcal periprosthetic joint infections: a retrospective observational study / B. Leijtens, J. B. W. Elbers, P. D. Sturm [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17. – P. 1-7.
59. Combined measurement of synovial fluid  $\alpha$ -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection / C. Deirmengian, K. Kardos, P. Kilmartin [et al.] // *JBJS*. – 2014. – Vol. 96. – №. 17. – P. 1439-1445.
60. Comparative epidemiology of revision arthroplasty: failed THA poses greater clinical and economic burdens than failed TKA / K. J. Bozic, A. F. Kamath, K. Ong [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2015. – Vol. 473. – P. 2131-2138.
61. Comparison of anti-microbial and anti-biofilm activity among tedizolid and radezolid against linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* isolates / L. Wang, Y. Zhang, S. Liu [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2021. – P. 4619-4627.
62. Coughlan, A. Classifications in brief: the McPherson classification of periprosthetic infection / A. Coughlan, F. Taylor // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2020. – Vol. 478. – №. 4. – P. 903-908.
63. Culture-negative periprosthetic joint infection: an update on what to expect / T. L.

- Tan, M. M. Kheir, N. Shohat [et al.] // *JBJS Open Access*. – 2018. – Vol. 3. – №. 3. – P. e0060.
64. Current relevance of biomarkers in diagnosis of periprosthetic joint infection: an update / S. Tripathi, S. Tarabichi, J. Parvizi [et al.] // *Arthroplasty*. – 2023. – Vol. 5. – №. 1. – P. 41.
65. D-and L-lactate in rabbit and human bacterial meningitis / A. Wellmer, J. Prange, J. Gerber [et al.] // *Scandinavian journal of infectious diseases*. – 2001. – Vol. 33. – №. 12. – P. 909-913.
66. Davalos, D. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease / D. Davalos, K. Akassoglou // *Seminars in immunopathology*. – Springer-Verlag, 2012. – Vol. 34. – P. 43-62.
67. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: a prospective controlled cohort study / M. Schwameis, M. M. Steiner, C. Schoergenhofer [et al.] // *European journal of internal medicine*. – 2015. – Vol. 26. – №. 10. – P. 782-786.
68. D-dimer and the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease / N. A. Zakai, L. A. McClure, S. E. Judd [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2017. – Vol. 117. – №. 03. – P. 618-624.
69. D-dimer for diagnosis of periprosthetic joint infection: a meta-analysis / J. Yan, K. Xie, X. Jiang [et al.] // *Journal of Orthopaedic Science*. – 2021. – Vol. 26. – №. 6. – P. 1036-1042.
70. Debridement, antibiotics and implant retention (DAIR): An effective treatment option for early prosthetic joint infections / P. Tatarelli, T. Romani, V. Santoro [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2021. – Vol. 27. – №. 8. – P. 1162-1168.
71. DeLee, J. G. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement / J. G. DeLee, J. Charnley // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1976. – №. 121. – P. 20-32.
72. Determining «true» leukocytosis in bloody joint aspiration / E. Ghanem, C. Houssock, L. Pulido [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2008. – Vol. 23. – №. 2. – P. 182-187.
73. Development and evaluation of a preoperative risk calculator for periprosthetic

joint infection following total joint arthroplasty / T. L. Tan, M. G. Maltenfort, A. F. Chen [et al.] // JBJS. – 2018. – Vol. 100. – №. 9. – P. 777-785.

74. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? / C. Deirmengian, K. Kardos, P. Kilmartin [et al.] // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2014. – Vol. 472. – №. 11. – P. 3254-3262.

75. Diagnosis of periprosthetic joint infection / B. Zmistowski, C. Della Valle, T. W. Bauer [et al.] / The Journal of arthroplasty. – 2014. – Vol. 29. – №. 2. – P. 77-83.

76. Diagnosis of Periprosthetic Joint infection: from Novel Synovial Fluid Biomarkers to Identification of the Etiological Agent / A. Figueiredo, R. Ferreira, C. Alegre [et al.] // Nov Tech Arthritis Bone Res. – 2018. – Vol. 2. – №. 4. – P. 555594.

77. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee / C. Della Valle, J. Parvizi, T. W. Bauer [et al.] // JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2010. – Vol. 18. – №. 12. – P. 760-770.

78. Diagnosis of prosthetic joint infection with alpha-defensin using a lateral flow device: a multicentre study / P. Berger, M. Van Cauter, R. Driesen [et al.] // The bone & joint journal. – 2017. – Vol. 99. – №. 9. – P. 1176-1182.

79. Diagnostic accuracy of multiplex polymerase chain reaction on tissue biopsies in periprosthetic joint infections / I. Lazic, S. Feihl, P. M. Prodinger [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – P. 19487.

80. Diagnostic accuracy of neutrophil counts in histopathological tissue analysis in periprosthetic joint infection using the ICM, IDSA, and EBJIS criteria / I. K. Sigmund, M. A. McNally, M. Luger [et al.] // Bone & Joint Research. – 2021. – Vol. 10. – №. 8. – P. 536-547.

81. Diagnostic Accuracy of Synovial Neopterin, TNF- $\alpha$  and Presepsin in Periprosthetic Joint Infection: A Prospective Study / A. Busch, M. Jäger, H. Engler [et al.] // Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie. – 2022. – Vol. 160. – №. 03. – P. 299-306.

82. Diagnostic accuracy of the synovial fluid  $\alpha$ -defensin lateral flow test in periprosthetic joint infection: A meta-analysis / Y. Q. Zeng, S. Deng, X. Y. Zhu [et al.] // Orthopaedic Surgery. – 2021. – Vol. 13. – №. 3. – P. 708-718.

83. Driesman, A., Clinical outcomes of DAA and related techniques in hip arthroplasty / A. Driesman, C. C. Yang // *Arthroplasty*. – 2023. – Vol. 5. – №. 1. – P. 42.
84. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States / S. M. Kurtz, E. Lau, H. Watson [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2012. – Vol. 27. – №. 8. – P. 61-65. e1.
85. Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival / Y. L. Ge, C. H. Liu, N. Wang [et al.] // *Clinical laboratory*. – 2019. – Vol. 65.
86. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection / S. Corvec, M. E. Portillo, B. M. Pasticci [et al.] // *The International journal of artificial organs*. – 2012. – Vol. 35. – №. 10. – P. 923-934.
87. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee / T. Rosteius, O. Jansen, T. Fehmer [et al.] // *Journal of medical microbiology*. – 2018. – Vol. 67. – №. 11. – P. 1608-1613.
88. Evaluation of the use of sonication of retrieved implants for the diagnosis of prosthetic joint infection in a routine setting / L. Prieto-Borja, Á. Auñón, A. Blanco [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 37. – P. 715-722.
89. Evolving concepts in bone infection: redefining «biofilm», «acute vs. chronic osteomyelitis», «the immune proteome» and «local antibiotic therapy» / E. A. Masters, R. P. Trombetta, K. L. de Mesy Bentley [et al.] // *Bone research*. – 2019. – Vol. 7. – №. 1. – P. 20.
90. Exciting performance of plasma fibrinogen in periprosthetic joint infection diagnosis / J. C. Huang, X. Chen, S. Qiang [et al.] // *Orthopaedic Surgery*. – 2021. – Vol. 13. – №. 3. – P. 812-816.
91. Extended antibiotic prophylaxis may be linked to lower peri-prosthetic joint infection rates in high-risk patients: an evidence-based review / C. J. DeFrancesco, M. C. Fu, C. A. Kahlenberg [et al.] // *HSS Journal*. – 2019. – Vol. 15. – №. 3. – P. 297-301.
92. Factors predicting hip joint aspiration yield or «dry taps» in patients with total hip arthroplasty / J. Ong, A. Tang, J. C. Rozell [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and*

Research. – 2022. – Vol. 17. – №. 1. – P. 42.

93. Fibrin-related markers in patients with septic shock: individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis / J. C. Gris, S. Bouvier, E. Cochery–Nouvellon [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2011. – Vol. 106. – №. 12. – P. 1228-1230.

94. Foster, T. J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects / T. J. Foster // *FEMS microbiology reviews*. – 2017. – Vol. 41. – №. 3. – P. 430-449.

95. Frommelt, L. Aspiration of joint fluid for detection of the pathogen in periprosthetic infection / L. Frommelt // *Der Orthopade*. – 2008. – Vol. 37. – №. 10. – P. 1027-34; quiz 1035.

96. Generation of small colony variants in biofilms by *Escherichia coli* harboring a conjugative F plasmid / Y. Tashiro, H. Eida, S. Ishii [et al.] // *Microbes and environments*. – 2017. – Vol. 32. – №. 1. – P. 40-46.

97. Gruen, T. A. «Modes of failure» of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening / T. A. Gruen, G. M. McNeice, H. C. Amstutz // *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. – 1979. – Vol. 141. – P. 17-27.

98. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention / E. Moran, S. Masters, A. Berendt [et al.] // *Journal of Infection*. – 2007. – Vol. 55. – №. 1. – P. 1-7.

99. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip / B. Fink, A. Gebhard, M. Fuerst [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2013. – Vol. 471. – №. 3. – P. 956-964.

100. Hospital resource utilization for primary and revision total hip arthroplasty / K. J. Bozic, P. Katz, M. Cisternas [et al.] // *JBJS*. – 2005. – Vol. 87. – №. 3. – P. 570-576.

101. How does a «dry tap» impact the accuracy of preoperative aspiration results in predicting chronic periprosthetic joint infection? / T. H. Christensen, J. Ong, D. Lin [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2022. – Vol. 37. – №. 5. – P. 925-929.

102. How reliable is the alpha-defensin immunoassay test for diagnosing periprosthetic

- joint infection? A prospective study / T. Bonanzinga, A. Zahar, M. Dütsch [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2017. – Vol. 475. – P. 408-415.
103. Improved pre-operative diagnostic accuracy for low-grade prosthetic joint infections using second-generation multiplex Polymerase chain reaction on joint fluid aspirate / C. Suren, S. Feihl, S. Cabric [et al.] // *International orthopaedics*. – 2020. – Vol. 44. – P. 1629-1637.
104. Improved results of primary total hip replacement: results from the Norwegian Arthroplasty Register, 1987–2007 / B. T. S. Fevang, S. A. Lie, L. I. Havelin [et al.] // *Acta orthopaedica*. – 2010. – Vol. 81. – №. 6. – P. 649-659.
105. Increase in total joint arthroplasty projected from 2014 to 2046 in Australia: a conservative local model with international implications / M. C. S. Inacio, S. E. Graves, N. L. Pratt [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2017. – Vol. 475. – №. 8. – P. 2130-2137.
106. Increased mortality after prosthetic joint infection in primary THA / P. H. Gundtoft, A. B. Pedersen, C. Varnum [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2017. – Vol. 475. – P. 2623-2631.
107. Insufficient sensitivity of joint aspiration during the two-stage exchange of the hip with spacers / S. P. Boelch, M. Weissenberger, F. Spohn [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2018. – Vol. 13. – P. 1-6.
108. Interim spacer exchange for treatment of periprosthetic joint infection: almost half the patients subsequently fail / E. Kozaily, T. L. Tan, S. Yacovelli [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2022. – Vol. 37. – №. 1. – P. 150-155.
109. Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection / A. Elgeidi, A. E. Elganainy, N. Abou Elkhier [et al.] // *International orthopaedics*. – 2014. – Vol. 38. – P. 2591-2595.
110. Interleukin-6, procalcitonin and TNF- $\alpha$ : markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement / F. Bottner, A. Wegner, W. Winkelmann [et al.] // *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. – 2007. – Vol. 89. – №. 1. – P. 94-99.
111. Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement / D. C. Wirtz, K. D. Heller, O. Miltner [et al.] // *International orthopaedics*. – 2000. – Vol. 24. –

P. 194-196.

112. Interval between two-stage exchanges: what is optimal and how do you know? / R. Sousa, A. Carvalho, D. Soares [et al.] // *Arthroplasty*. – 2023. – Vol. 5. – №. 1. – P. 33.

113. Intraoperative diagnosis of periprosthetic joint infection using a novel alpha-defensin lateral flow assay / M. F. Kasperek, M. Kasperek, F. Boettner [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2016. – Vol. 31. – №. 12. – P. 2871-2874.

114. Izakovicova, P. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook / P. Izakovicova, O. Borens, A. Trampuz // *EFORT open reviews*. – 2019. – Vol. 4. – №. 7. – P. 482-494.

115. Joint aspiration, including culture of reaspirated saline after a «dry tap», is sensitive and specific for the diagnosis of hip and knee prosthetic joint infection / D. G. Partridge, C. Winnard, R. Townsend [et al.] // *The bone & joint journal*. – 2018. – Vol. 100. – №. 6. – P. 749-754.

116. Kendall, R. W. Bacterial growth on antibiotic-loaded acrylic cement: a prospective in vivo retrieval study / R. W. Kendall, C. P. Duncan, C. P. Beauchamp // *The Journal of arthroplasty*. – 1995. – Vol. 10. – №. 6. – P. 817-822.

117. Klouche, S. Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach / S. Klouche, E. Sariali, P. Mamoudy // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. – 2010. – Vol. 96. – №. 2. – P. 124-132.

118. Kuiper, J. W. P. Good accuracy of the alpha-defensin lateral flow test for hip periprosthetic joint infection: a pilot study in a retrospective cohort of 52 patients / J. W. Kuiper, P. Pander, S. J. Vos // *World Journal of Orthopedics*. – 2020. – Vol. 11. – №. 1. – P. 36.

119. Laboratory diagnosis of prosthetic joint infections: current concepts and present status / R. Vaishya, R. Sardana, H. Butta [et al.] // *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. – 2019. – Vol. 10. – №. 3. – P. 560-565.

120. Laboratory value effectiveness in predicting early postoperative periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty / E. M. Dugdale, M. E. Uvodich, D. R. Osmon [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2022. – Vol. 37. – №. 3. – P. 574-580.

121. Learmonth, I. D. The operation of the century: total hip replacement / I. D. Learmonth, C. Young, C. Rorabeck // *The Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – №. 9597. – P. 1508-1519.
122. Leukocyte esterase strip test can predict subsequent failure following reimplantation in patients with periprosthetic joint infection / M. M. Kheir, C. T. Ackerman, T. L. Tan [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2017. – Vol. 32. – №. 6. – P. 1976-1979.
123. Li, C. Management of periprosthetic joint infection / C. Li, N. Renz, A. Trampuz // *Hip & pelvis*. – 2018. – Vol. 30. – №. 3. – P. 138-146.
124. Long-term results of a 2-stage exchange protocol for periprosthetic joint infection following total hip arthroplasty in 164 hips / S. M. Petis, M. P. Abdel, K. I. Perry [et al.] // *JBJS*. – 2019. – Vol. 101. – №. 1. – P. 74-84.
125. Love, C. Nuclear medicine and the infected joint replacement / C. Love, S. E. Marwin, C. J. Palestro // *Seminars in nuclear medicine*. – WB Saunders, 2009. – Vol. 39. – №. 1. – P. 66-78.
126. Masri, B. A. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system / B. A. Masri, C. P. Duncan, C. P. Beauchamp // *The Journal of arthroplasty*. – 1998. – Vol. 13. – №. 3. – P. 331-338.
127. Matsen Ko, L. Diagnosis of Periprosthetic Infection / L. Matsen Ko, J. Parvizi // *Orthopedic Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 47. – № 1. – P1-9.
128. Monitoring of C-reactive protein level (CRP) and Erythrocyte sedimentation rate (ESR) after total hip and knee arthroplasty / F. De Maio, G. Fidone, A. Caterini [et al.] // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. – 2020. – Vol. 34. – №. 5 Suppl. 1. – P. 63-68. IORS Special Issue on Orthopedics.
129. Mortality during total hip periprosthetic joint infection / K. M. Natsuhara, T. J. Shelton, J. P. Meehan [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2019. – Vol. 34. – №. 7. – P. S337-S342.
130. Mulcahy, H. Current concepts of hip arthroplasty for radiologists: part 2, revisions and complications / H. Mulcahy, F. S. Chew // *American Journal of Roentgenology*. –

2012. – Vol. 199. – №. 3. – P. 570-580.

131. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative prosthetic joint infections: Role of surgery and impact of colistin administration / A. Papadopoulos, A. Ribera, A. F. Mavrogenis [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2019. – Vol. 53. – №. 3. – P. 294-301.

132. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties / M. Glehr, J. Friesenbichler, G. Hofmann [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2013. – Vol. 471. – №. 8. – P. 2621-2628.

133. Olsen, I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance / I. Olsen // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 34. – P. 877-886.

134. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection / A. Rakow, C. Perka, A. Trampuz [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2019. – Vol. 25. – №. 7. – P. 845-850.

135. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis / J. C. Martínez–Pastor, E. Muñoz–Mahamud, F. Vilchez [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53. – №. 11. – P. 4772-4777.

136. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies / S. T. J. Tsang, J. Ting, A. H. R. W. Simpson [et al.] // *The bone & joint journal*. – 2017. – Vol. 99. – №. 11. – P. 1458-1466.

137. Pannu, T. S. Diagnosis and management of infected arthroplasty / T. S. Pannu, J. M. Villa, C. A. Higuera // *SICOT-J*. – 2021. – Vol. 7.

138. Parvizi, J. Definition of periprosthetic joint infection / J. Parvizi, T. Gehrke // *The Journal of arthroplasty*. – 2014. – Vol. 29. – №. 7. – P. 1331.

139. Parvizi, J. Periprosthetic joint infection: treatment options / J. Parvizi, B. Zmistowski, B. Adeli // *Orthopedics*. – 2010. – Vol. 33. – №. 9.

140. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients / K. Bozic, E. Lau, S. Kurtz [et al.] // *JBJS*. – 2012. – Vol. 94. – №. 9. – P. 794-800.

141. Performance of synovial fluid D-lactate for the diagnosis of periprosthetic joint infection: A prospective observational study / K. Yermak, S. Karbysheva, C. Perka [et al.] // *Journal of Infection*. – 2019. – Vol. 79. – №. 2. – P. 123-129.
142. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty / M. F. Schinsky, C. J. Della Valle, S. M. Sporer [et al.] // *JBJS*. – 2008. – Vol. 90. – №. 9. – P. 1869-1875.
143. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection / S. K. Shukla, J. P. Ward, M. C. Jacofsky [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2010. – Vol. 25. – №. 6. – P. 87-91.
144. Periprosthetic joint infection / B. H. Kapadia, R. A. Berg, J. A. Daley [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – №. 10016. – P. 386-394.
145. Perka, C. Periprosthetic infection / C. Perka, N. Haas // *Der Chirurg*. – 2011. – Vol. 82. – P. 218-226.
146. Persistence of Bacteria on Antibiotic Loaded Acrylic Depots: A Reason for Caution / R. W. Kendall, C. P. Duncan, J. A. Smith [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. – 1996. – Vol. 329. – P. 273-280.
147. Plasma fibrinogen and platelet count are referable tools for diagnosing periprosthetic joint infection: a single-center retrospective cohort study / H. Xu, J. Xie, J. Yang [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2020. – Vol. 35. – №. 5. – P. 1361-1367.
148. Plasma fibrinogen may predict persistent infection before reimplantation in two-stage exchange arthroplasty for periprosthetic hip infection / C. Xu, P. F. Qu, W. Chai [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2019. – Vol. 14. – P. 1-7.
149. Polyethylene insert exchange is crucial in debridement for acute periprosthetic infections following total knee arthroplasty / C. Zhang, C. H. Yan, P. K. Chan [et al.] // *The Journal of Knee Surgery*. – 2017. – Vol. 30. – №. 01. – P. 36-41.
150. Positive alpha-defensin at reimplantation of a two-stage revision arthroplasty is not associated with infection at 1 year / L. T. Samuel, A. A. Sultan, M. Kheir [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2019. – Vol. 477. – №. 7. – P. 1615-1621.

151. Projected economic burden of periprosthetic joint infection of the hip and knee in the United States / A. Premkumar, D. A. Kolin, K. X. Farley [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2021. – Vol. 36. – №. 5. – P. 1484-1489. e3.
152. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz, K. Ong, E. Lau [et al.] // *JBJS*. – 2007. – Vol. 89. – №. 4. – P. 780-785.
153. Projections of primary TKA and THA in Germany from 2016 through 2040 / M. Rupp, E. Lau, S. M. Kurtz [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2020. – Vol. 478. – №. 7. – P. 1622-1633.
154. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties / M. J. Spangehl, B. A. Masri, J. X. O'Connell [et al.] // *JBJS*. – 1999. – Vol. 81. – №. 5. – P. 672-683.
155. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection / M. E. Portillo, M. Salvadó, A. Alier [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2013. – Vol. 471. – №. 11. – P. 3672-3678.
156. Quality of life after staged revision for infected total hip arthroplasty: a systematic review / L. Rietbergen, J. W. Kuiper, S. Walgrave [et al.] // *Hip International*. – 2016. – Vol. 26. – №. 4. – P. 311-318.
157. Quantifying the burden of revision total joint arthroplasty for periprosthetic infection / A. F. Kamath, K. L. Ong, E. Lau [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30. – №. 9. – P. 1492-1497.
158. Reinfection rates after one-and two-stage revision surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / A. L. Goud, N. I. Harlianto, S. Ezzafzafi [et al.] // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. – 2021. – P. 1-10.
159. Reliability of d-dimer determination in diagnosis of peri-prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis / Y. Wang, Z. Man, T. Yuan [et al.] // *Surgical Infections*. – 2021. – Vol. 22. – №. 4. – P. 374-382.
160. Residual gentamicin-release from antibiotic-loaded polymethylmethacrylate beads after 5 years of implantation / D. Neut, H. van de Belt, J. R. van Horn [et al.] //

Biomaterials. – 2003. – Vol. 24. – №. 10. – P. 1829-1831.

161. Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial / Ø. E. Karlsen, P. Borgen, B. Bragnes [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2020. – Vol. 15. – P. 1-9.

162. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty: a population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry / A. B. Pedersen, J. E. Svendsson, S. P. Johnsen [et al.] // *Acta orthopaedica*. – 2010. – Vol. 81. – №. 5. – P. 542-547.

163. Risk factors of reinfection after prosthesis removal and antibiotic bone cement spacer implantation for the treatment of periprosthetic joint infection / Q. Wang, J. Huang, X. Chen [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22. – №. 1. – P. 905.

164. Risk factors, diagnosis and management of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty / S. S. Ahmed, F. Begum, B. Kayani [et al.] // *Expert review of medical devices*. – 2019. – Vol. 16. – №. 12. – P. 1063-1070.

165. Roberts, P. Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture / P. Roberts, A. J. Walters, D. J. McMinn // *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. – 1992. – Vol. 74. – №. 2. – P. 265-269.

166. Role of joint aspiration before re-implantation in patients with a cement spacer in place / S. Huguet, M. Bernaus, L. Gómez [et al.] // *World Journal of Orthopedics*. – 2022. – Vol. 13. – №. 6. – P. 615.

167. Role of Tobramycin in the induction and maintenance of viable but non-culturable *Pseudomonas aeruginosa* in an In vitro biofilm model / G. Mangiaterra, N. Cedraro, S. Vaiasicca [et al.] // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9. – №. 7. – P. 399.

168. Safety and tolerability of fluoroquinolones in patients with staphylococcal periprosthetic joint infections / N. J. Vollmer, C. G. Rivera, R. W. Stevens [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73. – №. 5. – P. 850-856.

169. Senthil, S. Infection in total hip replacement: meta-analysis / S. Senthil, J. T. Munro, R. P. Pitto // *International orthopaedics*. – 2011. – Vol. 35. – P. 253-260.

170. Serum fibrinogen test performs well for the diagnosis of periprosthetic joint infection / G. Bin, Y. Xinxin, L. Fan [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2020. – Vol.

35. – №. 9. – P. 2607-2612.

171. Sigmund, I. K. Serum inflammatory biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infections / I. K. Sigmund, S. E. Puchner, R. Windhager / *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – №. 9. – P. 1128.

172. Single-stage revision with fluconazole monotherapy in fungal prosthetic knee joint infections / J. C. George, J. Sainulabdeen, S. Chittaranjan [et al.] // *Arthroplasty Today*. – 2021. – Vol. 7. – P. 238-241.

173. Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections: significance and practical implementation / N. Renz, S. Cabric, V. Janz [et al.] // *Der Orthopäde*. – 2015. – Vol. 44. – P. 942-945.

174. Sonication of antibiotic spacers predicts failure during two-stage revision for prosthetic knee and hip infections / C. L. Nelson, R. B. Jones, N. C. Wingert [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2014. – Vol. 472. – P. 2208-2214.

175. Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures / A. C. Rothenberg, A. E. Wilson, J. P. Hayes [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2017. – Vol. 475. – №. 7. – P. 1827-1836.

176. Sonication of extracted implants improves microbial detection in patients with orthopedic implant-associated infections / N. Ueda, K. Oe, T. Nakamura [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2019. – Vol. 34. – №. 6. – P. 1189-1196.

177. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection / A. Trampuz, K. E. Piper, M. J. Jacobson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357. – №. 7. – P. 654-663.

178. Sonication of retrieved implants improves sensitivity in the diagnosis of periprosthetic joint infection / P. Bellova, V. Knop–Hammad, M. Königshausen [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2019. – Vol. 20. – P. 1-9.

179. Squire, M. W. Preoperative diagnosis of periprosthetic joint infection: role of aspiration / M. W. Squire, C. J. D. Valle, J. Parvizi // *American Journal of Roentgenology*. – 2011. – Vol. 196. – №. 4. – P. 875-879.

180. Strobel, K. PET/CT in musculoskeletal infection / K. Strobel, K. D. M. Stumpe // *Seminars in musculoskeletal radiology*. – Thieme Medical Publishers, 2007. – Vol. 11. –

№. 04. – P. 353-364.

181. Sufficient release of antibiotic by a spacer 6 weeks after implantation in two-stage revision of infected hip prostheses / B. Fink, S. Vogt, M. Reinsch [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2011. – Vol. 469. – №. 11. – P. 3141-3147.

182. Synovial alpha-defensin at reimplantation in two-stage revision arthroplasty to rule out persistent infection / C. Bielefeld, H. Engler, M. Jaeger [et al.] // *In vivo*. – 2021. – Vol. 35. – №. 2. – P. 1073-1081.

183. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection: evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty-seven months / H. M. L. Mühlhofer, C. Knebel, F. Pohlig [et al.] // *International Orthopaedics*. – 2018. – Vol. 42. – P. 265-271.

184. Synovial cytokines and the MSIS criteria are not useful for determining infection resolution after periprosthetic joint infection explantation / S. J. Frangiamore, M. B. Siqueira, A. Saleh [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2016. – Vol. 474. – №. 7. – P. 1630-1639.

185. Synovial fluid aspirates diluted with saline or blood reduce the sensitivity of traditional and contemporary synovial fluid biomarkers / C. Deirmengian, S. Feeley, G. S. Kazarian [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2020. – Vol. 478. – №. 8. – P. 1805-1813.

186. Synovial fluid d-lactate—a novel pathogen-specific biomarker for the diagnosis of periprosthetic joint infection / S. Karbysheva, K. Yermak, L. Grigoricheva [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2020. – Vol. 35. – №. 8. – P. 2223-2229. e2.

187. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2014. – Vol. 6. – №. 10. – P. a016295.

188. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria / J. Parvizi, T. L. Tan, K. Goswami [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33. – №. 5. – P. 1309-1314. e2.

189. The accuracy of the alpha defensin lateral flow device for diagnosis of periprosthetic joint infection: comparison with a gold standard / T. Gehrke, C. Lausmann,

M. Citak [et al.] // JBJS. – 2018. – Vol. 100. – №. 1. – P. 42-48.

190. The alpha-defensin test for diagnosing periprosthetic joint infection in the setting of an adverse local tissue reaction secondary to a failed metal-on-metal bearing or corrosion at the head-neck junction / K. T. Okroj, T. E. Calkins, E. Kayupov [et al.] // The Journal of Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33. – №. 6. – P. 1896-1898.

191. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infections is not affected by prior antibiotic administration / A. Shahi, J. Parvizi, G. S. Kazarian [et al.] // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2016. – Vol. 474. – P. 1610-1615.

192. The application of sonication in diagnosis of periprosthetic joint infection / H. Liu, Y. Zhang, L. Li [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 36. – №. 1. – P. 1-9.

193. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis / Z. Chen, Y. Wang, A. Zeng [et al.] // Clinica chimica acta. – 2012. – Vol. 413. – №. 19-20. – P. 1512-1515.

194. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians / M. McNally, R. Sousa, M. Wouthuyzen-Bakker [et al.] // The bone & joint journal. – 2021. – Vol. 103. – №. 1. – P. 18-25.

195. The economic significance of orthopaedic infections / D. J. Hackett, A. C. Rothenberg, A. F. Chen [et al.] // JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2015. – Vol. 23. – №. suppl. – P. S1-S7.

196. The German Arthroplasty Registry Annual Report 2020 / A. Grimberg, V. Jansson, J. Lützner [et al.] // Deutsche Endoprothesenregister. – 2020.

197. The Joint-Specific BACH classification: A predictor of outcome in prosthetic joint infection / A. J. Hotchen, M. G. Wismayer, E. Robertson-Waters [et al.] // EClinicalMedicine. – 2021. – Vol. 42.

198. The leukocyte esterase test for periprosthetic joint infection is not affected by prior antibiotic administration / A. Shahi, A. Alvand, E. Ghanem [et al.] // JBJS. – 2019. – Vol. 101. – №. 8. – P. 739-744.

199. The PJI-TNM classification for periprosthetic joint infections: clinical application and implementation of an app-based classification tool / S. Baertl, M. Rupp, M.

- Kerschbaum, M. Morgenstern [et al.] // *Bone & Joint Research*. – 2024. – Vol. 13. – №. 1. – P. 19-27.
200. The role of fibrinogen in predicting reinfection after DAIR for periprosthetic joint infections / D. Zhao, J. He, X. Wang [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2021. – Vol. 22. – P. 1-7.
201. The role of multidisciplinary teams in musculoskeletal infection / N. Walter, M. Rupp, S. Baertl [et al.] // *Bone & Joint Research*. – 2022. – Vol. 11. – №. 1. – P. 6-7.
202. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense / G. Diamond, N. Beckloff, A. Weinberg [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2009. – Vol. 15. – №. 21. – P. 2377-2392.
203. The serum level of C-reactive protein alone cannot be used for the diagnosis of prosthetic joint infections, especially in those caused by organisms of low virulence / D. Akgün, M. Müller, C. Perka [et al.] // *The bone & joint journal*. – 2018. – Vol. 100. – №. 11. – P. 1482-1486.
204. The swedish hip arthroplasty register annual report 2019 / J. Kärrholm, C. Rogmark, E. Naucler [et al.] // *Swedish Hip Arthroplasty Register*. – 2021.
205. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements / B. Fink, C. Makowiak, M. Fuerst [et al.] // *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. – 2008. – Vol. 90. – №. 7. – P. 874-878.
206. The WAIOT definition of high-grade and low-grade peri-prosthetic joint infection / C. L. Romanò, H. A. Khawashki, T. Benzakour [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – №. 5. – P. 650.
207. The WAIOT definition of peri-prosthetic joint infection: a multi-center, retrospective validation study / S. Bozhkova, V. Suardi, H. K. Sharma [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – №. 6. – P. 1965.
208. Therapie der periprosthetischen Infektion / L. Renner, C. Perka, A. Trampuz [et al.] // *Der Chirurg*. – 2016. – Vol. 87. – №. 10.
209. Total hip and knee arthroplasties are highly cost-effective procedures: the importance of duration of follow-up / R. A. Wilson, D. P. Gwynne-Jones, T. A. Sullivan

- [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2021. – Vol. 36. – №. 6. – P. 1864-1872. e10.
210. Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision? / S. D. Ulrich, T. M. Seyler, D. Bennett [et al.] // *International orthopaedics*. – 2008. – Vol. 32. – P. 597-604.
211. Trampuz, A. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment / A. Trampuz, W. Zimmerli // *Swiss. Med. Wkly*. – 2005. – Vol. 135. – P. 243–251.
212. Trampuz, A. Update Orthopädie: Infektionen / A. Trampuz // *Der Orthopäde*. – 2014. – Vol. 43. – №. 7. – P. 686-686.
213. Tsukayama, D. T. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections / D. T. Tsukayama, R. Estrada, R. B. Gustilo / *JBJS*. – 1996. – Vol. 78. – №. 4. – P. 512-23.
214. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection / C. Li, N. Renz, A. Trampuz [et al.] // *International orthopaedics*. – 2020. – Vol. 44. – P. 3-14.
215. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? / S. Hoell, A. Moeller, G. Gosheger [et al.] // *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. – 2016. – Vol. 136. – P. 447-452.
216. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty: a prospective evaluation / N. V. Greidanus, B. A. Masri, D. S. Garbuz [et al.] // *JBJS*. – 2007. – Vol. 89. – №. 7. – P. 1409-1416.
217. Utility of synovial white blood cell count and differential before reimplantation surgery / B. M. Zmistowski, C. T. Clyde, E. S. Ghanem [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2017. – Vol. 32. – №. 9. – P. 2820-2824.
218. What are the long-term outcomes of mortality, quality of life, and hip function after prosthetic joint infection of the hip? A 10-year follow-up from Sweden / P. Wildeman, O. Rolfson, B. Söderquist [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2021. – Vol. 479. – №. 10. – P. 2203-2213.
219. What is the diagnostic accuracy of aspirations performed on hips with antibiotic cement spacers? / J. M. Newman, J. George, A. K. Klika [et al.] // *Clinical Orthopaedics*

and Related Research. – 2017. – Vol. 475. – P. 204-211.

220. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? / S. K. Kusuma, J. Ward, M. Jacofsky [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2011. – Vol. 469. – №. 4. – P. 1002-1008.

221. Which international consensus meeting preoperative minor criteria is the most accurate marker for the diagnosis of periprosthetic joint infection in hip and knee arthroplasty? / A. Levent, M. E. Neufeld, P. Piakong [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2021. – Vol. 36. – №. 11. – P. 3728-3733.

222. Which serum markers predict the success of reimplantation after periprosthetic joint infection? / H. Shao, T. Bian, Y. Zhou [et al.] // *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. – 2022. – Vol. 23. – №. 1. – P. 45.

223. Yuan, T. Thromboelastography parameters in diagnosing periprosthetic joint infection and predicting reimplantation timing / T. Yuan, Y. Wang, S. Sun // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2021. – Vol. 22. – P. 1-8.

224. Zahar, A. One-stage revision for infected total hip arthroplasty / A. Zahar, T. A. Gehrke // *Orthopedic Clinics*. – 2016. – Vol. 47. – №. 1. – P. 11-18.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А. Шкала оценки функционального состояния WOMAC

ФИО: \_\_\_\_\_ Дата : \_\_\_\_\_

Инструкции: Пожалуйста, оцените деятельность в каждой категории в соответствии со следующей шкалой сложности:

0 = нет, 1 = слегка, 2 = умеренно, 3 = сильно, 4 = очень сильно/выраженно

Обведите **один номер** для каждой деятельности

#### **Боль**

1. При ходьбе	0	1	2	3	4
2. При подъеме по лестнице	0	1	2	3	4
3. Ночью	0	1	2	3	4
4. В покое	0	1	2	3	4
5. При нагрузке	0	1	2	3	4

#### **Скованность**

1. Утренняя скованность	0	1	2	3	4
2. Скованность в течение дня	0	1	2	3	4

#### **Физические функции**

1. Спускаться по лестнице	0	1	2	3	4
2. Подниматься по лестнице	0	1	2	3	4
3. Вставать из положения сидя	0	1	2	3	4
4. Стоять	0	1	2	3	4
5. Наклониться	0	1	2	3	4
6. Ходить по ровной поверхности	0	1	2	3	4
7. Войти/выйти из автомобиля	0	1	2	3	4
8. Ходить за покупками	0	1	2	3	4
9. Надевать носки	0	1	2	3	4
10. Лежать в постели	0	1	2	3	4
11. Снимать носки	0	1	2	3	4
12. Вставать с постели	0	1	2	3	4
13. Лечь/встать из ванны	0	1	2	3	4
14. Сидеть	0	1	2	3	4
15. Сесть/встать с унитаза	0	1	2	3	4
16. Тяжелая работа по дому	0	1	2	3	4
17. Легкая работа по дому	0	1	2	3	4

Общий балл: \_\_\_\_\_ / 96 = \_\_\_\_\_ %

Комментарии / Интерпретация (заполняется только врачом):

Рисунок А.1 – Шкала оценки функционального состояния WOMAC

## Приложение Б. Модифицированная шкала оценки функционального состояния Harris Hip Score

<b>МОДИФИЦИРОВАННАЯ ШКАЛА ХАРРИСА</b>					
(ПРИ ВОЗМОЖНОСТИ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ЗАПОЛНЯТЬ ПОД КОНТРОЛЕМ ХИРУРГА)					
Дата заполнения		контактный телефон пациента			
Ф.И.О.		дата рождения			
Место проведения операции		хирург			
н/б №		операция первичная		ревизионная (повторная)	
Дата операции:		сустав правый		левый	
Срок после операции		(в месяцах)		Номер СНИЛС	
Качество жизни после операции		улучшилось		ухудшилось	
Зависимость от посторонней помощи		зависим		частично зависим	
I. Боль (возможно 44 балла) (заполняется пациентом)		зависим		независим	
a. Нет или можно ее проигнорировать				44	
b. Слабая, случайная, не снижающая активности				40	
c. Слабая, не проявляется при средней активности, редко может появиться умеренная боль при повышенной нагрузке, прием аспирина				30	
d. Умеренная. Боль терпимая, но пациент уступает боли, ограничивая в некоторой степени обычную нагрузку, может постоянно работать. Иногда могут потребоваться противовоспалительные препараты, сильнее, чем аспирин, аспирин постоянно				20	
e. Выраженная боль. Все время. Способен передвигаться. Выраженное ограничение активности. Прием более сильных, чем аспирин препаратов, обычно и многократно				10	
f. Сильные боли в кровати, прикован к постели				0	
<b>II. Функция (возможно 47 баллов) (заполняется пациентом)</b>					
<b>A. Походка (возможно 33 балла)</b>					
1. Хромота		2. Опора		3. Преодолеваемое расстояние	
a. Нет	11	a. Нет	11	a. Ходит на неограниченные расстояния	11
b. Легкая	8	b. Трость для длительных прогулок	7	b. Проходит 6 кварталов	8
c. Умеренная	5	c. Трость большую часть времени	5	c. Проходит 2-3 квартала	5
d. Сильная	0	d. Один костыль	3	d. Передвигается только по квартире	2
		e. Две трости	2	e. Прикован к кровати или инвалидной коляске	0
		f. Два костыля	0		
		g. Не может ходить пешком	0		
<b>B. Активность (возможно 14 баллов)</b>					
1. Лестница			2. Носки и обувь		
a. Нормально без использования перил	4	a. Одевать носки и обувь легко	4		
b. Нормально, используя перила	2	b. Одевать носки и обувь с трудом	2		
c. Любым способом	1	c. Невозможно	0		
d. Невозможно ходить по ступенькам	0				
3. Сидение			4. Пользование городским транспортом		
a. Комфортно на обычном стуле один час	5		1		
b. На высоком стуле полчаса	3				
c. Невозможно сидеть на стуле любого типа	0				
<b>III. Деформация (дается 4 балла, если пациент демонстрирует):</b> (заполняется хирургом или совместно)					
a. Фиксированную сгибательную контрактуру менее 30°					
b. Менее 10° фиксированного приведения					
c. Менее 10° фиксированной внутренней ротации при разгибании					
d. Разницу в длине конечностей меньше, чем 3 см					
<b>IV. Объем движений (максимально 5)</b> (заполняется хирургом или совместно)					
a. Сгибание > 90°	1	b. Отведение > 15°	1	c. Наружная ротация > 30°	1
< 90°	0	< 15°	0	< 30°	0
d. Внутренняя ротация > 15°	1	e. Приведение > 15°	1		
< 15°	0	< 15°	0		
Сумма (при полном заполнении)					

Рисунок Б.1 – Модифицированная шкала оценки функционального состояния Harris Hip Score

