

ДИАГНОСТИКА ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. ЧАСТЬ 1: СЕРОЛОГИЯ

А.П. Середа, Г.М. Кавалерский, В.Ю. Мурылев, Я.А. Рукин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, Россия

Перипротезная инфекция по-прежнему является очень сложной проблемой. Нуждаемость в эндопротезировании постоянно увеличивается, но частота инфекционных осложнений растет еще быстрее, и на фоне значительных экономических затрат и плохих результатов лечения актуальность этой темы не вызывает сомнений. В этой статье выполнен обзор современных данных о лабораторной диагностике перипротезной инфекции с использованием скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, интерлейкина-6 и некоторых других современных маркеров.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава, эндопротезирование тазобедренного сустава, перипротезная инфекция, диагностика, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, интерлейкин-6.

Введение

Диагноз инфекционного осложнения после эндопротезирования сустава, а если говорить точнее, то диагноз глубокой перипротезной инфекции может оказаться порой не таким простым. В частности, такие классические признаки воспаления, как общая или локальная гипертермия и лейкоцитоз, могут отсутствовать. Точно также глубокие перипротезные инфекции не всегда характеризуются наличием такого патогномичного признака, как свищ в области хирургического вмешательства.

Боль в области сустава, которая характерна для инфекционного осложнения, может быть обусловлена целым рядом неинфекционных проблем, таких как асептическая нестабильность, неправильная установка компонентов эндопротеза, стресс-шилдинг, кристаллическая артропатия, псевдоопухольный процесс при использовании пары трения металл-металл, артрофиброз, случаи необъяснимой боли, аллергические реакции и др.

Столкнувшись с трудными случаями диагностики перипротезной инфекции у пациентов с болью после эндопротезирования, клиницисты часто предпочитают выполнять дорогостоящие скинтиграфические методы исследования или прибегать к инвазивной диагностике – аспирации суставной жидкости с последующим бактериологическим исследованием. Тем не менее, несмотря на все диагностические усилия, у многих пациентов перипротезная инфекция остается нераспознанной до момента самого ревизионного вмешательства.

Между тем, предоперационная неинвазивная диагностика лабораторными методами чрезвычайно важна, но, к сожалению, есть и немало проблем. В частности, несмотря на довольно

широкое применение некоторых лабораторных анализов, до сих пор отсутствует оптимальный диагностический тест для определения инфекционного процесса в области проведенного эндопротезирования. Важно отметить, что у подавляющего большинства пациентов с перипротезной инфекцией отсутствует лейкоцитоз [12, 13, 22], и лидирующая роль в диагностике отводится определению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ). Но, к сожалению, практические врачи недостаточно осведомлены о референсных значениях для показателей СОЭ и СРБ. Вызывает сложности и комплексная лабораторная оценка, когда интерпретации подлежат несколько лабораторных показателей.

В отечественной литературе статей, освещающих вопросы лабораторной диагностики перипротезной инфекции, практически нет. С.А. Божкова в статье 2011 года справедливо отмечает, что рутинные тесты могут помочь в диагностике инфекционного процесса: об этом свидетельствуют повышенный уровень СРБ и наличие лейкоцитоза, но они, как правило, непоказательны в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, автор отмечает, что нормальные показатели крови не исключают наличие инфекции, а отклонения в их уровне неспецифичны для перипротезной инфекции и могут быть проявлениями инфекционного процесса любой локализации или другого патологического процесса (к примеру, обострения ревматоидного артрита) [1]. С 2011 года стали доступны новые публикации по этой проблеме, что диктует необходимость проведения всестороннего аналитического обзора литературы, посвященной лабораторной диагностике перипротезной инфекции.

В материалах международной согласительной конференции по перипротезной инфекции под общей редакцией J. Parvizi с соавторами [46] отдельная глава посвящена диагностике перипротезной инфекции [69]. В результате голосования был выработан консенсус о том, что перипротезная инфекция определяется как:

- два положительных результата посева фенотипически идентичными микроорганизмами;
- свищевой ход, сообщающийся с полостью сустава, или
 - наличие трех малых критериев:
 - повышенный уровень С-реактивного белка в плазме крови и скорости оседания эритроцитов;
 - повышенный уровень лейкоцитов в синовиальной жидкости или ++ изменения на тестовой полоске лейкоцитарной эстеразы;
 - повышенное процентное количество полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН%) в синовиальной жидкости;
 - положительный результат гистологического исследования перипротезной ткани;
 - единственный положительный посев бактерий.

При этом серологическая диагностика острой и отдаленной перипротезных инфекций отличается. Если с момента операции прошло менее 6 недель, то порогового значения для СОЭ нет, т.к. она не информативна для диагностики острых случаев. Для СРБ принято пороговое значение >10 мг/дл. При хронической перипротезной инфекции (более 6 недель после операции) пороговыми значениями являются СОЭ >30 мм/ч и СРБ >1 мг/дл.

Следует отметить, что материалы согласительной конференции – весьма обширный документ, рассматривающий все вопросы профилактики, диагностики и лечения. При этом рекомендации консенсуса создавались в результате голосования экспертов, а не классического мета-анализа. Такая методология позволила сформулировать всесторонние клинические рекомендации, но при этом сам механизм голосования, не лишенный недостатков, породил ряд несоответствий. В частности, редактор материалов согласительной конференции Javad Parvizi в другой своей работе 2012 года [48] отмечает, что пороговые значения для СОЭ и СРБ составляют 31 мм/час и 2 мг/дл, и при одновременном превышении этих значений чувствительность метода составляет 96%, а специфичность – 59%. При этом J. Parvizi ссылается на работу E. Ghanem с соавторами, в которой эти значения были получены в результате ROC-анализа [25]. Однако при этом J. Parvizi не описывает результаты других работ, посвященных исследованию пороговых значений СОЭ и СРБ при диагностике перипротезной инфекции. Существует

парадокс: гайдлайн AAOS 2010 года [64], в состав экспертов которого входил Javad Parvizi как вице-председатель, исключил из рассмотрения работу E. Ghanem с соавторами [25] ввиду низкого качества. Эти и другие несоответствия побудили нас выполнить обзор литературы, посвященный серологической диагностике перипротезной инфекции. В основу этого обзора легли рекомендации AAOS [64] и мета-анализ E. Barbari с соавторами [8]. Вторая часть литературного обзора будет посвящена диагностике перипротезной инфекции путем исследований синовиальной жидкости и парапротезных тканей.

Лейкоцитоз. E. Barbari с соавторами из клиники Mayo в Rochester (США) выполнили систематический обзор и мета-анализ исследований, изучавших чувствительность и специфичность таких диагностических маркеров, как лейкоцитоз, СОЭ, СРБ и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [8]. В мета-анализ вошло 30 работ, включивших 3909 случаев ревизионных операций (1966 – тазобедренный сустав и 1885 – коленный сустав). В одном из исследований авторы сообщили о 58 ревизионных операциях, не уточнив, сколько из них выполнялись на коленном, а сколько – на тазобедренном суставах [56]. Итоговая частота подтвержденных случаев перипротезной инфекции составила 32,5% (1270 из 3909).

Применительно к подсчету лейкоцитов в мета-анализ было включено 15 работ. Критерии лейкоцитоза в работах были неоднородны: в одном исследовании авторы понимали под лейкоцитозом число лейкоцитов более $6 \cdot 10^9$ /л [9], в другой – более $9 \cdot 10^9$ /л [31], а в остальных работах под лейкоцитозом понимали число клеток более $10-12 \cdot 10^9$ /л (табл. 1).

В результате оказалось, что общая чувствительность лейкоцитоза как маркера перипротезной инфекции весьма невелика и составляет 45% (95% ДИ 41-49%), а общая специфичность – 87% (95% ДИ 85-89%). Конечно же, столь невысокие показатели заставляли хирургов использовать другие лабораторные показатели для определения перипротезной инфекции.

СОЭ и СРБ. Скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка являются неспецифическими маркерами острого воспаления, увеличение которых может наблюдаться как при остром воспалении, так и при других воспалительных и опухолевых процессах [16, 67]. Согласно последним опубликованным данным, СОЭ и уровень СРБ быстро нарастают после выполнения тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов и возвращаются к норме в течение трех недель и двух месяцев соответственно [41, 58, 66].

Таблица 1

Характеристика исследований, вошедших в мета-анализ E. Verbari с соавторами [8]

Автор	Критерий, принятый в исследовании			
	Лейкоцитоз	СОЭ	СРБ	ИЛ-6
Austin M.S. [4]	–	>30 мм/час	>1,0 мг/дл	>10–12 пг/л
Bare J. [5]	–	>30 мм/час	>1,0 мг/дл	–
Bernard L. [9]	>6×10 ⁹	≥30 мм/час	≥1,0 мг/дл	–
Bottner F. [12]	ROC	ROC	ROC	ROC
Chevilotte C.J. [14]	>10,5×10 ⁹	ROC	ROC	–
Della Valle C.J. [18]	–	>30 мм/час	>1,0 мг/дл	–
Di Cesare P.E. [19]	≥11×10 ⁹	≥30 мм/час	≥1,0 мг/дл	≥10 пг/л
Duff G.P. [20]	–	–	–	–
Fink B. [23]	–	–	>1,35 мг/дл	–
Fuster D. [24]	–	>15 мм/час	>0,8 мг/дл	–
Ghanem E. [26]	ROC	ROC	ROC	–
Greidanus N.V. [28]	–	>30 мм/час	>1,0 мг/дл	–
Itasaka T. [31]	≥9×10 ⁹	≥30 мм/час	>0,3 мг/дл	–
Kanner W.A. [33]	–	–	–	–
Klett R. [34]	≥11,3×10 ⁹	>15 – 30 мм/час	≥5,0 мг/дл	–
Kordelle J. [35]	≥10×10 ⁹	–	≥5,0 мг/дл	–
Lachiewicz P.F. [36]	н/д	н/д	–	–
Levitsky K.A. [37]	–	≥30 мм/час	–	–
Magnuson J.E. [39]	≥11×10 ⁹	>22 мм/час	–	–
Muller M. [42]	>12×10 ⁹	–	>0,5 мг/дл	–
Nilsson-Augustinsson A. [43]	>11×10 ⁹	>30 мм/час	>1,0 мг/дл	–
Pfritzer T. [50]	–	–	>0,5 мг/дл	–
Roberts P. [53]	–	>30 мм/час	–	–
Sanzen L. [55]	–	–	≥1,0 мг/дл	–
Savarino L. [56]	ROC	ROC	ROC	–
Schinsky M.F. [57]	–	>30 мм/час	>1,0 мг/дл	–
Simonsen L. [58]	>9×10 ⁹	>40 мм/час	>1,0 мг/дл	–
Spanghel M.J. [59]	>11×10 ⁹	>30 мм/час	>1,0 мг/дл	–
Teller R.E. [631]	–	>40 мм/час	–	–
Thoren B. [65]	–	>35 мм/час	–	–

У некоторых пациентов с перипротезной инфекцией СОЭ повышается весьма значительно (в среднем от 53 до 63 мм/час), и, таким образом, повышение СОЭ может использоваться как маркер инфекции [10, 38]. Однако многие авторы высказывали сомнения по этому поводу ввиду низкой чувствительности [6, 10, 37, 38]. Возможно, это происходило из-за ряда недостатков в исследованиях: большинство из них были ретроспективными, включали малое количество случаев или использовали так называемые несуществующие «золотые» стандарты для выяв-

ления инфекции. Согласно литературным данным, использование определения уровня СРБ для подтверждения наличия инфекции является более чувствительным и специфичным методом, чем определение СОЭ [11, 15, 51, 54].

Для выявления перипротезной инфекции чаще применяется комплексная оценка СОЭ и СРБ. Например, гайдлайн AAOS 2010 года для диагностики перипротезной инфекции коленного и тазобедренного суставов рекомендует одновременный анализ СОЭ и С-реактивного белка в крови [64]. Дальнейшая тактика по гайдлайну

AAOS зависит от того, инфекция какого сустава, коленного или тазобедренного, исключается.

Применительно к коленному суставу рекомендуется аспирация с микробиологическим и клеточным анализом синовиальной жидкости в том случае, если обнаруживается повышенная СОЭ и/или повышение уровня С-реактивного белка.

Применительно к тазобедренному суставу гайдлайн AAOS предлагает дифференцированную тактику по проведению аспирации в зависимости от результатов СОЭ и СРБ, вероятности перипротезной инфекции и планируемой ревизии (табл. 2).

Как можно заметить, гайдлайн AAOS не указывает значений СОЭ и уровней СРБ. При формулировании своей рекомендации эксперты AAOS рассматривали семь работ (табл. 3), в которых норма СОЭ варьировала от 15 до 32 мм/час, а СРБ – от 0,5 до 3,2 мг/дл. Конечно, в реальной клинической практике практически врачу будет непросто принять решение при таких исходных данных.

Важно отметить, что среди этих семи работ только исследование N. Greidanus с соавторами проводилось с использованием ROC-

анализа [28]. Авторы, проанализировав 145 пациентов (151 коленный сустава), выяснили, что оптимальным значением, при превышении которого результат следует считать положительным, является 22,5 мм/час для СОЭ и 1,35 мг/дл для СРБ. Эти значения были определены таким образом, чтобы специфичность и чувствительность определения были максимальны (максимальная точность). Использование данных показателей при определении СОЭ и уровня СРБ позволяет достоверно определять у пациентов наличие инфекционного процесса. С такими значениями СОЭ имеет чувствительность 93%, специфичность – 83%, а СРБ имеет чувствительность 91% и специфичность 86%.

Комбинация СОЭ и уровня СРБ, по данным N. Greidanus с соавторами [28], отличается более высокой чувствительностью (95%) по сравнению с выполнением этих проб отдельно друг от друга, но при этом снижается специфичность (77%), а отрицательная прогностическая ценность составляет 0,97. Это означает, что если обе пробы отрицательные, то инфекция на самом деле будет иметься у 3% пациентов.

Таблица 2

Тактика аспирации при подозрении на перипротезную инфекцию тазобедренного сустава [64]

Вероятность инфекции	Результаты СОЭ и СРБ	Ревизионная операция	Рекомендация
Высокая	++ или +-	Планируется или не планируется	Выполнить аспирацию
Низкая	++ или +-	Планируется	Выполнить аспирацию
Низкая	++	Не планируется	Выполнить аспирацию
Низкая	+-	Не планируется	Повтор анализа СОЭ/СРБ через 3 месяца
Высокая или низкая	--	Планируется или не планируется	Не выполнять дополнительные исследования по поиску инфекции

Примечание: ++ СОЭ и СРБ повышены; +- СОЭ или СРБ повышены; -- СОЭ и СРБ нормальны.

Таблица 3

Характеристика работ, вошедших в основу рекомендаций гайдлайна AAOS [64]

Автор	N	Исследуемый сустав	СОЭ, мм/час	СРБ
Savarino L. [56]	26	Тазобедренный	>15	>0,5 мг/дл и >2 мг/дл
Schinsky L. [57]	201	Тазобедренный	>30	>1 мг/дл
Kamme C. [32]	63	Тазобедренный	>30	–
Greidanus N. [28]	151	Коленный	>22,5	>1,35 мг/дл
Bottner F. [12]	78	Тазобедренный и коленный	>32	>1,5 мг/дл и >3,2 мг/дл
Della Valle C. [18]	94	Коленный	>30	>1 мг/дл
Fink B. [23]	145	Коленный	–	>1,35 мг/дл

Нам удалось обнаружить еще одно исследование, использовавшее ROC-анализ. E. Ghanem с соавторами проанализировали 479 пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию после эндопротезирования тазобедренного сустава и выяснили, что оптимальными значениями являются для СОЭ – 31 мм/час, а для СРБ – 2 мг/дл. Такая комбинация, по данным авторов, позволила получить чувствительность в 96% и специфичность – 59% [25]. Однако важно отметить, что эксперты AAOS [64] при составлении своих рекомендаций не приняли во внимание результаты работы E. Ghanem с соавторами [25] ввиду ряда методологических недостатков. В связи с этим можно признать, что работа N. Greidanus с соавторами [28] является единственной, в которой определены значения СОЭ (22,5 мм/час) и СРБ (1,35 мг/дл) для диагностики перипротезной инфекции.

Между тем в реальной клинической практике авторы продолжают использовать различные значения СОЭ и СРБ. Например, Лю Бо с соавторами используют значение 35 мм/час для СОЭ и 1,5 мг/дл для СРБ [2]. В работах, вошедших в мета-анализ E. Verbari с соавторами [8], критерии повышенной СОЭ были неоднородными и варьировали от >15 мм в час в одной из работ [24] до >30 мм в час в большинстве работ, и даже до >35 мм в час [65] и >40 мм в час [59, 63]. Неоднородными были и понятия нормы С-реактивного белка: в одной работе за норму принимали концентрацию не более 0,3 мг/дл [31], в четырех работах – не более 0,5 мг/дл [34, 35, 42, 50], в одной – не более 0,8 мг/дл [24], еще в одной – не более 13,5 мг/дл [23], в остальных – не более 10 мг/дл (см. табл. 1).

По результатам мета-анализа [8] оказалось, что общая чувствительность для СОЭ составила 75% (95% ДИ 72-77%), а общая специфичность – 70% (95% ДИ 68-72%). Общая

чувствительность для СРБ составила 88% (95% ДИ 86-90%), а общая специфичность – 74% (95% ДИ 71-76%). Отметим, что эксперты AAOS при составлении своих рекомендаций [64] не приняли к рассмотрению большинство из работ, вошедших в мета-анализ E. Verbari с соавторами [8]. Кроме того, в мета-анализе E. Verbari с соавторами не вычислялись чувствительность и специфичность для одновременной оценки СОЭ и СРБ. Так как в настоящее время изолированный анализ СРБ или СОЭ практически не используются, то мы не будем подробно останавливаться на работах, использовавших ROC-анализ (см. табл. 1) [12, 14, 26, 56].

Интерлейкин-6. Относительно недавно для диагностики перипротезной инфекции стал использоваться интерлейкин-6 (ИЛ-6). Нам удалось обнаружить пять работ, в которых изучались вопросы диагностики перипротезной инфекции путем определения уровня ИЛ-6 в плазме крови [4, 12, 19, 27, 52]. Три из них [4, 12, 19] вошли в мета-анализ E. Verbari с соавторами [8]. Нормальные значения интерлейкина-6 в одной из работ определялись ROC-методом [12], а в двух оставшихся работах нормой считали концентрацию менее 10 пг/мл [4, 19] (см. табл. 1). В результате мета-анализа оказалось, что наибольшая общая чувствительность и специфичность при диагностике инфекции после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов имела у интерлейкина-6 (табл. 4).

В одной из этих работ, выполненных под руководством F. Bottner, изучалась комбинация СРБ и ИЛ-6, которая, по мнению авторов, оказалась наиболее совершенным современным инструментом лабораторной диагностики перипротезной инфекции. Так, чувствительность этой пары (СРБ >3,2 мг/дл и ИЛ-6 >12 пг/мл) составила 95% [12].

Таблица 4

Результаты мета-анализа E. Verbari с соавторами [8]

Показатель	Общая чувствительность		Общая специфичность	
	Среднее, %	95% ДИ	Среднее, %	95% ДИ
Лейкоцитоз	45	41–49	87	85–89
СОЭ	75	72–77	70	68–72
СРБ	88	86–90	74	71–76
ИЛ-6	97	93–99	91	87–94

В работе М. Glehr с соавторами [27], опубликованной в 2013 году и ввиду этого не вошедшей в мета-анализ Е. Verbari с соавторами [8], авторы изучали чувствительность и специфичность ИЛ-6 у 84 пациентов, которым было выполнено 124 ревизионных операции. В результате ROC-анализа было выяснено, что концентрация ИЛ-6 выше 2,55 пг/мл обладает чувствительностью в 92% и специфичностью в 59%. Авторы отметили, что полученные результаты оказались хуже, чем у СРБ. При этом комбинация ИЛ-6 и СРБ не увеличивала чувствительность, но уменьшала специфичность. Однако оценивая результаты работы М. Glehr с соавторами [27], в которой показатели чувствительности и специфичности ИЛ-6 оказались хуже, чем у СРБ, необходимо помнить о результатах еще одной работы. D.C. Wirtz с соавторами [68] обнаружили, что после операции тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава ИЛ-6 нормализуется намного быстрее, чем СРБ, что может быть особенно ценным при диагностики ранней перипротезной инфекции.

Последняя из обнаруженных нами работ, опубликованная в 2014 году, принадлежит перу Т.М. Randau с соавторами [52]. Ими были проанализированы 120 пациентов с болью после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов и результаты дифференциальной диагностики между септической и асептической нестабильностью. Методом ROC-анализа было установлено, что концентрация ИЛ-6 2,6 пг/мл обладает специфичностью 58,3% и чувствительностью в 79,5%. Значение 6,6 пг/мл увеличивало специфичность до 88%. Кроме того, авторы оценивали и уровни ИЛ-6 в синовиальной жидкости, в результате чего обнаружили, что при концентрации ИЛ-6 в 2100 пг/мл в синовиальной жидкости специфичность составляет 86%, а чувствительность – 60%. При превышении концентрации ИЛ-6 в синовиальной жидкости выше 9000 пг/мл специфичность составила почти 100%.

Интерпретируя результаты анализа на ИЛ-6, нужно знать еще об одной особенности. F. Bottner [12] с соавторами установили, что в их группе асептических пациентов в случае износа полиэтилена и остеолиза имела тенденция к повышению концентрации ИЛ-6 (7,2 vs 19,2 пк/мл), и, хотя различие было незначимым ($p=0,09$), этот факт достоин внимания, так как концентрация ИЛ-6 в 19,2 пк/мл у пациентов с износом полиэтилена и остеолизом превышала установленную ими пороговую величину для пациентов с перипротезной инфекцией (12 пг/мл). Вполне возможно, что низкая специфичность только ИЛ-6 (без СРБ) была обусловлена именно этой особенностью, и, вероятно, при большем количестве пациентов и возникла бы статистическая достоверность различий в концентрации ИЛ-6 у асептических пациентов с износом полиэтилена и без него. В любом случае важно еще раз подчеркнуть, что наилучшие показатели чувствительности и специфичности в работе F. Bottner [12] были получены у пары ИЛ-6 и СРБ.

Другие современные маркеры перипротезной инфекции. Помимо классических СОЭ, СРБ и уже известного ИЛ-6 для диагностики перипротезной инфекции могут использоваться прокальцитонин и α -фактор некроза опухоли (TNF- α).

Исследование F. Bottner с соавторами [12] показало, что концентрация прокальцитонина ($>0,3$ нг/мл) и TNF- α (>40 нг/мл) очень специфичны (98% и 94% соответственно), но обладают низкой чувствительностью (33% и 43% соответственно). Чувствительность и специфичность прокальцитонина при диагностике инфекционного процесса изучалась еще в трех работах, по результатам которых чувствительность варьировала от 33% до 100%, а специфичность – от 33% до 98%. Интересно, что М. Glehr [27] получил результаты, обратные результатам F. Bottner [12] (табл. 5).

Таблица 5

Чувствительность и специфичность прокальцитонина

Автор	Концентрация прокальцитонина, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
Martinot M. [40]*	0,5	55	94
Bottner F. [12]	0,3	33	98
Hugle T. [30]	0,1	100	46
	0,25	93	75
Glehr M. [27]	0,35	90	33
	0,06	81	54

* Работы посвящены дифференциальной диагностике септического и асептического артрита у непротезированных пациентов.

Помимо этого, нам удалось обнаружить одну работу, в которой авторы изучали IgM у 90 пациентов: чувствительность и специфичность специально разработанной методикой с использованием ферментно-связанного иммуносорбента составила 90% и 95% соответственно для *S. Aureus* и/или коагулазо-негативных стафилококков [3].

Заключение

Хирургу, оценивающему боль в области ранее проведенного эндопротезирования, необходимо определиться, имеется ли там инфекционный процесс. Выявление наличия инфекции является большой проблемой, поскольку ни один из обычно используемых тестов не имеет 100% чувствительности или специфичности [37]. Кроме того, опубликованные данные о предоперационном обследовании пациентов, которым планируется проведение ревизионного эндопротезирования коленного сустава, очень скудны [29]. Многие исследования, выполнялись ретроспективно, а также имели ряд недостатков. Например, до забора материала на исследование пациенты могли начать принимать антибактериальные препараты, или у пациента могло быть системное воспалительное заболевание, приводящее к повышению исследуемых воспалительных маркеров [37]. Помимо всего, некоторые ученые делают выводы об эффективности диагностических тестов, основываясь на результатах исследования небольшого числа пациентов, у которых инфекция стала причиной нестабильности эндопротеза [7, 17].

Сложно переоценить важность лабораторной диагностики перипротезной инфекции: именно с анализов крови начинается диагностический поиск. В клинической практике важно оценивать не только показатели маркеров, но и их динамику. Интерлейкин-6 синтезируется моноцитами и макрофагами и, в свою очередь, индуцирует продукцию целого ряда острофазовых белков, включая и С-реактивный белок. У здоровых людей концентрация интерлейкина-6 в плазме крови составляет около 1 пг/мл, а в первые трое суток после операции эндопротезирования концентрация интерлейкина-6 возрастает до 30-430 пг/мл [12, 19]. Пик концентрации интерлейкина-6 обычно наблюдается на 2-е сутки после эндопротезирования, а затем она достаточно быстро возвращается к нормальным показателям.

С-реактивный белок – острофазовый показатель, который продуцируется гепатоцитами в ответ на воспаление, инфекционный и опухолевый процессы. Пика концентрации С-реактивный белок достигает на 2-3-и сутки после операции и возвращается к нормальным показателям приблизительно через три недели после операции [8].

Скорость оседания эритроцитов после эндопротезирования также возрастает и достигает максимума к 5-7-м суткам после операции, а затем постепенно снижается и нормализуется к 2-12-му месяцу после операции [8].

Вывод

В настоящее время практически все эксперты для диагностики перипротезной инфекции после эндопротезирования рекомендуют оценивать скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок [47, 49, 61, 64]. Считается, что если оба показателя отрицательны, то вероятность перипротезной инфекции чрезвычайно мала. Однако чувствительность и специфичность комбинаций лабораторных показателей в настоящее время изучена недостаточно [28, 57, 61] и отличается для случаев острой (до 6 недель) и отдаленной (свыше 6 недель) перипротезной инфекции. Гайдлайн AAOS рекомендует оценивать СОЭ и СРБ [64]. Если с момента операции прошло менее 6 недель, то порогового значения для СОЭ нет, т.к. она не информативна для диагностики острых случаев, а для СРБ принято пороговое значение >10 мг/дл. При хронической перипротезной инфекции (более 6 недель после операции) пороговыми значениями стоит считать 22,5 мм/час для СОЭ и 1,35 мг/дл для СРБ [28]. Помимо этого, среди комбинаций лабораторных анализов, на наш взгляд, стоит обратить внимание на пару С-реактивный белок и интерлейкин-6.

Литература

1. Божкова С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2011; 3(61):126-136.
2. Лю Бо, Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Разоренов В.Л., Денисов А.О., Божкова С.А., Артюх В.А., Клиценко О.А., Тотоев З.А. Эффективность первого этапа двухэтапной ревизии при параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. 2014; (3):5-14.
3. Artini M., Romano C., Manzoli L. et al. Staphylococcal IgM enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of periprosthetic joint infections. J Clin Microbiol. 2011; 49(1):423-425.
4. Austin M.S., Ghanem E., Joshi A., Lindsay A., Parvizi J. A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection. J Arthroplasty. 2008; 23:65-68.
5. Bare J., MacDonald S.J., Bourne R.B. Preoperative evaluations in revision total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2006; 446:40-44.
6. Barrack R.L., Jennings R.W., Wolfe M.W., Bertot A.J. The value of preoperative aspiration before total knee revision. Clin Orthop Relat Res. 1997; 345:8-16.
7. Becker W., Palestro C.J., Winship J., Feld T., Pinsky C.M., Wolf F., Goldenberg D.M. Rapid imaging of infections with a monoclonal antibody fragment (LeukoScan). Clin Orthop Relat Res. 1996; 329:263-272.

8. Berbari E., Mabry T., Tsaras G., Spangehl M., Erwin P.J., Hassan Murad M, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92:2102-2109.
9. Bernard L., Lubbeke A., Stern R., Bru J.P., Feron J.M., Peyramond D. et al. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36:410-416.
10. Bilgen O., Atici T., Durak K., Karaeminogullari O., Bilgen M.S. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res.* 2001; 29:7-12.
11. Black E.R., Panzer R.J., Mayewski R.J., Griner P.F. Characteristics of diagnostic tests and principles for their use in quantitative decision making. In: Black E.R., Bordley D.R., Tape T.G., Panzer R.J. *Diagnostic strategies of common medical problems.* Philadelphia: American College of Physicians; 1999. p. 8-10.
12. Bottner F., Wegner A., Winkelmann W., Becker K., Erren M., Gotze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89:94-99.
13. Canner G.C., Stenberg M.E., Heppenstall R.B., Calderston R. The infected hip after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66-A:1393-1399.
14. Chevillotte C.J., Ali M.H., Trousdale R.T., Larson D.R., Gullerud R.E., Berry D.J. Inflammatory laboratory markers in periprosthetic hip fractures. *J Arthroplasty.* 2009; 24:722-727.
15. Choudhry R.R., Rice R.P., Triffitt P.D., Harper W.M., Gregg P.J. Plasma viscosity and C-reactive protein after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; 74:523-524.
16. Covey D.C., Albright J.A. Clinical significance of the erythrocyte sedimentation rate in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1987; 69:148-151.
17. Datz F.L., Anderson C.H., Ahluwalia R., Whiting J.H., Gabor F.V., Morton K.A. et al. The efficacy of indium-111-polyclonal IgG for the detection of infection and inflammation. *J Nucl Med.* 1994; 35:74-83.
18. Della Valle C.J., Sporer S.M., Jacobs J.J., Berger R.A., Rosenberg A.G., Paprosky W.G. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007; 22(6 Suppl 2):90-93.
19. Di Cesare P.E., Chang E., Preston C.F., Liu C.J. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87:1921-1927.
20. Duff G.P., Lachiewicz P.F., Kelley S.S. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 331:132-139.
21. Elamin M.B., Murad M.H., Mullan R., Erickson D., Harris K., Nadeem S. et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1553-1562.
22. Feldman D.S., Lonner J.H., Desai P., Zuckerman J.D. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77:1807-1813.
23. Fink B., Makowiak C., Fuerst M., Berger I., Schäfer P., Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late periprosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90: 874-878.
24. Fuster D., Duch J., Soriano A., Garcia S., Setoain X., Bori G. et al. Potential use of bone marrow scintigraphy in suspected prosthetic hip infection evaluated with 99m Tc-HMPAO-leukocytes. *Rev Esp Med Nucl.* 2008; 27:430-435.
25. Ghanem E., Antoci V. Jr., Pulido L., Joshi A., Hozack W., Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(6):e444-9.
26. Ghanem E., Parvizi J., Burnett R.S., Sharkey P.F., Keshavarzi N., Aggarwal A., Barrack R.L. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90:1637-1643.
27. Glehr M., Friesenbichler J., Hofmann G., Bernhardt G.A., Zacherl M. et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(8):2621-2628.
28. Greidanus N.V., Masri B.A., Garbuz D.S., Wilson S.D., McAlinden M.G., Xu M., Duncan C.P. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89:1409-1416.
29. Hanssen A.D., Rand J.A., Osmon D.R. Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 309:44-54.
30. Hugel T., Schuetz P., Mueller B., Laifer G., Tyndall A., Regenass S., Daikeler T. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:453-456.
31. Itasaka T., Kawai A., Sato T., Mitani S., Inoue H. Diagnosis of infection after total hip arthroplasty. *J Orthop Sci.* 2001; 6:320-326.
32. Kamme C., Lindberg L. Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: differential diagnosis between infectious and non-infectious loosening. *Clin Orthop Relat Res* 1981; (154):201-207.
33. Kanner W.A., Saleh K.J., Frierson H.F. Jr. Reassessment of the usefulness of frozen section analysis for hip and knee joint revisions. *Am J Clin Pathology.* 2008; 130:363-368.
34. Klett R., Khalisi A., Haas H., Puille M., Steiner D., Stürz H., Bauer R. Staged diagnosis of septic hip endoprostheses loosening with laboratory parameters and antigenulocyte scintigraphy. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2001; 139:415-419.
35. Kordelle J., Klett R., Stahl U., Hossain H., Schleicher I., Haas H. Infection diagnosis after knee-TEP-implantation. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2004; 142:337-343.
36. Lachiewicz P.F., Rogers G.D., Thomason H.C. Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78:749-754.
37. Levitsky K.A., Hozack W.J., Balderson R.A., Rothman R.H., Gluckman S.J., Maslack M.M. et al. Evaluation of the painful prosthetic joint. Relative value of bone scan,

- sedimentation rate, and joint aspiration. *J Arthroplasty*. 1991; 6:237-244.
38. Lonner J.H., Desai P., Dicesare P.E., Steiner G., Zuckerman J.D. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78:1553-1558.
 39. Magnuson J.E., Brown M.L., Hauser M.F., Berquist T.H., Fitzgerald R.H. Jr., Klee G.G. In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities. *Radiology*. 1988; 168:235-239.
 40. Martinot M., Sordet C., Soubrier M., Puechal X., Saraux A., Liote F. et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23:303-310.
 41. Moreschini O., Greggi G., Giordano M.C., Nocente M., Margheritini F. Postoperative physiopathological analysis of inflammatory parameters in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Int J Tissue React*. 2001; 23:151-154.
 42. Muller M., Morawietz L., Hasart O., Strube P., Perka C., Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*. 2008; 3:31.
 43. Nilsson-Augustinsson A., Briheim G., Herder A., Ljunghusen O., Wahlström O., Ohman L. Inflammatory response in 85 patients with loosened hip prostheses: a prospective study comparing inflammatory markers in patients with aseptic and septic prosthetic loosening. *Acta Orthop*. 2007; 78:629-639.
 44. Niskanen R.O., Korkala O., Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78:431-433.
 45. Palestro C.J., Swyer A.J., Kim C.K., Goldsmith S.J. Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology*. 1991; 179:645-648.
 46. Parvizi J., Gehrke T., Chen A.F. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B:1450-1452.
 47. Parvizi J., Ghanem E., Menashe S., Barrack R.L., Bauer T.W. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 Suppl 4:138-147.
 48. Parvizi J. et al. Management of periprosthetic joint infection: The current knowledge AAOS exhibit selection. *J. Bone Joint Surg*. 2012; 94(14): e104.
 49. Patel R., Osmon D.R., Hanssen A.D. The diagnosis of prosthetic joint infection: current techniques and emerging technologies. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 437:55-58.
 50. Pfitzner T., Krockner D., Perka C., Matziolis G. C-reactive protein. An independent risk factor for the development of infection after primary arthroplasty. *Orthopade*. 2008; 37:1116-1120.
 51. Rand J.A., Chao E.Y., Stauffer R.N. Kinematic rotating-hinge total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1987; 69:489-497.
 52. Randau T.M., Friedrich M.J., Wimmer M.D., Reichert B., Kuberra D., Stoffel-Wagner B., Limmer A., Wirtz D.C., Gravius S. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One*. 2014; 9(2):e89045.
 53. Roberts P., Walters A.J., McMinn D.J. Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74:265-269.
 54. Sanzen L., Carlsson A.S., Josefsson G., Lindberg L.T. Revision operations on infected total hip arthroplasties. Two- to nine-year follow-up study. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 229:165-172.
 55. Sanzen L., Carlsson A.S. The diagnostic value of c-reactive protein in infected total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br*. 1989; 71:638-641.
 56. Savarino L., Baldini N., Tarabusi C., Pellacani A., Giunti A. Diagnosis of infection after total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004; 70:139-145.
 57. Schinsky M.F., Della Valle C.J., Sporer S.M., Paprosky W.G. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90:1869-1875.
 58. Shih L.Y., Wu J.J., Yang D.J. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1987; 225:238-246.
 59. Simonsen L., Buhl A., Oersnes T., Duus B. White blood cell scintigraphy for differentiation of infection and aseptic loosening – a retrospective study of 76 painful hip prostheses. *Acta Orthop*. 2007; 78:640-647.
 60. Spangehl M.J., Masri B.A., O'Connell J.X., Duncan C.P. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81:672-683.
 61. Spangehl M.J., Masterson E., Masri B.A., O'Connell J.X., Duncan C.P. The role of intraoperative gram stain in the diagnosis of infection during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1999; 14:952-956.
 62. Swets J.A., Pickett R.M., Whitehead S.F., Getty D.J., Schnur J.A., Swets J.B., Freeman B.A. Assessment of diagnostic technologies. *Science*. 1979; 205:753-759.
 63. Teller R.E., Christie M.J., Martin W., Nance E.P., Haas D.W. Sequential indium-labeled leukocyte and bone scans to diagnose prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2000; 373:241-247.
 64. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee guideline and evidence report. Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Board of Directors June 18, 2010. <http://www.aaos.org/research/guidelines/PJGuideline.pdf>
 65. Thoren B., Wigren A. Erythrocyte sedimentation rate in infection of total hip replacements. *Orthopedics*. 1991; 14:495-497.
 66. White J., Kelly M., Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80:909-911.
 67. Windsor R.E., Insall J.N., Urs W.K., Miller D.V., Brause B.D. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am*. 1990; 72:272-278.
 68. Wirtz D.C., Heller K.D., Miltner O., Zilkens K.W., Wolff J.M. Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement. *Int Orthop*. 2000; 24:194-196.
 69. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *Arthroplasty*. 2014; 29(2 Supplement):77-83.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Середа Андрей Петрович – к.м.н. заместитель директора научно-образовательного клинического центра «Травматология и ортопедия»

Кавалерский Геннадий Михайлович – д.м.н. профессор директор научно-образовательного клинического центра «Травматология и ортопедия»

Мурылев Валерий Юрьевич – д.м.н. профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, в.н.с. научно-образовательного клинического центра «Травматология и ортопедия»

Рукін Ярослав Алексеевич – доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, с.н.с. научно-образовательного клинического центра «Травматология и ортопедия»

СВЯЗЬ С АВТОРАМИ:

e-mail: drsereda@gmail.com (Середа А.П.)

Рукопись поступила: 19.11.2014

PERIPROSTHETIC INFECTION DIAGNOSIS. PART 1: SEROLOGY

A.P. Sereda, G.M. Kavalersky, V.Yu. Murylev, Ya.A. Rukin

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Moscow, Russia*

Periprosthetic joint infection continues to be a challenging problem. The demand for total joint arthroplasty is increasing, and the burden of such infections is increasing even more rapidly, and they pose a great problem due to economic reasons and poor outcomes. This review describes the current knowledge regarding diagnosis of periprosthetic joint infection with testing erythrocyte sedimentation rate, serum C-reactive protein, Interleukin-6 and some other novel approaches.

Key words: knee, hip, arthroplasty, periprosthetic infection, diagnosis, erythrocyte sedimentation rate, serum C-reactive protein, Interleukin-6.

References

- Bozhkova SA. Sovremennyye printsipy diagnostiki i antibakterial'noy terapii infektsii protezirovannykh sustavov (obzor literatury) [Modern principles of diagnosis and antibiotic therapy for prosthetic joint infection (review). *Travmatologiya i Ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2011; 3(61):126-136.
- Lyu Bo, Tikhilov RM, Shubnyakov II, Razorenov VL, Denisov AO, Bozhkova SA, Artyukh VA, Klitsenko OA, Totoyev ZA Effektivnost' pervogo etapa dvukhetapnoy revizii pri paraendoproteznoy infektsii tazobedrennogo sustava [Effectiveness of first stage of a two-stage revision with at periprosthetic hip infection]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014; (3):5-14.
- Artini M, Romano C, Manzoli L, et al. Staphylococcal IgM enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of periprosthetic joint infections. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(1):423-425.
- Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J. A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection. *J Arthroplasty*. 2008; 23:65-68.
- Bare J, MacDonald SJ, Bourne RB. Preoperative evaluations in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 446:40-44.
- Barrack RL, Jennings RW, Wolfe MW, Bertot AJ. The value of preoperative aspiration before total knee revision. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; 345:8-16.
- Becker W, Palestro CJ, Winship J, Feld T, Pinsky CM, Wolf F, Goldenberg DM. Rapid imaging of infections with a monoclonal antibody fragment (LeukoScan). *Clin Orthop Relat Res*. 1996; 329:263-272.
- Berbari E., Mabry T., Tsaras G., Spangehl M., Erwin P.J., Hassan Murad M, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92:2102-2109.
- Bernard L, Lubbeke A, Stern R, Bru JP, Feron JM, Peyramond D et al. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36:410-416.
- Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminogullari O, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res*. 2001; 29:7-12.
- Black ER, Panzer RJ, Mayewski RJ, Griner PF. Characteristics of diagnostic tests and principles for their use in quantitative decision making. In: Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ. *Diagnostic strategies of common medical problems*. Philadelphia: American College of Physicians; 1999. p. 8-10.
- Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Gotze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89:94-99.
- Canner GC, Stenberg ME, Heppenstall RB, Balderston R. The infected hip after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66-A:1393-1399.
- Chevillotte CJ, Ali MH, Trousdale RT, Larson DR, Gullerud RE, Berry DJ. Inflammatory laboratory markers in periprosthetic hip fractures. *J Arthroplasty*.

- 2009; 24:722-727.
15. Choudhry RR, Rice RP, Triffitt PD, Harper WM, Gregg PJ. Plasma viscosity and C-reactive protein after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; 74:523-524.
 16. Covey DC, Albright JA. Clinical significance of the erythrocyte sedimentation rate in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1987; 69:148-151.
 17. Datz FL, Anderson CH, Ahluwalia R, Whiting JH, Gabor FV, Morton KA et al. The efficacy of indium-111-polyclonal IgG for the detection of infection and inflammation. *J Nucl Med.* 1994; 35:74-83.
 18. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007; 22(6 Suppl 2):90-93.
 19. Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu CJ. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87:1921-1927.
 20. Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 331:132-139.
 21. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1553-1562.
 22. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77:1807-1813.
 23. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schäfer P, Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late periprosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90: 874-878.
 24. Fuster D, Duch J, Soriano A, Garcia S, Setoain X, Bori G et al. Potential use of bone marrow scintigraphy in suspected prosthetic hip infection evaluated with 99m Tc-HMPAO-leukocytes. *Rev Esp Med Nucl.* 2008; 27:430-435.
 25. Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(6):e444-9.
 26. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, Barrack RL. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90:1637-1643.
 27. Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, Bernhardt GA, Zacherl M et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(8):2621-2628.
 28. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, Duncan CP. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89:1409-1416.
 29. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR. Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 309:44-54.
 30. Hugel T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, Daikeler T. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:453-456.
 31. Itasaka T, Kawai A, Sato T, Mitani S, Inoue H. Diagnosis of infection after total hip arthroplasty. *J Orthop Sci.* 2001; 6:320-326.
 32. Kamme C, Lindberg L. Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: differential diagnosis between infectious and non-infectious loosening. *Clin Orthop Relat Res* 1981; (154):201-207.
 33. Kanner WA, Saleh KJ, Frierson HF Jr. Reassessment of the usefulness of frozen section analysis for hip and knee joint revisions. *Am J Clin Pathology.* 2008; 130:363-368.
 34. Klett R, Khalisi A, Haas H, Puille M, Steiner D, Stürz H, Bauer R. Staged diagnosis of septic hip endoprosthesis loosening with laboratory parameters and antigranulocyte scintigraphy. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2001; 139:415-419.
 35. Kordelle J, Klett R, Stahl U, Hossain H, Schleicher I, Haas H. Infection diagnosis after knee-TEP-implantation. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2004; 142:337-343.
 36. Lachiewicz PF, Rogers GD, Thomason HC. Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors in uencing attainment of a positive culture. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78:749-754.
 37. Levitsky KA, Hozack WJ, Balderson RA, Rothman RH, Gluckman SJ, Maslack MM et al. Evaluation of the painful prosthetic joint. Relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration. *J Arthroplasty.* 1991; 6:237-244.
 38. Lonner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78:1553-1558.
 39. Magnuson JE, Brown ML, Hauser MF, Berquist TH, Fitzgerald RH Jr, Klee GG. In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities. *Radiology.* 1988; 168:235-239.
 40. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puechal X, Saraux A, Liote F et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23:303-310.
 41. Moreschini O, Greggi G, Giordano MC, Nocente M, Margheritini F. Postoperative physiopathological analysis of inflammatory parameters in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Int J Tissue React.* 2001; 23:151-154.
 42. Muller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res.* 2008; 3:31.
 43. Nilsson-Augustinsson A, Briheim G, Herder A, Ljunghusen O, Wahlström O, Ohman L. Inflammatory response in 85 patients with loosened hip prostheses: a prospective study comparing inflammatory markers in

- patients with aseptic and septic prosthetic loosening. *Acta Orthop*. 2007; 78:629-639.
44. Niskanen RO, Korkala O, Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78:431-433.
 45. Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ. Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology*. 1991; 179:645-648.
 46. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B:1450-1452.
 47. Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 Suppl 4:138-147.
 48. Parvizi J. et al. Management of periprosthetic joint infection: The current knowledge AAOS exhibit selection. *J. Bone Joint Surg*. 2012; 94(14): e104.
 49. Patel R, Osmon DR, Hanssen AD. The diagnosis of prosthetic joint infection: current techniques and emerging technologies. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 437:55-58.
 50. Pfitzner T, Krockner D, Perka C, Matziolis G. C-reactive protein. An independent risk factor for the development of infection after primary arthroplasty. *Orthopade*. 2008; 37:1116-1120.
 51. Rand JA, Chao EY, Stauffer RN. Kinematic rotating-hinge total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1987; 69:489-497.
 52. Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One*. 2014; 9(2):e89045.
 53. Roberts P, Walters AJ, McMinn DJ. Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74:265-269.
 54. Sanzen L, Carlsson AS, Josefsson G, Lindberg LT. Revision operations on infected total hip arthroplasties. Two- to nine-year follow-up study. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 229:165-172.
 55. Sanzen L, Carlsson AS. The diagnostic value of c-reactive protein in infected total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br*. 1989; 71:638-641.
 56. Savarino L, Baldini N, Tarabusi C, Pellacani A, Giunti A. Diagnosis of infection after total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004; 70:139-145.
 57. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90:1869-1875.
 58. Shih LY, Wu JJ, Yang DJ. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1987; 225:238-246.
 59. Simonsen L, Buhl A, Oersnes T, Duus B. White blood cell scintigraphy for differentiation of infection and aseptic loosening – a retrospective study of 76 painful hip prostheses. *Acta Orthop*. 2007; 78:640-647.
 60. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81:672-683.
 61. Spangehl MJ, Masterson E, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. The role of intraoperative gram stain in the diagnosis of infection during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1999; 14:952-956.
 62. Swets JA, Pickett RM, Whitehead SF, Getty DJ, Schnur JA, Swets JB, Freeman BA. Assessment of diagnostic technologies. *Science*. 1979; 205:753-759.
 63. Teller RE, Christie MJ, Martin W, Nance EP, Haas DW. Sequential indium-labeled leukocyte and bone scans to diagnose prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2000; 373:241-247.
 64. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee guideline and evidence report. Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Board of Directors June 18, 2010. <http://www.aaos.org/research/guidelines/PJlguideline.pdf>
 65. Thoren B, Wigren A. Erythrocyte sedimentation rate in infection of total hip replacements. *Orthopedics*. 1991; 14:495-497.
 66. White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80:909-911.
 67. Windsor RE, Insall JN, Urs WK, Miller DV, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am*. 1990; 72:272-278.
 68. Wirtz DC, Heller KD, Miltner O, Zilkens KW, Wolff JM. Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement. *Int Orthop*. 2000; 24:194-196.
 69. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *Arthroplasty*. 2014; 29(2 Supplement):77-83.

AUTHOR'S INFORMATION:

Sereda Andrey P. – Deputy Director for Science, Orthopaedic department
 Kavalersky Gennadiy M. – professor. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Orthopaedic department, Department Chairman. gkavalerskiy@mail.ru
 Murylev Valeriy Yu. – professor, research associate, Orthopaedic department
 Rukin Yaroslav A. – associated professor, Orthopaedic department

CORRESPONDING AUTHOR:

e-mail: drsereda@gmail.com (Sereda AP)