



Научная статья  
УДК 616.728.2-089.193.4-022  
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-84-98>

## Гистологическая оценка перипротезной инфекции с использованием шкалы HOES и анализа экспрессии CD15 при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава

Т.А. Силантьева, А.М. Ермаков, А.С. Тряпичников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Повышение эффективности и стандартизация методов гистологической диагностики перипротезной инфекции (ППИ) является актуальной задачей лечения осложнений после эндопротезирования крупных суставов. **Цель исследования** — гистопатологическая оценка инфекционного поражения перипротезных тканей при ревизионном эндопротезировании по поводу глубокой инфекции тазобедренного сустава с использованием шкалы HOES (Histopathological osteomyelitis evaluation score) и иммуногистохимического исследования CD15. **Материал и методы.** Одноцентровое проспективное исследование выполнено на клиническом интраоперационном материале, полученном во время ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава у 27 взрослых пациентов в возрасте от 33 до 79 лет. В группу обследования вошли больные с острой и хронической глубокой ППИ. Светооптическое микроскопическое исследование образцов перипротезной соединительнотканной мембраны и костной ткани из очагов инфекционного поражения выполнено на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином; проведена иммуногистохимическая реакция для определения маркера нейтрофильных гранулоцитов CD15. Для объективизации признаков остеомиелита в перипротезной костной ткани использована шкала патогистологической оценки HOES. **Результаты.** Признаки острой и хронической стадий перипротезного остеомиелита наблюдались у 9 из 16 пациентов с хроническим течением ППИ в послеоперационном периоде от 1 до 30 мес., после манифестации симптомов — от 1 до 18 мес. У 12 из 27 пациентов с острой и хронической ППИ определены признаки остеомиелита в стадии ремиссии. Инфицированные перипротезные мембраны (ППМ) обнаружены на ранних и отдаленных сроках после операции эндопротезирования в 19 из 27 клинических случаев. Выявлена прямая значимая корреляция между гистопатологическими признаками инфицирования перипротезной кости и соединительнотканной ППМ, имеющая характер функциональной связи при остром и хроническом остеомиелите. **Заключение.** Использование шкалы HOES и иммуногистохимическое исследование маркера нейтрофильных гранулоцитов CD15 обеспечивает объективность гистологической диагностики ППИ. Полученные результаты свидетельствуют о повышенном риске развития остеомиелита у пациентов с хронической ППИ после эндопротезирования тазобедренного сустава.

**Ключевые слова:** тазобедренный сустав, ревизионное эндопротезирование, перипротезная инфекция, гистология, остеомиелит, перипротезная мембрана.

**Источник финансирования:** статья выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок 2021–2023 гг.

Силантьева Т.А., Ермаков А.М., Тряпичников А.С. Гистологическая оценка перипротезной инфекции с использованием шкалы HOES и анализа экспрессии CD15 при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(2):84-98. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-84-98>.

**Cite as:** Silantieva T.A., Ermakov A.M., Kliushin N.M., Tryapichnikov A.S. [Histological Evaluation of Periprosthetic Infection Using HOES and CD15 Expression Analysis in Hip Revision Arthroplasty]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(2):84-98. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-84-98>.

✉ Силантьева Тамара Алексеевна / Tamara A. Silanteva; e-mail: tsyl@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 02.03.2021. Принята в печать/Accepted for publication: 14.05.2021.

© Силантьева Т.А., Ермаков А.М., Тряпичников А.С., 2021

## Histological Evaluation of Periprosthetic Infection Using HOES and CD15 Expression Analysis in Hip Revision Arthroplasty

Tamara A. Silantieva, Artem M. Ermakov, Aleksandr S. Tryapichnikov

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics,  
Kurgan, Russia

### Abstract

**Background.** The effectiveness improvement and standardization of the methods of histological diagnosing periprosthetic infection (PPI) is an urgent task in the treatment of complications after large joint arthroplasty. **Purpose of the study** — Histopathological evaluation of the infection involvement of periprosthetic tissues at the stage of revision arthroplasty for deep infection of the hip using HOES scale and immunohistochemical analysis of CD15 expression. **Materials and Methods.** A single-center prospective study was performed on the clinical intraoperative material obtained at the stage of revision arthroplasty of the hip in 27 patients at the age of 65 (55÷69) years. The group of examination included patients with acute and chronic forms of deep periprosthetic infection. Light-optical microscopic investigation of the samples of periprosthetic connective-tissue membrane and bone tissue from the foci of infectious involvement was made on paraffin sections stained with hematoxylin and eosin; with the immunohistochemical reaction to determine the expression of CD15 neutrophil granulocyte markers. HOES Scale for pathohistological assessment was used in order to objectify osteomyelitis signs in periprosthetic bone tissue. **Results.** The signs of acute and chronic stages of periprosthetic osteomyelitis were observed in 9/16 patients with PPI chronic course within 1–30 months of postoperative period, from one to 18 months after manifestation of the symptoms. The signs of subsided osteomyelitis were determined in 12/27 patients with PPI of acute and chronic forms. Infected periprosthetic membranes were found in 19/27 clinical cases in the early and long-term time periods after arthroplasty surgery. A direct significant correlation was revealed between histopathological signs of infecting the periprosthetic bone and the connective-tissue periprosthetic membrane, especially strong one in patients with acute and chronic PPI osteomyelitis. **Conclusion.** The use of HOES Scale and the analysis of CD15 expression ensure the objectivity of PPI histological diagnosing. The results obtained indicate an increased risk of osteomyelitis development in patients with chronic periprosthetic infection after the hip arthroplasty.

**Keywords:** hip revision arthroplasty, periprosthetic infection, histology, osteomyelitis, periprosthetic membrane.

**Funding:** state budgetary funding.

### Введение

Перипротезная инфекция (ППИ) является катастрофическим осложнением эндопротезирования крупных суставов, занимающим одну из лидирующих позиций в структуре причин ревизионного эндопротезирования [1, 2, 3]. В связи с ежегодным ростом количества подобных операций закономерно увеличивается и число пациентов с сопутствующими гнойными осложнениями [4, 5]. Частота ППИ после первичного эндопротезирования достаточно низка и составляет около 1%, однако при повторном инфицировании после ревизионного эндопротезирования варьирует от 14 до 33% [3, 6, 7]. По разным данным, после диагностики ППИ общая выживаемость трансплантата при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава составляет от 67 до 97% в течение пяти лет [5, 8, 9, 10].

Глубокая ППИ характеризуется наиболее тяжелым течением, поскольку распространена не только в коже и подкожной клетчатке, но и в периимплантационной зоне с вовлечением мышечной

и костной тканей [11]. Инфекционное поражение перипротезной кости при эндопротезировании крупных суставов представляет собой относительно новое проявление остеомиелита, требующее индивидуального подхода к выбору методов лечения с учетом серьезности и продолжительности проявления симптомов. Частота обнаружения остеомиелита после ревизионных операций может достигать 20% [12, 13]. Исходя из этого, уточнение локализации инфекционного воспалительного процесса на этапе реэндопротезирования является ключевым моментом при выборе тактики хирургического лечения данного заболевания [12, 14].

Патогистологическое подтверждение инфекционного воспаления входит в перечень международно признанных критериев и является составной частью диагностики ППИ [13, 15, 16]. Патоморфологическое заключение о наличии ППИ формируется преимущественно на основании гистологического исследования перипротезных/неосиновиальных мембран [7, 13, 15, 17].

При этом остеомиелитическое поражение парапротезной кости подразумевается [3, 8, 18], но специальные публикации на эту тему крайне немногочисленны [19]. Между тем, согласно данным ретроспективного популяционного когортного исследования, риск развития хронического остеомиелита после эндопротезирования тазобедренного сустава достаточно высок [19].

Золотым стандартом диагностики остеомиелита является патоморфологическое исследование, которое до настоящего времени затруднено из-за отсутствия точных гистологических критериев [12, 20]. Применение балльной шкалы оценки HOES (Histopathological osteomyelitis evaluation score) объективизирует и повышает точность дифференциальной патогистологической диагностики острого и особенно хронического остеомиелита [20, 21]. Иммуногистохимическое определение поверхностного маркера нейтрофильных гранулоцитов CD15 рекомендовано для улучшения качества диагностики инфекционного воспаления при ППИ [15, 22, 23]. Однако совместное применение этих подходов для диагностики ППИ до сих пор не практиковалось.

**Цель исследования** — гистопатологическая оценка инфекционного поражения перипротезных тканей на этапе реэндопротезирования по поводу глубокой инфекции тазобедренного сустава с использованием шкалы HOES и иммуногистохимического определения CD15.

**Материал и методы**

*Дизайн исследования*

Характер исследования — одноцентровое проспективное исследование, проведенное с 2016 по 2019 г.

**Критерии включения:** глубокая ППИ тазобедренного сустава, отвечающая большим и малым диагностическим признакам согласно решениям международного консенсуса по ППИ (2018 г.) [16].

**Критерии исключения:** двустороннее эндопротезирование тазобедренных суставов, перипротезный перелом или рецидивирующий вывих, онкологические заболевания костей, гистиоцитарные пролиферативные заболевания, саркоидоз, остеомиелит, случаи получения неинформативных образцов тканей.

*Пациенты*

В 2016–2019 гг. в клинике НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова было прооперировано 390 больных, направленных из других учреждений по поводу ППИ тазобедренного сустава. У 304 (78%) пациентов инфекция развилась после первичного эндопротезирования, у 86 (22%) — после ревизионной артропластики. С учетом перечисленных выше критериев в исследование были включены 27 из 97 больных, прооперированных одним хирургом-ортопедом. В группу вошли пациенты в возрасте от 33 до 79 лет.

Для корректного представления сведений о пациентах и результатов исследований данные были сгруппированы в соответствии с предложенной нами сводной классификацией ППИ (табл. 1). В подгруппу 1 вошли пациенты с острой ППИ; у пациентов подгруппы 2 диагностировали хроническую, а в подгруппе 3 — хроническую персистирующую/рецидивирующую формы ППИ.

В таблице 2 представлены демографические и некоторые клинические данные о поступивших пациентах, а также исходы их лечения.

Таблица 1

**Сводная классификация перипротезной инфекции [7, 23, 24, 25, 26, 27]**

Характеристика		Тип перипротезной инфекции		
		Острая	Хроническая	Хроническая персистирующая / рецидивирующая
Патогенез	Послеоперационная (<90 сут. после операции)	< 21 сут. после первичной манифестации симптомов в периоде до 3 мес. после операции	> 21 сут. после первичной манифестации симптомов в периоде до 3 мес. после операции	Персистенция или рецидивы симптомов в периоде более 24 мес. после манифестации
	Гематогенная (>90 суток после операции)	< 21 сут. с момента первичной манифестации симптомов спустя 3 мес. и более после операции	> 21 сут. с момента первичной манифестации симптомов спустя 3 мес. и более после операции	Персистенция или рецидивы симптомов в периоде более 24 мес. после манифестации

Окончание таблицы 1

Характеристика	Тип перипротезной инфекции		
	Острая	Хроническая	Хроническая персистирующая / рецидивирующая
Хирургическое лечение	Санация инфекционного очага с заменой всех мобильных и сохранением фиксированных компонентов эндопротеза	Полное удаление эндопротеза (одно-, двух- или многоэтапная замена)	Полное удаление эндопротеза (одно-, двух- или многоэтапная замена, резекционная артропластика или артродез)

Таблица 2

**Демографические и некоторые клинические характеристики пациентов**

Параметр	Подгруппа			
	1 (n = 5)	2 (n = 16)	3 (n = 6)	Все (n = 27)
Возраст, лет, Me(Q1-Q3)	55 (39-51)	67 (64-73)	52 (39-59)	65 (55-68)
Пол, мужчины / женщины	3/2	3/13	5/1	11/16
Период от эндопротезирования до начала инфекции, Me (Q1-Q3)	24 (22-24) сут.	12 (1-18) мес.	42 (15-60)* мес.	-
Период от начала инфекции до ревизионной операции, Me(Q1-Q3)	17 (15-17) сут.	4 (1-11) мес.	60 (60-60)* мес.	-
<b>Сопутствующие заболевания</b>				
Диабет	1	2	2	5
Хроническая болезнь почек	1	1	1	3
Иммунодефицитные состояния (СПИД, вирусный гепатит)	2	-	2	4
Онкологические заболевания		1	-	1
Ожирение	1	3	1	5
Анемия	4	12	1	16
<b>Виды операций и случаи повторного инфицирования</b>				
Дебридмент	5	-	-	5
Одноэтапная ревизия	-	3	2	5
Двухэтапная ревизия	-	13	3	16
Резекционная артропластика	-	-	1	1
Рецидив перипротезной инфекции	-	5	1	6

\* У троих больных подгруппы 3 началом воспалительного процесса считали манифестацию гнойного артрита, предшествующую первичной ревизионной артропластике; клинико-лабораторные признаки внутрисуставной инфекции отсутствовали на момент проведения операции по первичному эндопротезированию.

**Возбудители перипротезной инфекции**

У 13 пациентов в материале, полученном во время операции, была идентифицирована грамположительная микрофлора в монокультуре, у 5 пациентов — грамотрицательная микрофлора в монокультуре, у 4 больных — микробные ассоциации.

Ассоциации микроорганизмов были представлены: в подгруппе 1 — *K. pneumoniae* и *S. haemolyticus*; в подгруппе 2 — *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* и *E. faecalis*; *V. species*, *E. coli*, β-лактамаза расширенного спектра (БЛРС), *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*; в подгруппе 3 — *S. saprophyticus* и *S. capitis*. У 5 пациентов в подгруппах 2 и 3 результаты микробиологического исследования были отрицательными. Обобщенные данные о видовой принадлежности микроорганизмов в группе пациентов с ППИ представлены в таблице 3.

**Гистологическое и иммуногистохимическое исследования**

Гистологическое исследование каждого клинического случая выполнено на 3–5 образцах интраоперационно иссеченных перипротезных тканей очага воспаления. Фрагменты костей и соединительнотканной перипротезной мембраны (ППМ) фиксировали в 10% нейтральном формалине. Декальцификацию образцов производили в автомате для гистологической обработки тканей Sakura™ TDE 30 раствором TDE™ 30 (Sakura Finetek Europe, Нидерланды). Обработку мягких тканей с костными включениями выполняли в течение одних суток, костных фрагментов — до 5 сут. Далее образцы тканей обезвоживали в этаноле, уплотняли в парафине и микротомировали. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Таблица 3

**Видовой спектр микроорганизмов в группе пациентов с глубокой перипротезной инфекцией**

Микроорганизм	Число пациентов (абс.)			
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Все подгруппы
<b>Грамположительные</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3	–	4
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	–	2	–	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	1	–	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE	1	–	1	2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	–	1	1	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	–	–	1
<i>Staphylococcus capitis</i>	–	–	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	–	2	1	3
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	–	–	1
<i>Actinomyces spp</i>	–	1	–	1
<b>Грамотрицательные</b>				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4	1	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	–	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	–	1	–	1
<i>Escherichia coli</i> БЛРС	–	1	–	1
<i>Vibrio species</i>	–	1	–	1
Монокультуры	4	11	3	18
Смешанные культуры	1	2	1	4
Роста нет	–	3	2	5

MRSA — метициллинрезистентный золотистый стафилококк; MRSE — метициллинрезистентный эпидермальный стафилококк; БЛРС — β-лактамаза расширенного спектра.

Иммуногистохимическое окрашивание парафиновых срезов выполняли в ручном режиме с применением первичных антител кролика против антигена CD15 (Anti-CD15 antibody [SP159] ab135377), разведенных буфером (ab64211) в соотношении 1:50 в соответствии с рекомендацией производителя (Abcam, Великобритания). Для идентификации сайтов специфического связывания первичных антител использовали пероксидазную систему детекции с диаминобензидином с микрополимером (ab236469 — Rabbit specific HRP/DAB Detection IHC Detection Kit-Micropolymer). Основные этапы анализа осуществляли в соответствии с протоколами, размещенными на сайте производителя (Abcam, Великобритания). Изменения касались условий инкубации депарафинированных гистологических срезов с первичными антителами: процедуру производили в течение 1 ч. при температуре 4°C. При постановке отрицательной контрольной реакции первичные антитела не применялись.

Автоматизированную оцифровку гистологических препаратов выполняли в сканирующем микроскопе для лабораторных исследований PANNORAMIC Midi II BF (3DHISTECH Ltd., Венгрия) по технологии Whole-slide imaging. При получении цифровых изображений полей зрения с объективом  $\times 40$  использовали опцию улучшения качества изображения путем сканирования нескольких фокальных плоскостей с их последующим цифровым совмещением. Описательное исследование цифровых гистологических препаратов, оценку числа клеток в поле зрения площадью 0,1 мм<sup>2</sup> производили с использованием программного продукта PANNORAMIC Viewer, версия 2.4 (3DHISTECH Ltd., Венгрия). При визуальной оценке количества CD15-позитивных нейтрофильных гранулоцитов в поле зрения ориентировались на рекомендации Ф. Кренн с соавторами [15]. Вместе с тем CD15-позитивные клетки не подсчитывали в просвете кровеносных сосудов и красном костном мозге [28].

Для объективизации гистопатологических признаков остеомиелита использовали шкалу балльной оценки HOES, разработанную А. Tiemann с соавторами [20]. По балльной шкале (от 0 до 3 баллов) на цифровых препаратах оценивали выраженность остеомиелитического процесса по критериям:

– острое состояние — остеонекроз (A1), некроз мягких тканей (A2), инфильтрация гранулоцитами (A3);

– хроническое состояние — новообразование/фиброз кости (C1), лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация (C2).

По предложенным формулам определяли соответствие суммарной балльной оценки стадиям остеомиелита:

$A1 + A2 + A3 \geq 4$  — острый;

$A1 + A2 + A3 + C1 + C2 \geq 6$  — активный хронический («цветущий»);

$C1 + C2 \geq 4$  — хронический;

$1 < C1 + C2 < 4$  — в стадии ремиссии (затихший);

$C1 + C2 \leq 1$  — нет признаков остеомиелита.

Гистологическое типирование ППМ выполняли в соответствии с классификацией V. Krenn с соавторами (2014). Различали ППМ абразивного (I), инфекционного (II), комбинированного (III) и индифферентного или фиброзного (IV) типов [29].

Инфекционный процесс верифицировали с применением критерия Фельдмана — более 5 нейтрофилов не менее чем в пяти полях зрения при микроскопном увеличении  $\times 400$  [22]. Для каждого образца ткани исследовали не менее 10 полей зрения. Идентификацию частиц износа в перипротезных тканях производили в соответствии с диагностическим алгоритмом, разработанным G. Perino с соавторами [30].

### Статистический анализ

Цифровые данные статистически обрабатывали с использованием электронных таблиц Microsoft Excel. Сведения о возрасте пациентов, длительности периодов до и после выявления ППИ относительно этапов первичного и повторного эндопротезирования представлены в виде медиан (Me) и их нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Оценку корреляционной связи между выявлением признаков остеомиелита и инфицирования ППМ производили с применением непараметрического коэффициента Спирмена  $r$  при статистической мощности критерия 0,8–0,9 на уровне доверительной вероятности 95% [31, 32].

### Результаты

В соответствии со шкалой гистологической балльной оценки HOES признаки острой стадии остеомиелита были отмечены лишь у одного пациента подгруппы 2 через 28 сут. после манифестации инфекционного процесса (табл. 4).

Морфологические признаки острого остеомиелита включали комплекс некротических изменений в костной и мягких тканях очага поражения. Костные трабекулы были деформированы и секвестрированы, имели изрезанный контур, визуально пустые костные лакуны. В межтрабекулярных пространствах обнаруживали фибрин, тканевой и клеточный детрит, реактивно измененную грануляционную ткань. Отмечали выраженный перитрабекулярный отек, гиперемию и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла. Иммуногистохимически определяли обильную инфильтрацию CD15-позитивными гранулоцитами (рис. 1 а, б).

Таблица 4

**Оценка стадий остеомиелита и гистологических типов перипротезных мембран у пациентов с глубокой перипротезной инфекцией тазобедренного сустава**

Подгруппа	Число пациентов	Стадия остеомиелита*					Тип перипротезной мембраны			
		нет	ОО	ХОА	ХО	ЗО	I	II	III	IV
1	5	1	0	0	0	4	0	2	2	1
2	16	2	1	4	4	5	3	5	7	1
3	6	3	0	0	0	3	3	2	1	0
Все	27	6	1	4	4	12	6	9	10	2

\* Стадии остеомиелита: ОО — острый; ХОА — хронический активный; ХО — хронический; ЗО — затихший.

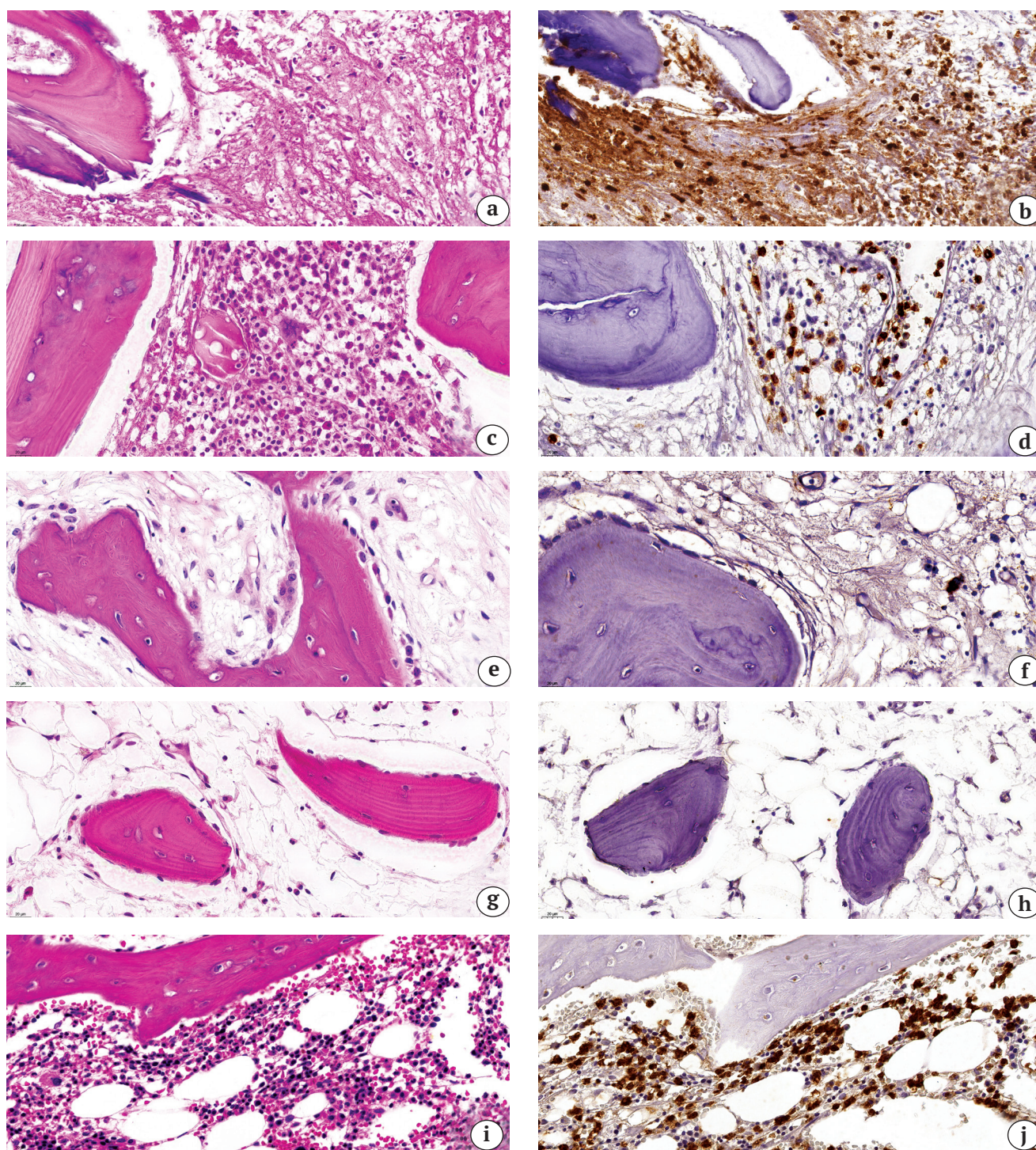
Хронический активный («цветущий») остеомиелит диагностировали у 4 пациентов подгруппы 2 в периоде от 4 до 10 месяцев после манифестации признаков инфекционного воспаления (см. табл. 4). В очаге поражения определялись костные микросеквестры в окружении реактивно измененной рыхлой соединительной ткани, инфильтрованной полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами. В матриксе костных трабекул имелись многочисленные линии склеивания, запустевшие лакуны и некробиотически измененные остеоциты. Репаративные процессы были слабо выраженными. Наблюдала мультифокальные нарушения микроциркуляции — сосудистый стаз, микротромбообразование и перитрабекулярный отек (рис. 1 с). CD15-позитивные нейтрофильные гранулоциты распределялись диффузно и накапливались в микроабсцессах (рис. 1 d).

Признаки хронической стадии остеомиелита определялись в четырех клинических случаях подгруппы 2, признаки ППИ сохранялись от 4 до 18 мес. (см. табл. 4). Гистологически наблюдали признак продуктивного воспаления — фиброз костного мозга с инфильтрацией реактивно измененной соединительной ткани преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, моноцитами и макрофагами. Отмечали ремоделирование костной ткани: эндостальный и периостальный остеогенез, остеокластическую резорбцию. В рыхлой соединительной ткани межтрабекулярных промежутков наблюдали явления перитрабекулярного отека, неравномерное кровенаполнение

и микротромбы в сосудах внутрикостного микроциркуляторного русла. В большинстве полей зрения выявлено не более 5 CD15-позитивных нейтрофилов (рис. 1, e, f).

У 12 пролеченных пациентов в трех подгруппах гистологическая оценка соответствовала затихшему остеомиелиту (см. табл. 4). Трабекулярная сеть губчатого костного вещества была гипопластичной, костный мозг подвергался очаговому фиброзированию и жировой дегенерации. В его составе определялись клеточно-воспалительные элементы: лимфоциты и мононуклеарные фагоциты, плазматические клетки. CD15-позитивные нейтрофильные гранулоциты встречались редко, не более одного в поле зрения. Отмечали неравномерное кровенаполнение внутрикостных кровеносных сосудов, отек перитрабекулярных пространств (рис. 1, g, h).

У 6 пациентов, прооперированных в различные сроки после манифестации перипротезного воспаления, гистологические признаки остеомиелита отсутствовали. Костные трабекулы формировали развитую крупноячеистую сеть с типичным красным костным мозгом межтрабекулярных промежутков. В костных лакунах определялись ядро-содержащие остеоциты, поверхность трабекул выстигала преимущественно покоящиеся клетки, встречались активные остеобласты (рис. 1, i). Иммуногистохимически окрашивалось большое количество CD15-позитивных клеточных элементов, однако их подсчет не производили в связи с невозможностью дифференциального выявления гранулоцитов на ранних и терминальных этапах миелопоэза (рис. 1 j).



**Рис. 1.** Гистологическое строение перипротезного губчатого костного вещества пациентов с глубокой ППИ тазобедренного сустава на этапе ревизионного эндопротезирования.

Гистологические и иммуногистохимические признаки острого (a, b), хронического активного (c, d), хронического (e, f), затихшего (g, h) остеомиелита; губчатое костное вещество без признаков остеомиелитического поражения (i, j). Парафиновые срезы.

Окраска гематоксилином и эозином (a, c, e, g, i). Иммуногистохимическое выявление антигена CD15 (b, d, f, h, j). Исходное увеличение  $\times 400$ ; масштабный отрезок — 50 мкм

**Figure 1.** Histology of periprosthetic cancellous bone in patients with deep periprosthetic infection of the hip at the stage of revision arthroplasty. Histological and immunohistochemical signs of acute (a, b), chronic active (c, d), chronic (e, f), subsided (g, h) osteomyelitis; spongy bone without signs of osteomyelitic involvement (i, j). Paraffin sections. Staining with hematoxylin and eosin (a, c, e, g, i).

Immunohistochemical detection of CD15 antigen (b, d, f, h, j). Original mag.  $\times 400$ ; scale bar — 50  $\mu\text{m}$



ППМ абразивного I типа определялась в шести клинических случаях в подгруппах 2 и 3 спустя более чем 1 мес. после операции эндопротезирования. В раннем послеоперационном периоде реактивно измененная волокнистая соединительная ткань ППМ была богата фибробластоподобными клетками и элементами моноцитарно-макрофагального ряда, в отдельных полях зрения отмечалась околосоудистая лимфоцитарная инфильтрация. Сосуды микроциркуляторного русла были широкими, полнокровными, наблюдались очаги кровоизлияний. В более поздние сроки преобладали волокнистые компоненты тканевого матрикса, клеточная плотность была снижена. Во многих полях зрения обнаруживали частицы износа, различающиеся по морфологическим признакам. Среди них встречались прозрачные многоугольные частицы полиэтилена диаметром около 10 мкм; конгломераты черных металлических частиц диаметром около 1 мкм и менее, а также рыхлые скопления мелких серовато-коричневых керамических частиц (рис. 2, a, b). Вблизи крупных инородных частиц визуализировались гигантские многоядерные клетки. Мелкие частицы, гемосидерин фагоцитировались макрофагами со слабо CD15-позитивной цитоплазмой (рис. 2, b). В отдельных полях зрения отмечали единичные CD15-позитивные полиморфноядерные гранулоциты.

ППМ инфекционного типа II регистрировали в 9 клинических случаях, в каждой из подгрупп наблюдения (см. табл. 4). В операционных образцах определялась реактивно измененная волокнистая соединительная ткань. Наряду с разрыхлением коллагеновых пучков наблюдали высокую плотность фибробластов, околосоудистую локализацию лимфогистиоцитарных инфильтратов (рис. 2, c). В микроциркуляторной сосудистой сети отмечали неравномерное кровенаполнение, стаз, неоангиогенез. Обнаруживались многочисленные очаги тканевой и клеточной деструкции в сочетании с воспалительным отеком и обильной инфильтрацией CD15-позитивными полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 2, d).

ППМ комбинированного типа III была идентифицирована у 10 пациентов, преимущественно в подгруппе 2 (см. табл. 4). Ее гистологические характеристики сочетали признаки ППМ типов I и II. В реактивно измененной соединительной ткани отмечали разрыхление и деструкцию пучков коллагеновых волокон, высокую численную плотность фибробластов, очаги неоангиогенеза, воспалительный отек, инфильтрацию лимфоцита-

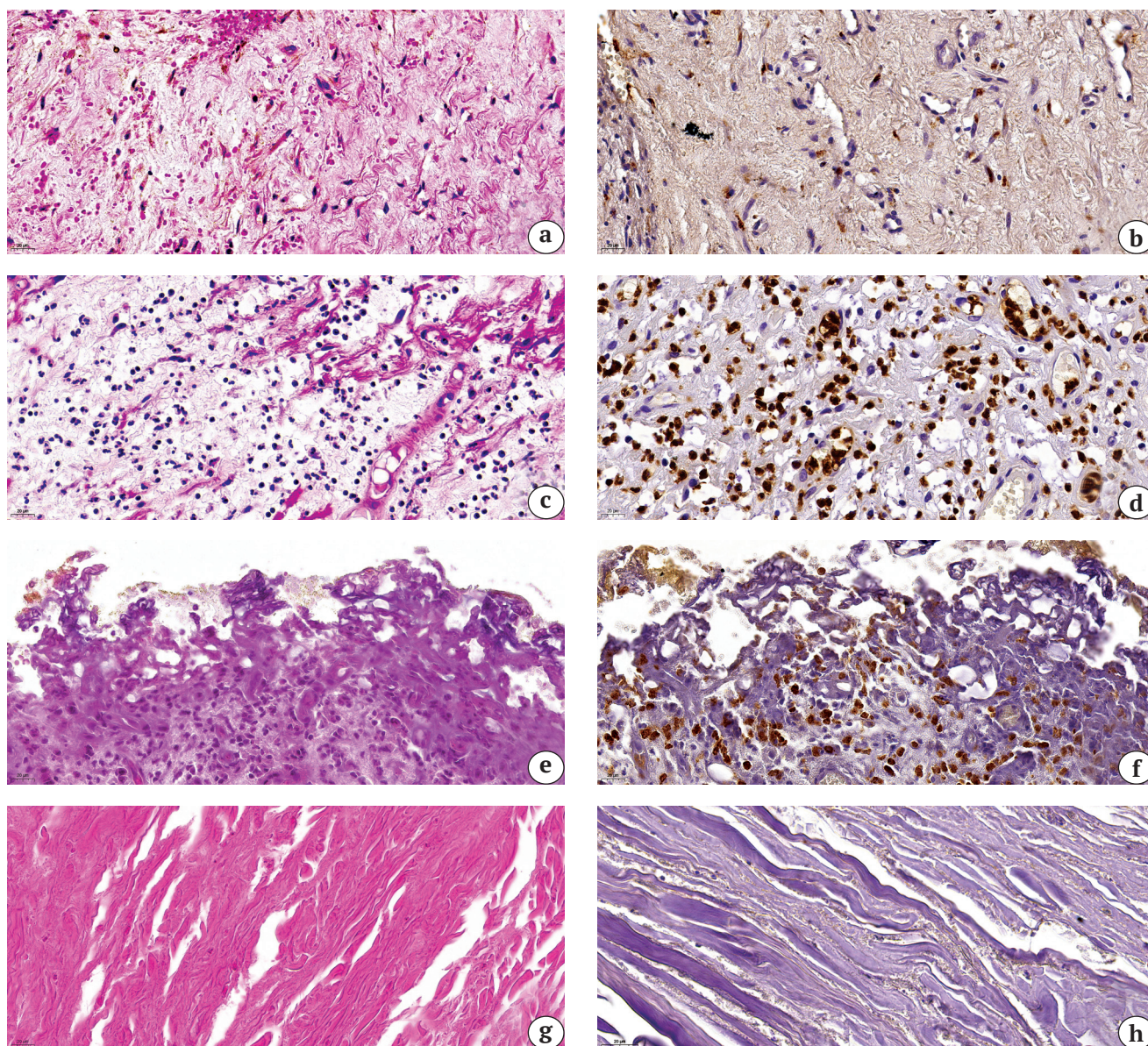
ми, моноцитами, CD15-позитивными полиморфноядерными лейкоцитами. Во многих полях зрения определялись скопления микрочастиц износа (рис. 2, i, f).

ППМ индифферентного типа IV была отмечена в двух клинических случаях в периоде до 2 мес. после операции эндопротезирования (см. табл. 4). В исследованных образцах определялась фиброзная ткань с низким содержанием клеток и сосудов микроциркуляторного русла, богатая коллагеновыми волокнами. Рыхлые соединительнотканые прослойки между фиброзными тяжами были васкуляризованы полнокровными капиллярами, инфильтрация воспалительно-клеточными элементами не наблюдалась (рис. 2, g, h).

Анализ полученных данных позволил установить связь между выявлением гистологических признаков перипротезного остеомиелита и инфицированием ППМ у больных с ППИ. На рисунке 3 показано, что инфекционный и комбинированный типы ППМ определялись главным образом в сочетании с признаками острого, хронического активного, хронического и затихшего остеомиелита. При этом ППМ абразивного типа I встречалась как у пациентов с признаками затихшего остеомиелита, так и без признаков внутрикостной инфекции. ППМ индифферентного типа IV наблюдали только при отсутствии воспалительного процесса в костной ткани.

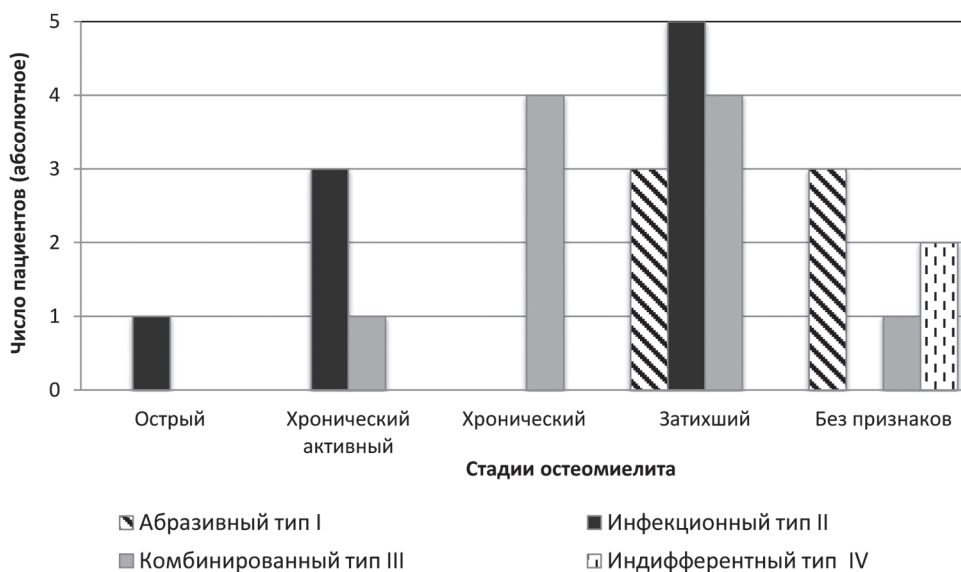
Статистический анализ корреляционной связи между гистологическими оценками остеомиелитического поражения перипротезной кости и инфицирования соединительнотканых ППМ выявил прямую статистически значимую зависимость, особенно сильно выраженную в случаях острой, хронической активной и хронической стадий остеомиелита (табл. 5). Корреляционная связь гистологически подтвержденного остеомиелита с положительными результатами микробиологического тестирования интраоперационных образцов была также прямой и значимой, но в целом менее тесной.

Рецидивы ППИ после проведенного лечения были отмечены у 6 из 22 больных в подгруппах 2 и 3 (см. табл. 2). У всех 6 пациентов определялись признаки остеомиелита различных стадий (затихший, хронический, хронический активный), инфицированные ППМ типов II либо III. У 5 пациентов с хронической ППИ была обнаружена агрессивная грамположительная либо грамотрицательная микрофлора (*Staphylococcus aureus* MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*), у больного с рецидивирующим течением ППИ — *Enterococcus faecalis* в монокультуре.



**Рис. 2.** Гистологические типы перипротезных мембран у пациентов с глубокой перипротезной инфекцией тазобедренного сустава на этапе ревизионного эндопротезирования: абразивный тип I (a, b), инфекционный тип II (c, d), комбинированный тип III (e, f), индифферентный (фиброзный) тип IV (g, h). Парафиновые срезы. Окраска гематоксилином и эозином (a, c, d, g). Иммуногистохимическое выявление антигена CD15 (b, d, f, h). Исходное увеличение  $\times 400$ ; масштабный отрезок — 50 мкм

**Figure 2.** Histological types of periprosthetic membranes in patients with deep periprosthetic infection of the hip at the stage of revision arthroplasty: abrasion-induced type I (a, b), infectious type II (c, d), combined type III (e, f), indifferent (fibrous) type IV (g, h). Paraffin sections. Staining with hematoxylin and eosin (a, c, d, g). Immunohistochemical detection of CD15 antigen (b, d, f, h). Original mag.  $\times 400$ ; scale bar — 50  $\mu\text{m}$



**Рис. 3.** Распределение гистологических типов перипротезных мембран в соответствии с гистопатологической оценкой стадии остеомиелита на этапе реэндопротезирования по поводу глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава

**Figure 3.** Distribution of histological types of periprosthetic membranes according to the histopathological osteomyelitis assessment at the stage of revision arthroplasty for deep periprosthetic infection of the hip

Таблица 5

**Корреляционная связь гистологических оценок перипротезного остеомиелита с гистологическими признаками инфицирования перипротезных мембран и результатами микробиологического тестирования**

Стадия остеомиелита	Коэффициент Спирмена r		Теснота связи по шкале Чеддока		Мощность критерия*		Направленность / значимость связи**
	ПМ	МТ	ПМ	МТ	ПМ	МТ	
Все результаты	0,85	0,60	Высокая	Заметная	0,9	<0,8	Прямая / значимая
Острый и хронический	0,99	0,83	Очень высокая	Высокая	0,9	<0,8	Прямая / значимая
Затихший	0,72	0,79	Высокая	Высокая	<0,8	0,8	Прямая / значимая
Нет признаков	0,78	0,55	Высокая	Заметная	<0,8	<0,8	Прямая / незначимая

\* — значение мощности критерия при  $p < 0,05$ ; \*\* — зависимость признаков статистически значима при  $p < 0,05$ ; ПМ — гистологические признаки инфицирования перипротезной мембраны; МТ — результаты микробиологических тестов.

**Обсуждение**

Гистологическое исследование перипротезных тканей является важным аналитическим инструментом для оценки реакции организма на имплантат и возможных инфекционных осложнений. Его стандартизация необходима для получения точных и воспроизводимых данных в комплексной клинической диагностике, при проведении сравнительных научных исследований и внесении сведений в регистры артропла-

стики [33]. Авторами ряда клинических работ установлено, что исследование образцов тканей, полученных интраоперационно либо в результате открытой биопсии, более информативно в сравнении с анализом аспирата или игольчатой биопсии [7, 34, 35, 36]. Согласно действующим российским и международным клиническим рекомендациям, гистологическое исследование интраоперационных образцов внутрисуставных и околопротезных тканей является обязатель-

ным при подозрении на ППИ [7, 11, 15, 16, 36, 37]. В соответствии с данными рекомендациями мы выполнили одноцентровое проспективное гистологическое исследование биопсий костного вещества и соединительнотканной ППМ, полученных во время операции ревизионного эндопротезирования у 27 пациентов с глубокой ППИ тазобедренного сустава.

Подсчет количества полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов в тканях перипротезной/неосиновиальной мембран является одним из общепринятых диагностических критериев ППИ суставов согласно рекомендациям American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) и согласительных конференций по скелетно-мышечной инфекции. Рекомендовано проводить анализ пороговых значений либо максимальной концентрации нейтрофилов в полях зрения высокой мощности с применением разных методик окрашивания [16, 28, 29, 37]. В нашем исследовании применение данной методики позволило идентифицировать инфицированные ППМ типов II и III в 19 из 27 клинических случаев в ранние и отдаленные сроки после операции эндопротезирования.

По мнению A. Tiemann с соавторами, гистопатологическая оценка является непереносимым условием для диагностики инфекционного поражения кости, поскольку микробиологическое исследование связано с неприемлемо высокой частотой ложноотрицательных результатов (до 30%). Кроме того, гистопатологическое исследование костной ткани обеспечивает дифференциальную диагностику неопластических заболеваний [20]. V. Krenn и G. Perino считают обязательным патогистологическое исследование поражения перипротезной кости и определяют его как тип VII имплант-ассоциированной локальной патологии [33]. Шкала гистологической оценки HOES, разработанная для обеспечения стандартизированной и воспроизводимой диагностики остеомиелита, подтвердила свою адекватность на клинических моделях острого и хронического остеомиелита различной локализации [20, 21].

Применив шкалу оценки HOES для анализа операционного материала, мы установили, что признаки острого, активного и неактивного хронического перипротезного остеомиелита наблюдались у 9 из 16 пациентов с хроническим течением ППИ в сроки от 1 до 30 мес. послеоперационного периода, от 1 до 18 мес. после манифестации симптомов. У 12 из 27 пациентов с острой, хронической и персистирующей/рецидивирующей формами ППИ были определены признаки затихшего остеомиелита. Была выявлена прямая значимая корреляция между гистопатологическими признаками инфицирования перипротезной кости и соединительнотканной ППМ. Указанная связь была чрезвычай-

но сильной (функциональной) в случае острой и хронической стадий остеомиелита. В то же время корреляционная связь между гистологическими признаками остеомиелита и результатами микробиологического тестирования была менее тесной, что соответствует опубликованным данным о высокой частоте ложноотрицательных результатов последнего [20].

На сегодняшний день установлено, что иммуногистохимическое исследование антигена CD15 на поверхности нейтрофилов значительно повышает диагностическую точность патогистологической диагностики бактериальной инфекции. В опубликованных работах сообщается об интенсивном мечении CD15 на поверхности нейтрофилов в инфицированных перипротезных/неосиновиальных мембранах [15, 17, 20]. Результаты наших исследований также демонстрируют информативность иммуногистохимического анализа CD15 для диагностики ППИ на материале ППМ. Однако мы не обнаружили публикаций о гистопатологических исследованиях перипротезной костной ткани с применением данной методики.

Согласно полученным нами данным, инфекционный воспалительный процесс в межтрабекулярных пространствах перипротезной кости приводит к замещению красного костного мозга реактивно измененной соединительной тканью, инфильтрованной воспалительно-клеточными элементами. Иммуногистохимический анализ CD15 позволяет точно идентифицировать локализацию нейтрофильных гранулоцитов в гистологических срезах пораженной кости, что способствовало стандартизации оценки признаков остеомиелита по шкале HOES. Алгоритмы диагностики ППИ находятся в активной стадии разработки [38], и наши результаты могут быть полезны для совершенствования методологической базы.

Полученные нами сведения о наличии гистологических признаков перипротезного остеомиелита на этапе ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава согласуются с результатами ретроспективного когортного исследования D.Z. Hung с соавторами, которое показало, что эндопротезирование тазобедренного сустава сопряжено со значительным риском развития перипротезного хронического остеомиелита — 12,3% в течение первого года после операции [19]. В нашем исследовании острая стадия и обострение хронической стадии остеомиелита были диагностированы у 5 из 27 пациентов с ППИ в течение первого года после первичного эндопротезирования. Хроническое течение остеомиелита наблюдали у 4 из 27 больных в периоде до двух лет после предшествующей установки эндопротеза.

В свете полученных данных рекомендация Т. Винклер с соавторами рассматривать каждый

случай с болевым синдромом в области эндопротеза тазобедренного сустава в качестве потенциального инфекционного осложнения, особенно в течение первых 2–3 лет после имплантации [7], приобретает более глубокий смысл. Выявленная нами корреляция между инфекционным поражением соединительнотканной ППМ и парапротезной костной ткани подтверждает целесообразность выбора ревизионных вмешательств с удалением всех элементов инфицированного эндопротеза либо резекционной артропластики в качестве основных методов лечения [7, 8, 39].

### Ограничения исследования

Ограничением исследования является малый размер выборки пациентов с глубокой ППИ на этапе ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. По этой причине не был выполнен анализ связи выявленных патогистологических признаков ППИ с коморбидным фоном, возрастом и полом пациентов. Не было проведено интраоперационное гистологическое исследование на замороженных срезах ППМ. Процедура иммуногистохимического анализа не была автоматизирована. Возможно, некоторые результаты гистологического анализа ППИ были ложноотрицательными из-за погрешностей при интраоперационном заборе образцов тканей. Несмотря на имеющиеся ограничения, проведенное исследование имеет потенциально клиническое значение. Полученные результаты свидетельствуют о высоком риске развития остеомиелита у пациентов с хронической ППИ после эндопротезирования тазобедренного сустава.

### Заключение

В настоящее время ни один метод диагностики ППИ не является абсолютно надежным из-за присущих ему особенностей, отражающихся на чувствительности и специфичности. Предложенный комплекс методик обеспечивает объективное повышение достоверности гистологического анализа как составной части мероприятий по диагностике ППИ. Проявления ППИ в тканях костного ложа и соединительно тканной ППМ целесообразно изучать с применением стандартизированной шкалы патогистологической оценки остеомиелита НОЕС и иммуногистохимического определения поверхностного маркера нейтрофильных гранулоцитов CD15 в качестве дополнительных методов исследования.

### Этическая экспертиза

Выполнение исследования одобрено этическим советом учреждения (протокол № 2 (57) от 17.05.2018).

### Информированное согласие

Все пациенты дали письменное информированное согласие на включение в исследование.

### Литература [References]

1. Sharkey P.F., Lichstein P.M., Shen C., Tokarski A.T., Parvizi J. Why are total knee arthroplasties failing today – has anything changed after 10 years? *J Arthroplasty*. 2014;29(9):1774-1778. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.024.
2. Zhang T., Zheng C., Ma H., Sun C. [Causes of early failure after total hip arthroplasty]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(48):3836-3838. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.48.011.
3. Masters E.A., Trombetta R.P., de Mesy Bentley K.L., Boyce B.F., Gill A.L., Gill S.R. et al. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy”. *Bone Res*. 2019;(7):20. doi: 10.1038/s41413-019-0061-z.eCollection 2019.
4. Губин А.В., Ключин Н.М. Проблемы организации лечения больных хроническим остеомиелитом и пути их решения на примере создания клиники гнойной остеологии. *Гений ортопедии*. 2019;25(2):140-148. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-140-148. Gubin A.V., Kliushin N.M. [Organization issues in management of patients with chronic osteomyelitis and the solutions offered by osteology infection clinic]. *Genij ortopedii [Genius of Orthopedics]*. 2019;25(2):140-148. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-140-148.
5. Kurtz S.M., Lau E.C., Son M.-S., Chang E.T., Zimmerli W., Parvizi J. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3238-3245. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042.
6. Kapadia B.H., Berg R.A., Daley J.A., Fritz J., Bhave A., Mont M.A. Periprosthetic joint infection. *Lancet*. 2016;387(10016):386-394. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0.
7. Винклер Т., Трампуз А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016;(1):33-45. doi:10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45. Winkler T., Trampuz A., Renz N., Perka C., Bozhkova S.A. [Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip periprosthetic infection]. *Травматология и ортопедия России [Traumatology and Orthopedics of Russia]*. 2016;(1):21-32. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
8. Ключин Н.М., Шляхов В.И., Чакушиш Б.Э., Злобин А.В., Бурнашов С.И., Абабков Ю.В. и др. Чрескостный остеосинтез в лечении больных хроническим остеомиелитом после эндопротезирования крупных суставов. *Гений ортопедии*. 2010;(2):37-43. Kliushin N.M., Shliakhov V.I., Chakushin B.E., Zlobin A.V., Burnashov S.I., Ababkov Yu.V. et al. [Transosseous osteosynthesis in treatment of patients with chronic osteomyelitis after large joint endoprosthetics]. *Genij ortopedii*. 2010;(2):37-43. (In Russian).
9. Natsuhara K.M., Shelton T.J., Meehan J.P., Lum Z.C. Mortality during total hip periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2019;34(7S):S337-S342. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.024.

10. Birt M.C., Anderson D.W., Toby E.B., Wang J. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. *J Orthop.* 2016;14(1):45-52. doi:10.1016/j.jor.2016.10.004.
11. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П. и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства: клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018. 72 с. doi: 10.21145/Clinical\_Guidelines\_NASKI\_2018. Briko N.I., Bozhkova S.A., Brusina E.B., Zhedaeva M.V., Zubareva N.A., Zueva L.P. et al. [Surgical intervention area infections prevention: Clinical recommendations]. N. Novgorod: Remedium Privolzh'e, 2018. 72 p. (In Russian). doi: 10.21145/Clinical\_Guidelines\_NASKI\_2018.
12. Panteli M., Giannoudis P.V. Chronic osteomyelitis: what the surgeon needs to know. *EFORT Open Rev.* 2017;1(5):128-135. doi: 10.1302/2058-5241.1.000017.
13. Morawietz L., Krenn V. Das Spektrum histopathologischer Veränderungen in endoprothetisch versorgten Gelenken [The spectrum of histomorphological findings related to joint endoprostheses]. *Pathologe.* 2014;35:218-224. (In German). doi: 10.1007/s00292-014-1976-1.
14. Pellegrini A., Legnani C., Meani E. A new perspective on current prosthetic joint infection classifications: introducing topography as a key factor affecting treatment strategy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(3):317-322. doi: 10.1007/s00402-018-3058-y.
15. Кренн Ф., Колбель Б., Винерт С., Димитриадис Ж., Кендоф Д., Герке Т. и др. Новый алгоритм гистопатологической диагностики перипротезной инфекции с применением шкалы CD15 focus score и компьютерной программы CD15 Quantifier. *Травматология и ортопедия России.* 2015;(3):76-85. doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-76-85. Krenn V., Kölbl B., Wienert S., Dimitriadis J., Kendoff D., Gehrke T. et al. [A new algorithm for histopathological diagnosis of periprosthetic infection using CD15 focus score and computer program CD15 Quantifier]. *Traumatology i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2015;(3):76-85. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-76-85.
16. Parvizi J., Tan T.L., Goswami K., Higuera C., Della Valle C., Chen A.F. et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018;33(5):1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
17. Krenn V.T., Liebisch M., Kölbl B., Renz N., Gehrke T., Huber M. et al. CD15 focus score: Infection diagnosis and stratification into low-virulence and high-virulence microbial pathogens in periprosthetic joint infection. *Pathol Res Pract.* 2017;213(5):541-547. doi: 10.1016/j.prp.2017.01.002.
18. Haaker R., Senge A., Krämer J., Rubenthaler F. Osteomyelitis nach Endoprothesen [Osteomyelitis after endoprostheses]. *Orthopäde.* 2004;33:431-438. (In German). doi: 10.1007/s00132-003-0624-x.
19. Hung D.-Z., Tien N., Lin C.-L., Lee Y.-R., Wang C.C.N., Chen J.-J. et al. Increased risk of chronic osteomyelitis after hip replacement: a retrospective population-based cohort study in an Asian population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(4):611-617. doi: 10.1007/s10096-016-2836-0.
20. Tiemann A., Hofmann G.O., Krukemeyer M.G., Krenn V., Langwald S. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) — an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2014;3:Doc08. doi: 10.3205/iplrs000049.
21. Stupina T.A., Sudnitsyn A.S., Subramanyam K.N., Migalkin N.S., Kirsanova A.Y., Umerjikar S. Applicability of Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) in chronic osteomyelitis of the foot — A feasibility study. *Foot Ankle Surg.* 2020;26(3):273-279. doi: 10.1016/j.fas.2019.03.008.
22. Boettner F., Koehler G., Wegner A., Schmidt-Braekling T., Gosheger G., Goetze C. The Rule of Histology in the Diagnosis of Periprosthetic Infection: Specific Granulocyte Counting Methods and New Immunohistologic Staining Techniques may Increase the Diagnostic Value. *Open Orthop J.* 2016;10:457-465. doi: 10.2174/1874325001610010457.
23. Porrino J., Wang A., Moats A., Mulcahy H., Kani K. Prosthetic joint infections: diagnosis, management, and complications of the two-stage replacement arthroplasty. *Skeletal Radiol.* 2020;49(6):847-859. doi: 10.1007/s00256-020-03389-w.
24. Baker R.P., Furustrand T., Tafin U., Borens O. Patient-adapted treatment for prosthetic hip joint infection. *Hip Int.* 2015;25(4):316-322. doi: 10.5301/hipint.5000277.
25. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J Intern. Med.* 2014;276(2):111-119. doi: 10.1111/joim.12233.
26. Li C., Renz N., Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis.* 2018;30(3):138-146. doi: 10.5371/hp.2018.30.3.138.
27. Tsukayama D.T., Estrada R., Gustilo R.B. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(4):512-523. doi: 10.2106/00004623-199604000-00005.
28. Bauer T.W., Zhang Y. Implants and implant reactions. *Diagnostic Histopathology.* 2016;22(10):384-396. doi: 10.1016/j.mpdhp.2016.09.001.
29. Krenn V., Morawietz L., Perino G., Kienapfel H., Ascherl R., Hassenpflug G.J. et al. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract.* 2014;210(12):779-786. doi: 10.1016/j.prp.2014.09.017.
30. Perino G., Sunitsch S., Huber M., Ramirez D., Gallo J., Vaculova J. et al. Diagnostic guidelines for the histological particle algorithm in the periprosthetic neo-synovial tissue. *BMC Clin Pathol.* 2018;18:7. doi: 10.1186/s12907-018-0074-3.
31. Миддлтон М.Р. Анализ статистических данных с использованием Microsoft Excel для Office XP / Пер. с англ.; под ред. Г.М. Кобелькова. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний; 2005. 296 с. Middleton M.R. Analiz statisticheskikh dannykh s ispol'zovaniem Microsoft Excel dlya Office XP [Data analysis using Microsoft Excel: updated for Office XP]. Ed. by G.N. Kobel'kov. Moscow: BINOM, Laboratoriya znaniy; 2005. 296 p. (In Russian).
32. Гржибовский А.М., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Объем выборки для корреляционного анализа. *Морская медицина.* 2020;6(1):101-106. doi: 10.22328/2413-5747-2020-6-1-101-106. Grjibovskiy A.M., Gorbatova M.A., Narkevich A.N., Vinogradov K.A. [Required sample size for correlation analysis]. *Morskaya medicina* [Marine medicine]. 2020;6(1):101-106. (In Russian). doi: 10.22328/2413-5747-2020-6-1-101-106.
33. Krenn V., Perino G. Histological Diagnosis of Implant-Associated Pathologies. Berlin; Heidelberg: Springer-

- Verlag; 2017. 41 p. doi: 10.1007/978-3-662-54204-0.
34. Fink B., Gebhard A., Fuerst M., Berger I., Schäfer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(3):956-964. doi: 10.1007/s11999-012-2474-5.
35. Enz A., Becker J., Warnke P., Prall F., Lutter C., Mittelmeier W. et al. Increased Diagnostic Certainty of Periprosthetic Joint Infections by Combining Microbiological Results with Histopathological Samples Gained via a Minimally Invasive Punching Technique. *J Clin Med.* 2020;9(10):3364. doi: 10.3390/jcm9103364.
36. Abdelaziz H., Rademacher K., Suero E.M., Gehrke T., Lausmann C., Salber J. et al. The 2018 International Consensus Meeting Minor Criteria for Chronic Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection: Validation From a Single Center. *J Arthroplasty.* 2020;35(8):2200-2203. doi: 10.1016/j.arth.2020.03.014.
37. Tande A.J., Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-15.
38. Казанцев Д.И., Божкова С.А., Золовкина А.Г., Пелеганчук В.А., Батрак Ю.М. Диагностика поздней перипротезной инфекции крупных суставов. Какой диагностический алгоритм выбрать? *Травматология и ортопедия России.* 2020;26(4):9-20. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-9-20.
39. Kazantsev D.I., Bozhkova S.A., Zolovkina A.G., Peleganchuk V.A., Batrak Yu.M. [Diagnosis of Late Periprosthetic Joint Infection. Which Diagnostic Algorithm to Choose?] *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(4):9-20. (In Russian.) doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-9-20.
39. Ермаков А.М., Ключин Н.М., Абабков Ю.В., Тряпичников А.С., Коюшков А.Н. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов. *Гений ортопедии.* 2018;24(3):321-326. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326.
- Ermakov A.M., Kliushin N.M., Ababkov Iu.V., Triapichnikov A.S., Koiushkov A.N. [Efficiency of two-stage revision arthroplasty in management of periprosthetic knee and hip joint infection]. *Genij ortopedii.* 2018;24(3):321-326. (In Russian.) doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Силантьева Тамара Алексеевна* — канд. биол. наук, заведующая лабораторией морфологии, ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия  
e-mail: tsyl@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6405-8365>

*Ермаков Артем Михайлович* — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории гнойной остеологии и замещения дефектов конечностей, заведующий клиникой гнойной остеологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия  
e-mail: ema\_cab@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5420-4637>

*Тряпичников Александр Сергеевич* — канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории реконструктивного эндопротезирования и артроскопии, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 7, ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия

#### Заявленный вклад авторов

*Силантьева Т.А.* — разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста, редактирование.

*Ермаков А.М.* — разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста, редактирование.

*Тряпичников А.С.* — сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка текста, редактирование.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### AUTHORS' INFORMATION:

*Tamara A. Silantieva* — Cand. Sci. (Biol.), National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia  
e-mail: tsyl@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6405-8365>

*Artem M. Ermakov* — Cand. Sci. (Med.), National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia  
e-mail: ema\_cab@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5420-4637>

*Aleksandr S. Tryapichnikov* — Cand. Sci. (Med.), National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia  
e-mail: pich86@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-7305-506X>