

D-ЛАКТАТ – МАРКЕР БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НАТИВНЫХ И ПРОТЕЗИРОВАННЫХ СУСТАВОВ

С.Б. Карбышева¹, Л.Г. Григоричева¹, И.В. Жильцов², В.М. Семенов²,
А.Г. Золовкина¹, И.С. Веремей², А. Трамбуш³

¹ ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России
ул. Ляпидевского, д. 1/3, г. Барнаул, 656045, Россия

² УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
пр-т Фрунзе, д. 27, г. Витебск, 210023, Республика Беларусь

³ Центр костно-мышечной хирургии Шарите – университетский медицинский комплекс Берлина,
Аугустинербургер Платц, д. 1, Берлин, 13353, Германия

Реферат

Актуальность исследования. Сложность своевременной диагностики инфекционных процессов в суставе связана с отсутствием специфических диагностических критериев и патогномоничных лабораторных тестов. В связи с этим представляется актуальной разработка нового высокочувствительного и доступного теста для ранней и дифференциальной диагностики бактериальной этиологии патологического процесса в суставе.

Цель исследования – изучить аналитические характеристики и диагностические возможности определения концентрации D-лактата в синовиальной жидкости для ранней диагностики бактериальных артритов и перипротезной инфекции суставов.

Материал и методы. Основная группа пациентов ($n = 86$) была составлена из двух подгрупп – пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ) ($n = 58$) и пациентов с бактериальными артритами (БА) ($n = 28$). Контрольная группа ($n = 104$) также была составлена из двух подгрупп – пациентов с асептической нестабильностью компонентов эндопротезов (АН) ($n = 75$) и пациентов с остеоартрозами (ОА) ($n = 29$).

Результаты. У пациентов с нативными и протезированными суставами оптимальный уровень пороговой концентрации D-лактата, позволяющий дифференцировать септическую этиологию артритов от асептической, составил 1,2 ммоль/л. У пациентов с БА средняя концентрация D-лактата в синовиальной жидкости была значительно выше в сравнении с группой пациентов с ОА (2,28 и 0,54 ммоль/л соответственно, $p < 0,0001$). В группе пациентов с ППИ средняя концентрация D-лактата в синовиальной жидкости была также статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов с АН (2,37 и 0,60 ммоль/л соответственно, $p < 0,0001$). У пациентов с нативными суставами метод определения D-лактата в синовиальной жидкости имел большую чувствительность (92,8%) в сравнении с определением количества лейкоцитов/мкл СЖ (66,8%) и процентным содержанием нейтрофилов (44,4%). Данный метод также показал большую чувствительность для диагностики ППИ (96,5%, 89,6% и 60,3%, соответственно). Статистически значимой разницы концентраций D-лактата, продуцируемого различными штаммами микроорганизмов, обнаружено не было.

Выводы. Исследование показало высокие аналитические характеристики и диагностические возможности метода определения концентрации D-лактата в синовиальной жидкости нативных и протезированных суставов. Методика предполагает выполнение теста в течение одного часа и применима также в амбулаторно-поликлиническом звене.

Ключевые слова: диагностика перипротезной инфекции, D-лактат, синовиальная жидкость.

DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-6-14.

Карбышева С.Б., Григоричева Л.Г., Жильцов И.В., Семенов В.М., Золовкина А.Г., Веремей И.С., Трамбуш А. D-лактат – маркер бактериального воспаления нативных и протезированных суставов. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(2):6-14. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-6-14.

Cite as: Karbysheva S.B., Grigoricheva L.G., Zhylytsov I.V., Semenov V.M., Zolovkina A.G., Veremei I.S., Trampuz A. [Synovial Fluid D-lactate – Bacterial-Specific Marker for Infection of Native and Prosthetic Joints]. *Traummatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2017;23(2):6-14. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-6-14.

Карбышева Светлана Борисовна. Ул. Ляпидевского, д. 1/3, г. Барнаул, 656045, Россия / Svetlana B. Karbysheva. 1/3, ul. Lyapidevskogo, Barnaul, Russia, 656045; e-mail: Ksb28@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 29.03.2017. Принята в печать/Accepted for publication: 15.04.2017.

Synovial Fluid D-lactate — Bacterial-Specific Marker for Infection of Native and Prosthetic Joints

S.B. Karbysheva¹, L.G. Grigoricheva¹, I.V. Zhyltsov², V.M. Semenov²,
A.G. Zolovkina¹, I.S. Veremei², A. Trampuz³

¹ Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty,
1/3, ul. Lyapidevskogo, Barnaul, Russia, 656045

² Vitebsk State Medical University
27, pr-t Frunze, Vitebsk, Republic of Belarus, 210023

³ Center for Musculoskeletal Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin
1, Augustenburger Platz, Berlin, Germany, 13353

Abstract

Infection of native and prosthetic joints remains a critical disease, associated with both significant mortality and morbidity. The diagnosis of joints infection is extremely difficult since presentation and preoperative tests are not always obvious and precise, while correct and timely diagnosis of septic etiology is crucial. In this case a rapid and accurate test would be helpful.

Purpose of the study – to evaluate the analytical performance and diagnostic capabilities of measuring the synovial fluid D-lactate for early diagnosis of infection in native and prosthetic joints.

Material and methods. Test group of patients ($n = 86$) contained two subgroups – patients with periprosthetic infection (PPI) ($n = 58$) and patients with bacterial arthritis (BA) ($n = 28$). Control group ($n = 104$) also included two subgroups – patients with aseptic instability of implant components ($n = 75$) and patients with osteoarthritis (OA) ($n = 29$).

Results. The authors observed that SF D-lactate $\geq 1,2$ mmol/l was the optimal cutoff value for identifying patients with bacterial causes. The higher SF levels of D-lactate were observed in patients with BA compared to aseptic causes, ($p < 0,0001$), as well as in patients with PJI in contrast to aseptic loosening of prosthesis ($p < 0,0001$). In patients with native joints, SF D-lactate had better sensitivity (92,8%) compared to SF leucocytes (66,6%) and percentage of neutrophils (44,4%). D-lactate had better sensitivity for diagnosis of PJI (96,5%, 89,6% and 60,3% respectively). There were no significant differences in SF D-lactate levels due to different bacterial strains.

Conclusion. The study demonstrated high analytical performance and diagnostic capabilities of measuring of synovial fluid D-lactate for diagnosis of BA and PJI. It is a rapid and accurate test for differentiating bacterial joint infection from the aseptic inflammatory joint diseases. This procedure can be carried out within less than one hour and be helpful in outpatient setting.

Keywords: diagnosis of periprosthetic joint infection, synovial fluid D-lactate.

DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-6-14.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: the authors have no support or funding to report.

По данным отечественных и зарубежных авторов, от 8 до 12% взрослого населения земного шара страдают различными формами заболеваний суставов [1, 20]. По прогнозам ВОЗ, число пациентов с патологией крупных суставов будет неуклонно расти, что связано с увеличением средней продолжительности жизни и ростом доли пожилых людей в популяции. В связи с этим ожидается увеличение количества операций по эндопротезированию крупных суставов как одного из основных методов медико-социальной реабилитации при заболеваниях костно-мышечной системы. В частности, в США к 2030 г. планируется ежегодно выполнять около 572 000 таких вмешательств [18]. Потребность взрослого населения России в эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов составляет 7,7% и имеет тенденцию к постоянному росту [4, 9].

Одной из важнейших социально значимых проблем в ортопедии и травматологии является развитие инфекционных процессов в суставах. Ежегодная частота бактериальных артритов составляет 2–10 случаев на 100 тыс. населения, а среди больных ревматоидным артритом эти значения достигают 30–70 на 100 тыс. [2]. По данным литературы, процент инфекционных осложнений составляет 0,3–2,2% после первичного эндопротезирования и 5,9–13,6% в случаях ревизионных оперативных вмешательств. Помимо экономических издержек, в 30% случаев инфекционные осложнения ведут к катастрофическим последствиям в виде удаления протеза, развитию хронического постимплантационного остеомиелита и стойкой утрате трудоспособности [6, 14]. Сложность своевременной диагностики этих осложнений связана с отсутствием специфических диагностических критериев

и лабораторных тестов, патогномоничных для инфекции суставов, так как клинические признаки воспаления могут быть обусловлены целым рядом неинфекционных факторов, таких как ревматические заболевания и артрозы, а в случаях протезированных суставов — асептической нестабильностью, металлозом и др. [7, 8, 12].

Основу диагностики бактериального артрита (БА) и перипротезной инфекции (ППИ) составляет развернутый клинический анализ синовиальной жидкости (СЖ). Существуют следующие лабораторные критерии инфекционных процессов в суставе: БА — количество лейкоцитов в синовиальной жидкости более 20 000 кл/мкл с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов (PMN%) более 90%*; ППИ — количество лейкоцитов в синовиальной жидкости более 2000 кл/мкл, с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов (PMN%)**. Однако у пациентов с ревматическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, синдром Рейтера, псориатический артрит, микрокристаллические артриты и т.д., эти показатели неинформативны.

Для получения предварительной информации об инфектогене и назначения эмпирической антибактериальной терапии применяют окрашивание мазков по Граму. Тем не менее, бактериоскопические методы диагностики несут ориентировочный характер и, по данным литературы, дают положительные ответы в 75% и 50% при инфицировании грамположительными кокками и грамотрицательными палочками соответственно [10].

Бактериологическое исследование считается «золотым стандартом» диагностики. Однако при исследовании синовиальной жидкости у трети пациентов с инфекционными осложнениями возбудителя обнаружить не удастся. Чувствительность метода, по данным разных авторов, варьирует в пределах 56,3–77% [13, 17]. Недостатком данного метода является также длительный период инкубации посевов (до 14 суток и более) [19].

Поскольку тактика ведения пациентов с инфекционными осложнениями кардинально отличается от таковой у пациентов с асептическим воспалением, особую значимость составляет дифференциальная диагностика в первые дни заболевания. Поздняя диагностика инфекции может привести к снижению функции сустава и увеличению объема инфицированных тканей. В результате возникает потребность в сложных хирургических вмеша-

тельствах, иногда с рецидивами инфекционного процесса, приводящими к многократным ревизионным вмешательствам. В связи с этим представляется актуальной разработка нового высокочувствительного и доступного теста для ранней и дифференциальной диагностики бактериальной этиологии патологического процесса в суставе.

По данным литературы, определение концентрации D-лактата (бактериального метаболита) как маркера инфекционного процесса в асцитической, плевральной, цереброспинальной и спинномозговой жидкостях может служить высокоспецифичным и чувствительным методом для ранней диагностики бактериальной инфекции, особенно по сравнению с бактериоскопическим и культуральным методами исследования [11, 22]. В настоящее время предлагается при хирургической патологии определять концентрацию D-лактата в сыворотке крови [21]. Исследования возможности использования концентрации D-лактата в синовиальной жидкости малочисленны и противоречивы [5, 15, 16], а значение D-лактата для диагностики инфекций протезированного сустава еще не было оценено.

Цель исследования — изучить аналитические характеристики и диагностические возможности определения концентрации D-лактата в синовиальной жидкости для ранней диагностики бактериальных артритов и перипротезной инфекции суставов.

Материал и методы

Клиническая характеристика обследованных лиц

Основная группа пациентов ($n = 86$) была составлена из двух подгрупп — пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ) ($n = 58$) и пациентов с бактериальными артритами (БА) ($n = 28$). Контрольная группа ($n = 104$) также была составлена из двух подгрупп — пациентов с асептической нестабильностью компонентов эндопротезов (АН) ($n = 75$) и пациентов с остеоартрозами (ОА) ($n = 29$). Все пациенты, включенные в исследование, находились на лечении с января 2015 по март 2017 г. (табл. 1, 2).

Диагноз БА и ППИ устанавливался на основании клинических и лабораторных критериев [3]**.

* The role of microcalorimetry and PCR of joint aspirate for early diagnosis of septic arthritis.

URL: https://www.pro-implantfoundation.org/images/material/Morgenstern_DKOU_native_PCR.pdf

** Trampuz A., Renz N. Pocket Guide to diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. PRO-IMPLANT Foundation, Berlin, Germany. Latest version. URL: www.pro-implant-foundation.org.

Таблица 1/Table 1

Характеристика обследованных групп пациентов с нативными суставами**Features of patients with native joints**

Характеристика	Пациенты с ОА (<i>n</i> = 29)	Пациенты с БА (<i>n</i> = 28)
Возраст пациентов, лет		
– среднее ± SD	60,7±10,4	55,2±17,4
– диапазон	33–78	22–82
Мужчины, <i>n</i> (%)	10 (34)	14 (50)
Локализация эндопротеза		
– коленный сустав, <i>n</i> (%)	26 (90)	8 (29)
– тазобедренный сустав, <i>n</i> (%)	3 (10)	20 (71)

Таблица 2/Table 2

Характеристика обследованных групп пациентов с протезированными суставами**Features of patients with prosthetic joints**

Характеристика	Пациенты с АН (<i>n</i> = 75)	Пациенты с ППИ (<i>n</i> = 58)
Возраст пациентов, лет		
– среднее ± SD	63,3±9,86	58,4±12,5
– диапазон	33–82	30–87
Мужчины, <i>n</i> (%)	23 (31)	30 (52)
Локализация эндопротеза		
– коленный сустав, <i>n</i> (%)	38 (51)	25 (43)
– тазобедренный сустав, <i>n</i> (%)	37 (49)	33 (57)

Всем пациентам до оперативных вмешательств был выполнен клинический лабораторный анализ СЖ, включающий определение цитоза; исследование препарата, окрашенного азур-эозином с подсчетом процентного соотношения клеток (синовиоцитогаммы); бактериологическое исследование и определение концентрации D-лактата. Все испытания выполнялись в соответствии со стандартными утвержденными методиками лабораторных исследований.

Метод выделения и идентификации возбудителей БА и ИПС

Первичный бактериологический посев СЖ производили на чашки Петри с трипказо-соевым агаром и добавлением 5% бараньей крови, шоколадным агаром (BioMedia, Санкт-Петербург, Россия) и в педиатрические флаконы бактериологического анализатора для культуры крови и других, в норме стерильных, жидкостей организма (VersaTREK, TREK Diagnostic Systems, Cleveland, OH, USA). Все посеы инкубировали при 35°C в течение 14 суток. Идентификацию и чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли на автоматическом анализаторе WalkAway 96 Plus (Beckman Coulter, Brea CA, USA).

Методы определения концентрации D-лактата в СЖ

СЖ отбирали в стерильную сухую пробирку типа Eppendorf в количестве, достаточном для исследования. Эксперимент выполнялся в соответствии со стандартной методикой, изложенной в инструкции, прилагаемой к тест-системе. Измерение оптической плотности проводили на планшетном ридере спустя 30 мин инкубации (*t* = 37,0°C), используя светофильтр 570 нм (Multiskan FC, Thermo Fisher Scientific, MA, USA). Расчет уровня D-лактата осуществляли с помощью калибровочного графика, учитывая фактор разведения.

Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программ Statistica 13.1, MedCalc 12.7.4.0, GraphPad Prism 7.02 и Excel 2007-2010. Для качественных переменных определяли частоту случаев (*N*) и долю (%) от общего числа случаев в группе; для количественных переменных — среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической ($M \pm m$), стандартное отклонение (*SD*), 95% доверительный интервал

(95% ДИ), медиану (Me), моду (Mo), верхний и нижний квартили, минимальное (Min) и максимальное (Max) значения. Достоверность выявляемых различий средних значений сравниваемого признака в двух независимых выборках, распределение в которых отличается от нормального, оценивали по U-критерию значимости Манна – Уитни. Для выявления достоверности различий средних значений сравниваемого признака в нескольких независимых выборках использовали критерий Краскела – Уоллиса. Взаимосвязь между изучаемыми признаками определяли с применением рангового корреляционного анализа Спирмена. Анализ диагностической эффективности метода состоял из следующих статистических процедур: определение чувствительности (Se) и специфичности (Sp); построение характеристической кривой (ROC-кривая), отражающей взаимозависимость вероятностей ложноположительных и истинно положительных результатов; определение расположения ROC-кривой, а также площади под ней (AUC) как интегрального индекса эффективности.

Результаты

В группе пациентов с БА средняя концентрация D-лактата в СЖ была значимо выше в сравнении с группой пациентов с ОА (2,28 и 0,54 ммоль/л соответственно, $p < 0,0001$). В группе пациентов с ППИ средняя концентрация D-лактата в СЖ была также была статистиче-

ски значимо выше в сравнении с группой пациентов с АН (2,37 и 0,60 ммоль/л соответственно, $p < 0,0001$) (табл. 3).

У двух пациентов с БА (из СЖ выделен изолят *S. aureus*) и у одного с ППИ (из СЖ выделен изолят коагулазо-негативного стафилококка, CoNS) уровень концентрации D-лактата был ниже порога разделения 1,2 ммоль/л (1,06, 1,18 и 1,17 ммоль/л, соответственно). У двух пациентов с ОА и у трех пациентов с АН концентрация D-лактата превышала пороговые значения (1,56, 1,60 и 1,60 (АН); 1,70 и 1,64 (ОА), соответственно (табл. 3).

В результате бактериологического исследования СЖ удалось идентифицировать возбудитель артрита у 11 (39%) человек из группы БА и у 45 (78%) – из группы ППИ. Обнаруженные микроорганизмы у пациентов с БА были представлены стафилококками: *S. aureus* – 73%, CoNS – 27%. Возбудителями ППИ являлись: CoNS – 44%, *S. aureus* – 27%, *Streptococcus spp.* – 11%, *Enterococcus spp.* – 7%, *Finegoldia magna* – 7%, *C. parapsilosis* – 2%, *P. aeruginosa* – 2%. Статистически значимой разницы концентраций D-лактата, продуцируемого различными штаммами микроорганизмов, обнаружено не было.

ROC-анализ был выполнен для количества лейкоцитов, процентного содержания нейтрофилов и концентрации D-лактата в синовиальной жидкости. Пороговые уровни, полученные в ходе ROC-анализа, обобщены в таблице 4.

Таблица 3/ Table 3

Результаты лабораторных исследований синовиальной жидкости у пациентов с нативными и протезированными суставами

Results of laboratory tests of synovial fluid in patients with native and prosthetic joints

Тест	Нативные суставы		Протезированные суставы	
	ОА ($n = 29$)	БА ($n = 28$)	АН ($n = 75$)	ППИ ($n = 58$)
Синовиальная жидкость, среднее \pm SD (диапазон)				
– лейкоциты, кл/мкл (диапазон)	1404,00 \pm 3118,84 44–12968	41300 \pm 43675,9 7200–177200	376,89 \pm 431,27 13–2600	50530 \pm 62378 800–366000
– нейтрофилы, % (диапазон)	14,68 \pm 27,77 0–92	85,63 \pm 11,85 47–98	10,27 \pm 15,08 0–70	88,32 \pm 13,25 36–99
Бактериология, положительный результат, n (%)	0	11 (39)	0	45 (78)
D-лактат СЖ, ммоль/л, среднее \pm SD (диапазон)	0,54 \pm 0,39 0,1–1,6	2,28 \pm 0,70 1,06–3,77	0,60 \pm 0,44 0,01–1,7	2,37 \pm 0,60 1,17–3,18
>1,2 ммоль/л, n (%)	2 (6,8)	26 (93)	3 (4)	57 (98)

ОА – остеоартроз, БА – бактериальный артрит, АН – асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, ППИ – перипротезная инфекция, СЖ – синовиальная жидкость, SD – стандартное отклонение, n – количество образцов всего.

Таблица 4/ Table 4

Результаты исследования синовиальной жидкости, полученные в ходе ROC-анализа
Results of synovial fluid tests obtained during ROC-analysis

Тест	Cut off	AUC	Se, %	Sp, %	+PV	-PV	+LR	-LR
		(95% ДИ)						
Нативные суставы								
Д-лактат, ммоль/л	1,2	0,99 (0,91–0,99)	92,86 (76,5–98,9)	93,1 (77,2–99,0)	92,9 (76,5–98,9)	93,1 (77,2–99,0)	13,46 (11,7–15,5)	0,07 (0,01–0,5)
Лейкоциты, ×10 ³ /мкл	20	0,99 (0,91–0,99)	66,67 (46,0–83,4)	100 (87,9–100)	100 (81,3–100)	76,3 (59,8–88,5)	–	0,33 –
Нейтрофилы, %	90	0,95 (0,85–0,98)	44,44 (25,5–64,7)	93,1 (77,2–99,0)	85,7 (57,2–97,8)	64,3 (48,0–78,4)	6,44 (4,2–9,9)	0,60 (0,2–2,4)
Протезированные суставы								
Д-лактат, ммоль/л	1,2	0,99 (0,95–0,99)	96,55 (88,1–99,5)	98,67 (92,8–99,8)	98,1 (89,9–99,7)	92,5 (84,4–97,2)	18,10 (18,8–19,5)	0,03 (0,00–0,2)
Лейкоциты, ×10 ³ /мкл	2	0,99 (0,96–0,99)	89,66 (78,8–96,1)	100 (90,2–100)	100 (89,0–100)	87,8 (73,8–95,9)	67,24 (61,4–73,7)	0,10 (0,01–0,8)
Нейтрофилы, %	70	0,99 (0,96–1,00)	60,34 (46,6–72,9)	100 (95,1–100)	100 (89,9–100)	76,3 (66,6–84,3)	–	0,40 –

Cut off – пороговая концентрация D-лактата, AUC – площадь под кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, +PV – прогностическая ценность положительного результата, -PV – прогностическая ценность отрицательного результата, +LR – отношение правдоподобия для положительного результата теста, -LR – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста, ДИ – доверительный интервал.

В группе пациентов с нативными суставами оптимальный уровень пороговой концентрации D-лактата, позволяющий дифференцировать септическую этиологию артритов от асептической, составил 1,2 ммоль/л (чувствительность – 92,86%, специфичность – 93,10%, PPV 92,9%, NPV 93,1%, AUC 0,99). Были определены пороговые значения количества лейкоцитов в СЖ (20×10³/мкл) и процентного содержания ней-

трофилов (90%) для диагностики БА*. В нашем исследовании при данных пороговых значениях лабораторных показателей чувствительность и специфичность метода определения количества лейкоцитов в СЖ составила 66,67% и 100,0% соответственно, PPV 100%; NPV 76,3%, AUC 0,99; метода определения процентной доли нейтрофилов в СЖ – 44,4% и 93,1%, соответственно, при PPV 85,7%, NPV 64,3% и AUC 0,95 (рис. 1).

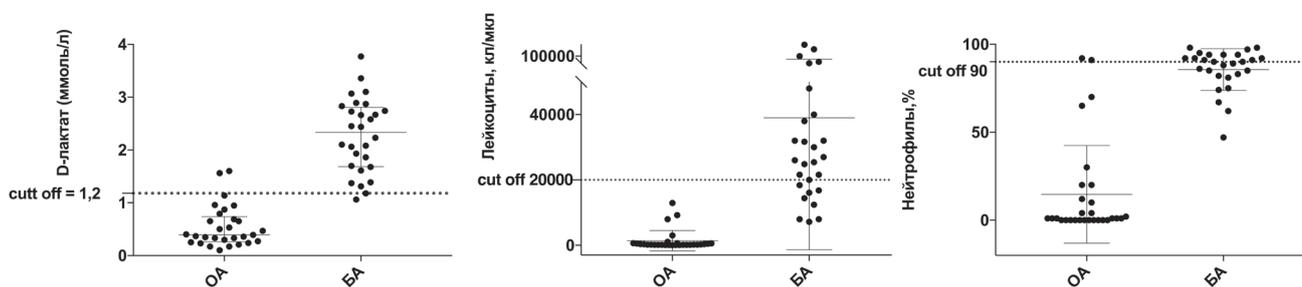


Рис. 1. Распределение концентрации D-лактата, количества лейкоцитов и нейтрофилов в синовиальной жидкости пациентов с нативными суставами, %

Fig. 1. Distribution of D-lactate concentration, leucocytes and neutrophils counts in synovial fluid of patients with native joints, %

Схожие результаты мы получили при исследовании СЖ пациентов с протезированными суставами. Оптимальный пороговый уровень концентрации D-лактата, позволяющий дифференцировать ППИ от АН, составил 1,2 ммоль/л (чувствительность 96,55%, специфичность 94,67%, PPV 93,3%, NPV 97,3%, AUC 0,99). По данным литературы, пороговое значение количества лейкоцитов составляет

2×10^3 /мкл, процентного содержания нейтрофилов — 70%** . При данных пороговых значениях уровня лейкоцитов чувствительность и специфичность диагностического процесса в ходе нашего исследования составила 89,66% и 98,67%, соответственно (PPV 98,1%, NPV 92,5%, AUC 0,99), а нейтрофилов — 60,34% и 100%, соответственно (PPV 100%, NPV 76,3%, AUC 0,99) (рис. 2).

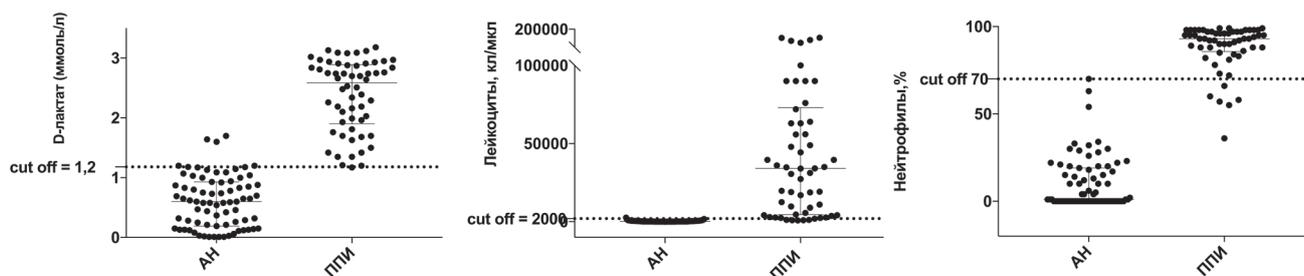


Рис. 2. Распределение концентрации D-лактата, количества лейкоцитов и нейтрофилов в синовиальной жидкости пациентов с протезированными суставами, %

Fig. 2. Distribution of D-lactate concentration, leucocytes and neutrophils counts in synovial fluid of patients with prosthetic joints, %

Обсуждение

Тактика ведения пациентов с инфекционными поражениями суставов кардинально отличается от таковой у пациентов с асептическим воспалением. Поэтому своевременная и точная диагностика является ключевым моментом терапии пациентов с септической этиологией воспалительного процесса. Своевременная диагностика БА и ППИ затруднена, так как наблюдаемая при этом симптоматика во многом неспецифична, так же как и результаты доступных в настоящее время диагностических тестов. В частности, высокий уровень содержания лейкоцитов в синовиальной жидкости с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов (один из критериев постановки диагноза бактериального артрита) может быть обусловлен целым рядом неинфекционных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др. У пациентов с протезированными суставами, помимо вышеперечисленных причин, высокие значения данных показателей могут наблюдаться в раннем (менее 6 нед.) послеоперационном периоде**. Все вышеперечисленное указывает на необходимость разработки и внедрения новых методов дифференциальной диагностики бактериальной и асептической этиологии поражения суставов.

Исследования ряда авторов демонстрируют высокий диагностический потенциал опреде-

ления концентрации D-лактата в синовиальной жидкости в диагностике бактериальных артритов в сравнении с микробиологическими исследованиями [15, 16]. Так, J. Gractacos с соавторами показали, что чувствительность данного метода составляет 86%, специфичность — 96%, AUC 0,90 и NPV 97% при использовании порогового уровня D-лактата 0,05 ммоль/л [15]. В другом исследовании P. Kortekangas с соавторами обнаружили, что средняя концентрация D-лактата в синовиальной жидкости пациентов с бактериальными артритами составила 0,2 ммоль/л (диапазон 0,05–1,63 ммоль/л) и имела статистически значимые различия с группой пациентов с анамнезом экстраартикулярных инфекционных поражений ($p = 0,0056$) [16]. Тем не менее данный метод еще не применялся в диагностике ППИ. В нашем исследовании оптимальная пороговая концентрация D-лактата составила 1,2 ммоль/л как для нативных, так и для протезированных суставов (чувствительность и специфичность метода составили при этом 96,6% и 94,7%, соответственно).

У пациентов с нативными суставами метод определения D-лактата в синовиальной жидкости имел большую чувствительность (92,9%) в сравнении с определением количества лейкоцитов/мкл в СЖ (66,7%) и процентным содержанием нейтрофилов (44,4%). Метод определения D-лактата в синовиальной

жидкости также имел бóльшую чувствительность для диагностики ППИ (96,6%, 89,7% и 60,3% соответственно). Также важно отметить, что пороговая концентрация D-лактата 1,2 ммоль/л действительна как для нативных, так и для протезированных суставов, в то время как пороговый уровень лейкоцитов составляет 20 000 кл/мкл для нативных суставов и 2000 кл/мкл — для протезированных.

Таким образом, метод определения концентрации D-лактата в синовиальной жидкости является ценным маркером для диагностики септических артритов. Результаты показывают, что определение концентрации D-лактата в синовиальной жидкости у пациентов с нативными и протезированными суставами является точным методом дифференциальной диагностики БА и ППИ.

Можно заключить, что наше исследование показало высокие аналитические характеристики и диагностические возможности метода определения концентрации D-лактата в синовиальной жидкости нативных и протезированных суставов. Данный тест может быть выполнен в случае подозрения на инфекционный процесс в суставе; он является быстрым и точным методом для дифференциальной диагностики септической и асептической форм воспалительного процесса. Методика предполагает выполнение теста в течение одного часа и применима также в амбулаторно-поликлиническом звене.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература/References

- Белов Б.С. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава: современные аспекты. *Современная ревматология*. 2010;4(3):10-17. DOI: 10.14412/1996-7012-2010-613.
Belov B.S. [Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection: modern aspects]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology]. 2010;4(3):10-17. (in Russian). DOI: 10.14412/1996-7012-2010-613.
- Белов Б.С., Макаров С.А., Бялик Е.И. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава. *Consilium Medicum*. 2016;8(12):110-112.
Belov B.S., Makarov S.A., Bialik E.I. [Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection]. *Consilium Medicum*. 2016;8(12):110-112. (in Russian).
- 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 diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2016;(1):33-45. (in Russian). DOI:10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
- Григоричева Л.Г., Кореньяк Н.А. Определение потребности субъектов Сибирского федерального округа в высокотехнологичной помощи по профилю «Травматология и ортопедия». *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(4). URL: <https://www.science-education.ru/article/view?id=24993>.
Grigoriecheva L.G., Korenyak N.A. [Identification of needs of the Siberian Federal district population in high-tech medical care for the profile "Traumatology and orthopedics"]. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya* [Modern problem of science and education]. 2016;(4). (in Russian). URL: <https://www.science-education.ru/article/view?id=24993>.
- Карбышева С.Б., Жильцов И.В., Григоричева Л.Г., Семенов В.М., Веремей И.С., Золовкина А.Г. Определение D-лактата в синовиальной жидкости в дифференциальной диагностике артритов и инфекции протезированных суставов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(9):623.
Karbysheva S.B., Zhyltsou I.V., Grigoriecheva L.G., Siamionau V.M., Zolovkina A.G., Veramei I.S. [Synovial fluid D-lactat measurement in the diagnosis of prosthetic joint infections and differential diagnosis of septic arthritis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]. 2016;61(9):623. (in Russian).
- 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. DOI:10.21823/2311-2905-2014-0-3-5-14.
Lyu B., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Razorenov V.L., Denisov A.O., Bozhkova S.A., Artyukh V.A., Klitsenko O.A., Totoev Z.A. [Efficiency of the first stage of two-staged revision surgery in patients with periprosthetic hip infection]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014;(3):5-14. (in Russian). DOI:10.21823/2311-2905-2014-0-3-5-14.
- Лю Бо, Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Божкова С.А., Артюх В.А., Денисов А.О. Анализ эффективности санитизирующих операций при параэндопротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России*. 2014;(2):22-29. DOI:10.21823/2311-2905-2014-0-3-5-14.
Lyu B., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Bozhkova S.A., Artyukh V.A., Denisov A.O. [Evaluation of debridement effectiveness for the treatment of periprosthetic joint infections of the hip]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014;(2):22-29. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2014-0-3-5-14.
- Серета А.П., Кавалерский Г.М., Мурьев В.Ю., Рукин Я.А. Диагностика перипротезной инфекции. Часть 1: Серология. *Травматология и ортопедия России*. 2014;(4):115-126. DOI: 10.21823/2311-2905-2014-0-4-115-126.
Sereda A.P., Kavalersky G.M., Murylev V.Yu., Rukin Ya.A. [Periprosthetic infection diagnosis. Part 1: serology]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014;(4):115-126. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2014-0-4-115-126.
- Слободской А.Б., Бадак И.С., Воронин И.В., Дунаев А.Г., Быстряков П.А. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава по ЭСИ. *Современная медицина*. 2013; 1(9):29-25.
Slobodskoi A.B., Badak I.V., Voronin I.V. [Primary hip arthroplasty with ESI]. *Sovremennaya meditsina* [Modern medicine]. 2013;1(9):29-25. (in Russian).

10. Carpenter C.R., Schuur J.D., Everett W.W., Pines J.M. Evidence-based Diagnostics: Adult Septic Arthritis. *Acad Emerg Med.* 2011;18(8):781-796. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2011.01121.
11. Chen Z., Wang Y., Zeng A., Chen L., Wu R., Chen B., The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clinica Chimica Acta.* 2012;413(19-20):1512-1515. DOI: 10.1016/j.cca.2012.06.018.
12. Corvec S., Portillo M.E., Pasticci B.M., Borens O., Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs.* 2012;35(10):923-934. DOI:10.5301/ijao.5000168.
13. Evangelopoulos D.S., Stathopoulos I.P., Morassi G.P., Koufos S., Albarni A., Karampinas P.K., Stylianakis A., Kohl S., Pneumaticos S., Vlamis J. Sonication: A Valuable Technique for Diagnosis and Treatment of Periprosthetic Joint Infections. *ScientificWorld Journal.* 2013;2013:375140. DOI:10.1155/2013/375140.
14. Eka A., Chen A.F. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med.* 2015; 3(16):233. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.26.
15. Gratacós J., Vila J., Moyá E., Marcos M.A., Collado A., Sanmartí R., Brancós M.A., Jimenez de Anta M.T., Muñoz-Gómez J. D-Lactic acid in synovial fluid. A rapid diagnostic test for bacterial synovitis. *J Rheumatol.* 1995;22(8):1504-1508.
16. Kortekangas P., Peltola O., Toivanen A., Aro H.T. Synovial fluid D-Lactic Acid in Bacterial and other Acute Joint Effusions. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(4):203-205.
17. Larsen L.H., Lange J., Xu Y., Schönheyder H.C. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 3):309-316. DOI:10.1099/jmm.0.035303-0.
18. Lee K., Goodman S.B. Current state and future of joint replacements in the hip and knee. *Expert Rev Med Devices.* 2008;5(3):383-393. DOI:10.1586/17434440.5.3.383.
19. Schwotzer N., Wahl P., Fracheboud D., Gautier E., Chuard C. Optimal culture incubation time in orthopedic device-associated infections: a retrospective analysis of prolonged 14-day incubation. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):61-6. DOI:10.1128/JCM.01766-13.
20. Smolen J.S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):276-89. DOI:10.1038/nrrheum.2015.8.
21. Szalay L., Umar F., Khadem A., Jafarmadar M., Fürst W., Ohlinger W., Redl H., Bahrami S. Increased plasma D-lactate is associated with the severity of hemorrhagic/traumatic shock in rats. *Shock.* 2003;20(3):245-250.
22. Wellmer A., Prange J., Gerber J., Zysk G., Lange P., Michel U. D- and L-lactate in rabbit and human bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(12):909-913.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карбышева Светлана Борисовна – врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

Григоричева Людмила Григорьевна – канд. мед. наук, главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

Жильцов Иван Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Семенов Валерий Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Золовкина Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

Веремей Игорь Святославович – старший научный сотрудник ЦНИЛ УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Трампуш Андре – д-р мед. наук, руководитель центра септической хирургии Центра костно-мышечной хирургии Шарите – университетского медицинского комплекса Берлина; научный руководитель лаборатории по изучению биопленок, Германия

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Svetlana B. Karbysheva – Clinical Microbiologist of the Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Barnaul, Russia

Ludmila G. Grigoricheva – Cand. Sci. (Med.), Medical Director, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Barnaul, Russia

Ivan V. Zhyltsov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Valery M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Anna G. Zolovkina – Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Barnaul, Russia

Igor S. Veremei – Senior Researcher of the Infectious Diseases Department, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Andrej Trampuz – Dr. Sci. (Med.), Head of the Center for Septic Surgery at the Charité – University Medicine Berlin; Research Group Leader of the Biofilm Research Laboratory, Germany