



## Диагностика поздней перипротезной инфекции крупных суставов. Какой диагностический алгоритм выбрать?

Д.И. Казанцев<sup>1</sup>, С.А. Божкова<sup>2</sup>, А.Г. Золовкина<sup>1</sup>, В.А. Пелеганчук<sup>1</sup>, Ю.М. Батрак<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

**Актуальность.** В настоящее время, по данным зарубежных и отечественных регистров, отмечается тенденция к росту числа пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ). Раннее выявление ППИ является залогом эффективного лечения. В мире существует несколько наиболее широко применяемых алгоритмов диагностики ППИ. **Цель исследования** — сравнительная оценка диагностической значимости, точности и специфичности современных диагностических алгоритмов. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 242 ревизионных вмешательства, которые выполнялись в ФЦТОЭ г. Барнаула в 2018 г. Согласно дизайну исследования в работу включено 127 клинических случаев. Диагностика ППИ проводилась по трем диагностическим алгоритмам: ICM (International Consensus Meeting 2018), WAIOT (The World Association against Infection in Orthopedics and Trauma), EBJIS (The European Bone and Joint Infection Society 2018). Рассчитывали диагностическую чувствительность, специфичность и общую точность каждого алгоритма. Оценку алгоритма ICM проводили в двух вариантах: «неубедительно = нет инфекции», «неубедительно = инфекция». Наличие инфекции определяли на основании бактериологического исследования аспирата синовиальной жидкости, интраоперационных биоптатов и эксплантированных компонентов эндопротеза (соникационная жидкость). **Результаты.** Наибольший показатель общей точности у диагностического алгоритма ICM 2018 «неубедительно = инфекция» — 91,3%, показатели чувствительности и специфичности — 89,3% и 93,0% соответственно. Лучшую специфичность показали алгоритмы WAIOT и ICM (неубедительно = нет инфекции) — 95,8%, с аналогичными показателями чувствительности и общей точности 80,4% и 89,0%. Чувствительность и специфичность алгоритма EBJIS составила 87,5% и 84,5% соответственно, общая точность — 85,8%. **Заключение.** Все включенные в исследование диагностические алгоритмы характеризуются высокими показателями диагностической значимости для выявления ППИ коленного или тазобедренного сустава без существенных различий. Наибольшие сложности вызывает диагностика ППИ с субклиническим течением, обусловленной слабовирулентными возбудителями. По-видимому, не играет принципиальной роли выбор того или иного диагностического алгоритма, однако диагностика ППИ требует комплексного подхода с использованием различных клинико-лабораторных показателей.

**Ключевые слова:** перипротезная инфекция, ревизионное эндопротезирование, диагностический алгоритм.

**Источник финансирования:** государственное бюджетное финансирование.

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.

**Cite as:** 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?]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(4):9-20. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-9-20.

Казанцев Дмитрий Игоревич / Dmitry I. Kazantsev; e-mail: [dmitry.kazantsev@inbox.ru](mailto:dmitry.kazantsev@inbox.ru)

Рукопись поступила/Received: 12.05.2020. Принята в печать/Accepted for publication: 28.09.2020.



## Diagnosis of Late Periprosthetic Joint Infection. Which Diagnostic Algorithm to Choose?

Dmitry I. Kazantsev<sup>1</sup>, Svetlana A. Bozhkova<sup>2</sup>, Anna G. Zolovkina<sup>1</sup>, Vladimir A. Peleganchuk<sup>1</sup>, Yuriy M. Batrak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Barnaul, Russia

<sup>2</sup> Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Background.** Nowadays, according to the foreign and native registers data, the number of patients with periprosthetic infection (PJI) tends to increase. The early PJI diagnostics allows to provide timely effective treatment. Several widely used PJI diagnostic algorithms exist. **The objective of the study** is comparative analysis of diagnostic value, accuracy and specificity of contemporary diagnostic algorithms. **Materials and methods.** A post-hoc analysis of 242 patients undergoing revision arthroplasty in 2018, held at FSFI FCTOE, was carried out. According to the study design, 127 patients were included in this study. PJI was diagnosed according to three known algorithms: ICM (International Consensus Meeting 2018), WAIOT (The World Association against Infection in Orthopedics and Trauma), EBJIS (The European Bone and Joint Infection Society 2018). Diagnostic sensitivity, specificity and total accuracy of each algorithm was carried out. The evaluation of ICM diagnostic algorithm was made with 2 variants: “not convincing = no infection”, “not convincing = infection”. The presence of infection was confirmed by bacteriological examination of synovial fluid aspirate, intraoperative biopsy of materials and sonification of explanted components. **Results.** The highest value of common accuracy was achieved in ICM 2018 algorithm – “not convincing = infection” was 91.3%, with sensibility and specificity – 89.3% and 93.0% respectively. The best specificity was shown by the algorithms WAIOT and ICM (“not convincing = no infection”) – 95.8%, with sensibility and common accuracy – 80.4% and 89.0% respectively. The sensibility and specificity of EBJIS algorithm was 87.5% and 84.5%, respectively, the common accuracy – 85.8%. **Conclusion.** All included in investigation diagnostic algorithms showed high specificity values in diagnostics of hip and knee PJI without significant differences. Patients with subclinical PJI and low virulent pathogens have the biggest difficulties in PJI diagnostics. It seems that the selection of analyzed algorithms doesn't play an important role, however PJI diagnostics requires complex approach with the use of different clinical and laboratory values.

**Keywords:** periprosthetic joint infection, revision surgery, diagnostic algorithm, ICM 2018, EBJIS 2018, WAIOT.

**Funding:** state budgetary funding.

### Введение

В настоящее время эндопротезирование суставов является высокоэффективным методом лечения многих заболеваний и последствий травм суставов [1]. Однако отечественные и зарубежные данные свидетельствуют о возрастающей проблеме перипротезной инфекции (ППИ), связанной с повсеместным увеличением количества операций первичного эндопротезирования и высоким процентом хронизации инфекционного процесса при его развитии [2, 3]. Лечение таких пациентов сопровождается значительными финансовыми, физическими и эмоциональными затратами. Выполнение диагностического алгоритма ППИ позволяет выбрать правильную тактику лечения пациента и снизить риск рецидива [4, 5, 6]. Значительная часть инфекции вызвана слабовирулентными возбудителями с характерным суб-

клиническим течением инфекционного процесса [7]. Наибольшую сложность для диагностики в предоперационном периоде представляет ППИ без идентифицированного возбудителя, а также инфекция, ассоциированная с биопленкой (IV тип инфекции согласно классификации Coventry–Tsukayama), когда диагноз ППИ ставится только на основании положительного бактериологического исследования интраоперационных биоптатов эксплантационного эндопротеза [8, 9, 10]. Каждый случай с болевым синдромом в области эндопротеза должен рассматриваться как потенциальное инфекционное осложнение до доказательства обратного [11, 12, 13]. Таким образом, с учетом общей тенденции к увеличению абсолютного количества пациентов с ППИ возникла необходимость в выборе алгоритма ППИ с высокой диагностической точностью.

*Целью настоящего исследования* было провести сравнительную оценку диагностической значимости, точности и специфичности современных диагностических алгоритмов.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование. В исследование включены пациенты, которым на базе ФЦТОЭ г. Барнаула в 2018 г. было выполнено ревизионное вмешательство на тазобедренном и коленном суставах.

*Критерии включения:* наличие до операции клинических и рентгенологических признаков асептической или септической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного или коленного суставов.

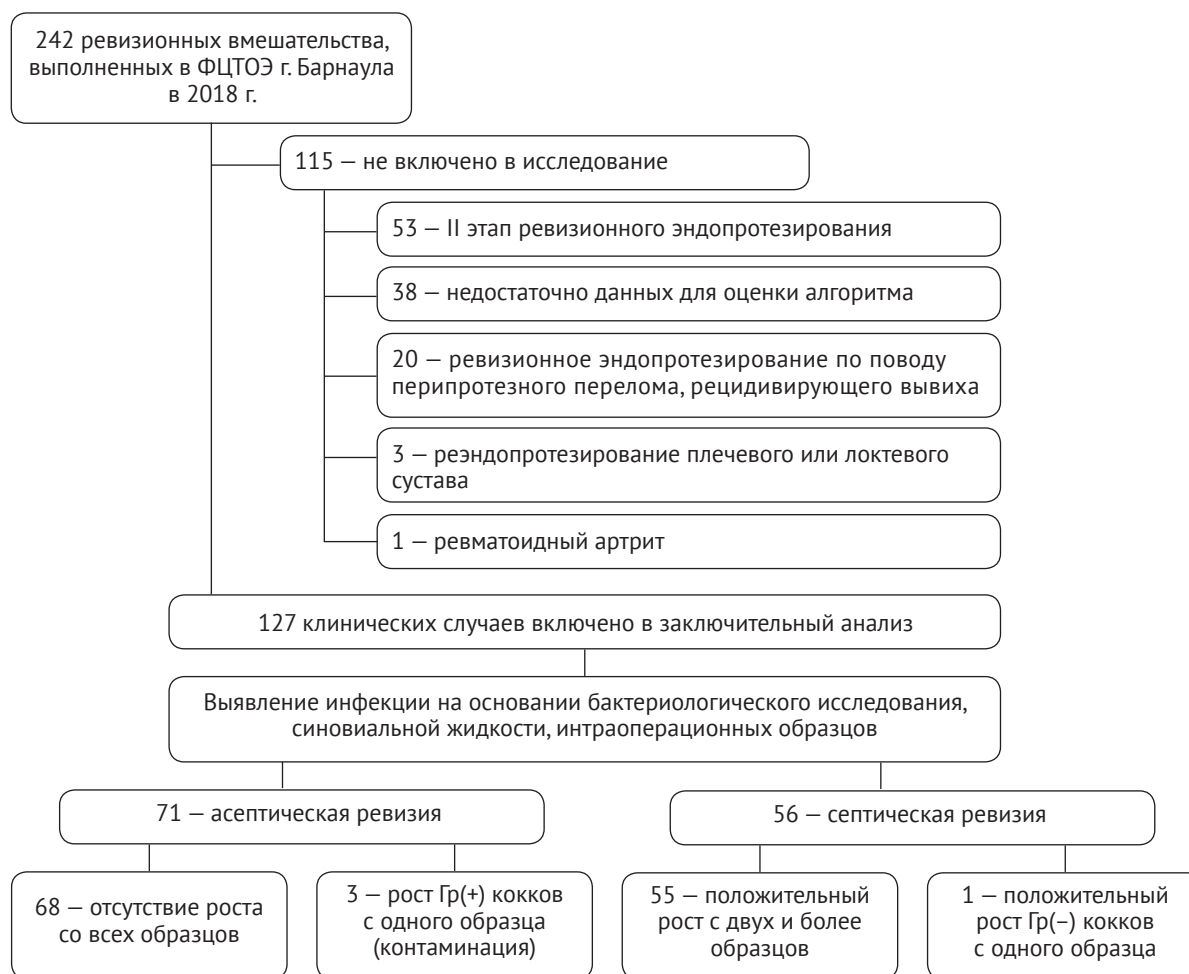
*Критерии невключения:* недостаточный для заполнения диагностических алгоритмов объем обследования, системное заболевание (ревматоидный артрит системная красная волчанка, подагра),

ревизионные операции по поводу перипротезного перелома или рецидивирующего вывиха, ревизионное эндопротезирование (реЭП) плечевого и локтевого суставов, второй этап двухэтапного ревизионного эндопротезирования.

Из 242 прооперированных в 2018 г. пациентов соответствовали критериям включения 127: 47 мужчин (средний возраст 57,1 лет), 80 женщин (средний возраст 63,9 года). Коленных суставов — 43, тазобедренных — 84. характеристика прооперированных пациентов представлена на рисунке 1.

За эталонный критерий наличия или отсутствия ППИ был принят результат бактериологического исследования при выполнении одного из условий:

- рост штаммов с одинаковым профилем антибиотикочувствительности из двух и более образцов биоматериала: аспират, тканевые биоптаты, соникационная жидкость с удаленных компонентов эндопротеза;
- рост из одного образца биоматериала высоковирулентного микроорганизма (грамотрицательного микроорганизма или *S. aureus*) [6].



**Рис.** Блок-схема дизайна исследования

**Fig.** A patient flowchart

Положительный рост слабовирулентного возбудителя из одного образца биоматериала или с эксплантированного компонента эндопротеза после соникации считали контаминацией.

Всех пациентов обследовали на наличие ППИ в предоперационном периоде с применением диагностических алгоритмов ICM (International Consensus Meeting 2018) [14], WAIOT (The World Association against Infection in Orthopedics and Trauma) [15], EBJIS (The European Bone and Joint Infection Society 2018) [16] (табл. 1). Диагностический алгоритм ICM 2018 имеет вариант «неубедительно», в связи с чем для оценки его диагностической значимости рассматривали два условия: «неубедительно = нет инфекции» и «неубедительно = инфекция». Диагностический алгоритм WAIOT не исключает инфекцию до получения результатов бактериологического исследования интраоперационных образцов. Сумма баллов ниже нуля рассматривается как: а) нет инфекции, б) биопленочная форма ППИ, в) контаминация. Для оценки диагностической значимости алгоритма сумму баллов ниже нуля расценили как «нет инфекции».

### *Определение ППИ*

Клинико-лабораторные показатели, используемые в исследуемых алгоритмах для диагностики ППИ:

- наличие свищевого хода, сообщающегося с полостью сустава;
- видимое нагноение мягких тканей вокруг эндопротеза;
- видимый эндопротез в ране;
- повышение уровня СОЭ крови;
- повышение уровня СРБ в сыворотке крови;
- цитологическое исследование аспирата исследуемого сустава с определением процентного содержания нейтрофилов;
- бактериологическое исследование аспирата сустава.

### *Лабораторные показатели*

Исследование СОЭ выполняли из венозной крови методом Вестергрена с использованием анализатора Вестерлайт 1230 (Dixion, Россия).

С-реактивный белок (СРБ) измеряли в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии в расширенном диапазоне концентраций с использованием аналитической системы Dimension Xpand (Siemens, Германия). Исследование синовиальной жидкости включало в себя подсчет ядродержащих клеточных элементов и исследование окрашенного по Романовскому–Гимзе мазка с целью определения доли нейтрофильных лейкоцитов. Подсчет клеточных элементов выполняли с использованием бинокулярного микроскопа Carl Zeiss (Германия) с использованием пластиковых слайд-планшетов для подсчета клеточных элементов в биологических жидкостях в разведенной в 20 раз раствором 0,3% NaCl синовиальной жидкости.

*Бактериологическое исследование синовиальной жидкости и интраоперационных образцов.* Пункцию исследуемого сустава выполнял хирург в асептических условиях. Тазобедренные суставы пунктировали под УЗИ-контролем. После получения первой порции аспирата производили замену шприца на стерильный (с целью снижения риска контаминации), затем производили забор основной порции. Полученные образцы доставляли в лабораторию в течение 10–15 мин. в нативном состоянии. Бактериологическое исследование каждого образца включало первичный посев на чашки с колумбийским агаром с 5% бараньей кровью и тиогликолевую среду, аэробный и анаэробный флаконы для анализатора VersaTrek (Trek Diagnostic, США). Синовиальную жидкость засеивали без предварительной подготовки, биоптаты предварительно гомогенизировали, а компоненты протезов в стерильных пакетах подвергали 5-минутной соникации в растворе 0,9% NaCl с использованием ультразвуковой ванны Elmasonic S10H (Elma, Германия) с рабочей частотой 37 кГц мощностью 60 Вт. Первичные посева инкубировали при 35°C в течение 14 суток. При обнаружении роста микроорганизмов идентификацию возбудителей с определением чувствительности выполняли на автоматическом бактериологическом анализаторе Walk Away (Siemens, Германия).

Таблица 1

Диагностические алгоритмы

Характеристики алгоритмов	ICM 2018	WAIOT	EVIJS 2018
<p>Система оценки</p> <p>1 из 2 больших критерия ИЛИ</p> <p>Сумма баллов малых критериев:</p> <p>≥6 инфекция</p> <p>3–5 неубедительно (рассмотреть дальнейшую диагностику, такую как секвенирование следующего поколения)</p> <p>&lt;5 нет инфекции*</p> <p>* Действовать с осторожностью: неблагоприятная реакция тканей, заболелания отложения кристаллов, медленно растущие организмы</p>	<p>Сумма баллов критериев:</p> <p>&lt;0 нет инфекции, контаминация, инфекция, связанная с биопленкой*</p> <p>≥0 инфекция со слабыми проявлениями</p> <p>≥1 ярко выраженная инфекция</p> <p>* В таких случаях диагностика может быть подтверждена после операции на основании гистологического и бактериологического исследования и интраоперационных образцов (с применением пролонгированного бактериологического исследования, антибиопленочной техники)</p>	<p>Подтверждающие инфекцию критерии (специфичность &gt;90%):</p> <p>Каждый положительный тест +1 балл</p> <p>Каждый отрицательный тест 0 баллов</p> <p>1. Нагноение или функционирующий свищ или видимый в ране эндопротез</p> <p>2. Повышенное количество лейкоцитов в суставной жидкости &gt;3 000 кл/мл</p> <p>3. Рост микроорганизма из синовиальной жидкости</p> <p>4. Лейкоцитарная эстераза ++</p> <p>Исключающие инфекцию критерии (чувствительность &gt;90%):</p> <p>Каждый отрицательный тест -1 балл</p> <p>Каждый положительный тест 0 баллов</p> <p>1. Подъем СОЭ &gt;30 мм/ч</p> <p>2. Повышение СРБ &gt;10 мг/л</p> <p>3. Количество лейкоцитов в суставной жидкости &lt;1500 кл/мл</p> <p>(Позволяет включать новые тесты или процедуры, при условии, что они соответствуют минимальной требуемой чувствительности и специфичности, без необходимости изменения структуры определения)</p>	<p>≥1 Положительный критерий</p>
<p>Критерии</p> <p>Большие:</p> <p>Свищ, сообщающийся с полостью сустава, или видимый эндопротез в ране</p> <p>Рост идентичного микроорганизма из двух и более образцов материала, полученный с использованием стандартных методов бактериологического исследования</p> <p>Малые:</p> <p>А) повышение СРБ (&gt;100 мг/л для острой инфекции; &gt;10 мг/л для хронической инфекции) или Д-Димер (неизвестный порог для острой инфекции);</p> <p>&gt;860 мкг/л для хронической инфекции) (2 балла)</p> <p>Б) подъем СОЭ (не играет роли для острой инфекции; &gt;30 мм/ч для хронической инфекции) (1 балл)</p> <p>В) повышенное количество лейкоцитов в суставной жидкости (&gt;10 000 кл/мл для острой инфекции; &gt;3 000 кл/мл для хронической инфекции)</p> <p>ИЛИ</p> <p>лейкоцитарная эстераза (++) для острой и хронической инфекции) (2 балла)</p> <p>Г) увеличение доли нейтрофилов в суставной жидкости (&gt;90% для острой, &gt;70% для хронической инфекции) (2 балла)</p> <p>Д) рост микроорганизма из одного образца биоматериала (2 балла)</p> <p>Е) положительное гистологическое исследование (3 балла)</p> <p>Ж) видимое интраоперационно нагноение (3 балла)</p>	<p>1. Видимое нагноение вокруг сустава или функционирующий свищ</p> <p>2. Повышенное количество лейкоцитов в суставной жидкости (&gt;2000 кл/мл или &gt;70% нейтрофилов)</p> <p>3. Положительное гистологическое исследование</p> <p>4. Рост микроорганизмов из синовиальной жидкости или ≥2* биоптатов или из синовиальной жидкости (&gt;50*** КОЕ/мл)</p> <p>* для высокоvirulentных (грамотрицательный микроорганизм, <i>S. aureus</i>) или у пациентов на фоне антибактериальной терапии достаточен рост из одного биологического образца *** на фоне антибактериальной терапии, для <i>S. aureus</i> и анаэробов может быть &lt;50 КОЕ/мл</p>	<p>1. Видимое нагноение вокруг сустава или функционирующий свищ</p> <p>2. Повышенное количество лейкоцитов в суставной жидкости (&gt;2000 кл/мл или &gt;70% нейтрофилов)</p> <p>3. Положительное гистологическое исследование</p> <p>4. Рост микроорганизмов из синовиальной жидкости или ≥2* биоптатов или из синовиальной жидкости (&gt;50*** КОЕ/мл)</p> <p>* для высокоvirulentных (грамотрицательный микроорганизм, <i>S. aureus</i>) или у пациентов на фоне антибактериальной терапии достаточен рост из одного биологического образца *** на фоне антибактериальной терапии, для <i>S. aureus</i> и анаэробов может быть &lt;50 КОЕ/мл</p>	



### Статистический анализ

Регистрацию, систематизацию первичных данных и визуализацию полученных результатов выполняли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводили с использованием программы MedCalc 15.8. В случае описания количественных показателей выполняли проверку на нормальность распределения по критерию Колмогорова — Смирнова, при нормальном распределении полученные данные описывали при помощи средних арифметических величин и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса. Критический уровень значимости (P) принят равным менее 0,05. Доверительный интервал (ДИ) для категориальных данных определяли на основе частотных распределений. С целью количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора был рассчитан показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Оценку диагностической значимости алгоритмов диагностики ППИ проводили с использованием формул расчета чувствительности, специфичности, общей точности, прогностической ценности положительного

и отрицательного результата, отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результата.

### Результаты

Перипротезная инфекция была подтверждена в 56 (44,1%) случаях, 71 (55,9%) случай был расценен как отсутствие инфекции. т.е. подтверждена асептическая нестабильность компонентов эндопротеза (табл. 2). В 4 клинических случаях получен рост с одного образца биоматериала, в том числе в 3 случаях были выделены условно-патогенные грамположительные бактерии (коринформные бактерии, эпидермальный стафилококк, микрококк), что расценили как контаминацию. В четвертом случае был выделен штамм грамотрицательной палочки (*Burkholderia (P.) cepacia*), что расценили как инфекцию.

Согласно диагностическому алгоритму ICM, инфекция была исключена в 72 случаях, в 48 случаях были получены убедительные данные за ППИ, при этом у 17 пациентов диагноз можно было выставить исходя из наличия большого критерия (свищ) и у 31 — по малым критериям. В 7 случаях получен результат «неубедительно». Оценку эффективности проводили по двум вариантам: «неубедительно = нет инфекции», «неубедительно = инфекция». Применение диагностического алгоритма WAIOT

Таблица 2

#### Сравнительная характеристика пациентов по группам

Показатель	Инфекция (n = 56)	Нет инфекции (n = 71)	p
Возраст, лет средний 95% ДИ	59,3 35–81	63,1 37,2–80,4	0,051
Пол, n (%)			
мужской	30 (53,6)	17 (23,9)	0,0012
женский	26 (46,4)	54 (76,1)	0,0012
Сустав, n (%)			
тазобедренный	36 (64,3)	48 (67,6)	0,8386
коленный	20 (35,7)	23 (32,4)	0,8386
Функционирующий свищ, n (%)	16 (28,6)	1 (1,4)	<0,001
Предоперационный лабораторный тест, n (%)			
СОЭ >30 мм	37 (66,1)	2 (2,8)	<0,0001
СРБ >10 мг/л	38 (67,9)	4 (5,6)	<0,0001
Цитоз <1500 кл/мл	9 (16,1)	55 (77,5)	<0,0001
Цитоз >2000 кл/мл	43 (76,8)	11 (15,5)	<0,001
Цитоз >3000 кл/мл	41 (73,2)	5 (7,0)	<0,0001
Нейтрофилы >70%	39 (69,6)	3 (4,2)	<0,0001
Выделен микроорганизм из аспирата, n (%)			
тазобедренный	40/56 (71,4)	2/71 (2,8)	<0,0001
коленный	23/36 (63,8)	1/48 (2,1)	<0,0001
коленный	17/20 (85,0)	1/23 (4,3)	<0,0001

исключило на дооперационном этапе инфекцию в 79 случаях, позволило диагностировать ППИ в 48 случаях, из них 37 случая соответствовали ярко выраженной инфекции и 11 — инфекции со слабыми проявлениями. Согласно критериям диагностического алгоритма EBJIS, инфекцию диагностировали в 60 случаях, ее отсутствие — в 67 клинических случаях. Результаты расчета показателей диагностической значимости сравниваемых алгоритмов представлены в таблице 3.

Далее в отдельную группу были выделены 23 клинических случая с ложными результатами хотя бы по одному из алгоритмов, из них 11 случаев были с ложноположительным результатом и 12 с ложноотрицательным (табл. 4).

### Обсуждение

Во всем мире продолжается поиск новых методов и процедур для выявления ППИ [17, 18, 19, 20, 21, 22]. Однако наибольшая диагностическая точность достигается путем комбинации клинико-лабораторных критериев, что подтверждает наше исследование. Анализ научных публикаций в системе eLIBRARY показал, что данное исследование — первое в России, в котором выполнена прямая сравнительная оценка эффективности ведущих диагностических алгоритмов ППИ. Кроме того, очевидна зависимость диагностической точности алгоритмов от качества выполнения ис-

следования по каждому критерию [23, 24, 25]. Так, диагностическая ценность исследования аспирата напрямую зависит от качества проведения пункции сустава. Как правило, пункция коленного сустава не представляет сложности, чего нельзя сказать о тазобедренном суставе. По данным различных авторов, чувствительность и специфичность бактериологического исследования аспирата тазобедренного сустава составляет 59–79% и 91–96% [8, 26, 27, 28, 29], что сопоставимо с нашими результатами — 64% и 98% соответственно. Показатели цитоза и доли полиморфноядерных клеток в аспирате сустава также зависят от методов подсчета, длительности транспортировки, предотвращения образования сгустков в материале. Требуется строгое соблюдение правил доставки материала, его обработки и исследования для получения достоверных результатов.

В-третьих, достоверность диагностических критериев ППИ зависит от сопутствующей патологии. Согласно плану исследования, пациенты с подагрой, ревматоидным артритом не включались в исследование. Данные о сопутствующей патологии вносились в медицинскую карту на основании представленной медицинской документации, дополнительное обследование перед ревизионным эндопротезированием не проводилось. В связи с этим мы не исключаем вероятность участия в исследовании пациентов с невыявленными подагрой или ревматоидным артритом.

Таблица 3

Сравнительная таблица диагностической значимости алгоритмов

Показатели	ICM 2018 (неубедительно = инфекция)	ICM 2018 (неубедительно = нет инфекции)	WAIOT	EBJIS 2018
ДП	50	45	45	49
ДО	66	68	68	60
ЛП	5	3	3	11
ЛО	6	11	11	7
Чувствительность, % (ДИ)	89,3 (0,84–0,95)	80,4 (0,73–0,87)	80,4 (0,73–0,87)	87,5 (0,82–0,93)
Специфичность, % (ДИ)	93,0 (0,89–0,97)	95,8 (0,92–0,99)	95,8 (0,92–0,99)	84,5 (0,78–0,91)
Общая точность, % (ДИ)	91,3 (0,86–0,96)	89,0 (0,84–0,94)	89,0 (0,84–0,94)	85,8 (0,80–0,92)
PPV, % (ДИ)	91 (0,86–0,96)	94 (0,90–0,98)	94 (0,90–0,98)	82 (0,75–0,89)
NPV, % (ДИ)	92 (0,87–0,97)	86 (0,80–0,92)	86 (0,80–0,92)	90 (0,85–0,95)
LR+, %	12,7	19,0	19,0	5,6
LR-, %	0,12	0,21	0,21	0,15

ДП — достоверно положительный; ДО — достоверно отрицательный; ЛП — ложноположительный; ЛО — ложноотрицательный; PPV — прогностическая ценность положительного результата; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата; LR+ — отношение правдоподобия для положительного результата; LR- — отношение правдоподобия для отрицательного результата.

Таблица 4

Сложные диагностические случаи

Номер клин. случая	Критерии						Диагностические алгоритмы				Рост из биоптатов (кол-во образцов из 6)	Рост из соникационной жидкости (кол-во компонентов)
	Свищ, видимое нагноение	СОЭ	СРБ	Цитоз	PMN, %	Бак. исследование аспирата сустава	ICM 2018	WAIOT	ЕВJIS 2018			
<b>Клинические случаи с ложноотрицательным результатом</b>												
ЛО 1	-	18	6	800	72	-	-	-	-	+	CoNS (3)	CoNS (4)
ЛО 2	-	7	4	220	0	-	-	-	-	-	CoNS (2)	CoNS (3)
ЛО 3	-	27	15	2200	82	-	неубедительно	-	-	+	CoNS (1)	CoNS (3)
ЛО 4	-	25	2	1800	55	-	-	-	-	-	Отриц	CoNS (4)
ЛО 5	+	27	11	1200	36	-	-	+	-	+	CoNS (2)	CoNS
ЛО 6	-	25	2	44	0	-	-	-	-	-	Отриц(2)	CoNS (2)
ЛО 7	-	11	5	24000	97	-	неубедительно	-	-	+	Отриц (6)	CoNS (2)
ЛО 8	-	51	34	44	0	-	неубедительно	-	-	-	<i>E. faecium</i> (4)	<i>E. faecium</i> (4)
ЛО 9	-	81	34	44	0	-	неубедительно	-	-	-	CoNS (2)	CoNS (4)
ЛО 10	-	9	13	264	0	-	неубедительно	-	-	-	<i>E. faecium</i> (6)	<i>E. faecium</i> (4)
ЛО 11	-	16	4	88	0	-	-	-	-	-	CoNS (2)	CoNS (1)
ЛО 12	-	2	29	2200	51	-	неубедительно	+	+	+	Отриц	<i>Burkholderia (P.) cecacia</i> (1)
<b>Клинические случаи с ложноположительным результатом</b>												
ЛП 1	-	3	1	5800	47	-	неубедительно	-	-	+	-	-
ЛП 2	-	17	2	3000	70	-	-	-	-	+	-	-
ЛП 3	-	19	26	23000	90	Коринеформные бактерии	+	+	+	+	-	-
ЛП 4	-	18	8	5200	40	-	неубедительно	-	-	+	-	-
ЛП 5	-	31	7	2400	47	-	-	-	-	+	-	-
ЛП 6	+	11	2	5200	73	-	-	+	+	+	-	-
ЛП 7	-	18	5	2200	62	-	-	-	-	+	-	-
ЛП 8	-	14	1	2400	8	-	-	-	-	+	-	-
ЛП 9	-	3	1	2400	62	-	-	-	-	+	-	-
ЛП 10	-	9	5	4400	71	<i>S. epidermidis</i>	+	+	+	+	-	-
ЛП 11	-	18	1	2400	51	-	-	-	-	+	-	-

PMN — процентное содержание полиморфоядерных клеток в аспирате сустава; CoNS — коагулазонегативный стафилококк; ЛП — ложноположительный; ЛО — ложно-отрицательный.



Наибольшее количество ложноотрицательных результатов было установлено при использовании алгоритма WAIOT. В 9 из 11 случаев возбудителем инфекции был коагулазонегативный стафилококк, который является слабовирулентным возбудителем с выраженной способностью к формированию микробных биопленок [7, 8, 9, 10, 30]. Трудность диагностики заключается в характерном субклиническом течении ППИ, обусловленной слабовирулентным возбудителем [8, 10, 30]. В нашем исследовании в диагностический алгоритм WAIOT включено по три критерия включения и исключения. По-видимому, можно увеличить диагностическую ценность данного алгоритма за счет включения дополнительных критериев без изменения структуры алгоритма [15] или изменив интерпретацию суммы баллов ниже нуля на вариант «биопленочная форма ППИ» вместо «нет инфекции», как было принято нами, однако это требует дальнейшего анализа. Кроме того, возможно рассмотреть модификацию алгоритма WAIOT за счет включения в него «больших» критериев, например, «наличие свищевого хода, сообщающегося с полостью сустава». Надо отметить, что хороший отток патологического отделяемого через фистулу в ряде случаев не позволяет получить аспират из сустава, а при его наличии, как правило, снижает достоверность показателей цитоза и уровня лейкоцитарных ферментов (эстеразы и альфа-дефензина). В связи с данным фактором в инструкции по применению тест-системы для определения альфа-дефензина не рекомендуют применять данную методику у пациентов со свищевыми ходами в связи с риском получения ложноотрицательного результата.

Наибольшее количество ложноположительных результатов было получено при использовании алгоритма EBJIS 2018, согласно которому цитоз аспирата более 2000 кл/мкл и/или доля нейтрофилов более 70% является подтверждением ППИ, чем и обусловлено большее количество ложноположительных результатов в сравнении с другими алгоритмами. Увеличение в нашем исследовании порогового значения цитоза до 3000 кл/мкл повысило показатели специфичности/общей точности с 84,5/85,8% до 93,0/90,6% соответственно при неизменном результате чувствительности — 87,5%.

В связи с тем, что проведенное исследование ретроспективное, оценку диагностической значимости алгоритма ISM 2018 провели в двух вариантах: «неубедительно = инфекция» и «неубедительно = нет инфекции». Наибольшую общую точность продемонстрировал вариант «неубедительно = инфекция». В клинической практике получение результата «неубедительно» требует проведения дополнительных либо повторных исследований, что позволит увеличить диагностическую ценность алгоритма.

Несмотря на высокие показатели диагностической значимости всех используемых алгоритмов, «серой зоной» остаются клинические случаи, когда интерпретация результатов дооперационного обследования пациентов не позволяет однозначно подтвердить или исключить наличие инфекции. Как правило, это пациенты с повышением уровня СРБ и/или СОЭ в крови, что является неспецифическими признаками любого воспалительного процесса, и с отсутствием выраженного цитоза и роста микроорганизмов в аспирате. В большинстве случаев ложноотрицательных результатов из интраоперационных материалов были выделены коагулазо-негативные стафилококки, фактором патогенности которых является способность к формированию микробных биопленок [7], что во многом объясняет отсутствие выраженных признаков инфекции в суставной жидкости. По нашему мнению, в клинической практике в случае получения неубедительных результатов до операции такого пациента необходимо рассматривать как «условно инфицированного» и планировать интраоперационную экспресс-диагностику с применением гистологического исследования замороженных срезов, повторного теста на лейкоцитарную эстеразу или альфа-дефензин, помимо взятия тканевых биоптатов и удаленных конструкций для микробиологического исследования. Кроме того, представляется рациональным при невозможности выполнения во время операции экспресс-диагностики назначение эмпирической антибактериальной терапии препаратами широкого спектра (с обязательной активностью в отношении метициллин-резистентных стафилококков) до получения окончательных результатов бактериального исследования взятых интраоперационно тканей и конструкций.

#### *Ограничения исследования*

Во-первых, в виду отсутствия данных гистологического исследования тканей из области оперированного сустава принятым нами эталонным критерием был результат бактериологического исследования интраоперационно полученных образцов тканей и удаленных конструкций. Как известно, два положительных посева с идентичным штаммом одного вида возбудителя является подтверждением ППИ во всех используемых алгоритмах [14, 15, 16], что и дало нам право использовать его как «золотой стандарт». Однако, как и другие диагностические критерии, любое бактериологическое исследование, культивирование интраоперационных биоптатов, эксплантационного эндопротеза также имеет свои ограничения [21] и не во всех случаях инфекции может давать положительный результат. Так, согласно установленному нами эталонному критерию, три клини-

ческих случая (ЛПЗ, ЛП6, ЛП10) из-за отсутствия роста микроорганизмов с эксплантированных эндопротезов и шести биоптатов были отнесены к ложноположительным результатам, несмотря на наличие свища, сообщающегося с полостью сустава (ЛП6), высоких показателей цитоза и нейтрофилии аспириата, а также роста условно-патогенных возбудителей в дооперационном аспириате (ЛПЗ, ЛП10). Отсюда вытекает второе ограничение, характерное для ретроспективных исследований. Поперечный характер исследования затрудняет определение влияния отдельных факторов на конечный результат, однако может послужить отправной точкой для дальнейших исследований.

### Заключение

Все включенные в исследование диагностические алгоритмы характеризуются высокими показателями диагностической значимости для выявления ППИ коленного или тазобедренного сустава без существенных различий. Алгоритм ICM 2018 в варианте «неубедительно = инфекция» продемонстрировал более высокий показатель общей точности — 91,3%, диагностическая чувствительность и специфичность составили 89,3% и 93,0% соответственно. Лучшую специфичность показали алгоритмы WAIOT и ICM (неубедительно = нет инфекции) — 95,8% при чувствительности и общей точности 80,4% и 89,0% соответственно. Чувствительность и специфичность алгоритма EBJIS составила 87,5% и 84,5% соответственно, общая точность — 85,8%. Наибольшие сложности вызывает диагностика ППИ с субклиническим течением, обусловленной слабовирулентными возбудителями. Таким образом, диагностика ППИ требует комплексного подхода с использованием различных клинико-лабораторных показателей. По-видимому, не играет принципиальной роли выбор того или иного диагностического алгоритма, однако представляется важным в каждом ЛПУ, оказывающем медицинскую помощь пациентам с установленными эндопротезами, разработать локальные протоколы по диагностике и тактике ведения пациентов с подозрением на инфекцию протезированного сустава или с её наличием.

### Литература [References]

1. Prokopetz J.Z., Losina E., Bliss R.L., Wright J., Baron J.A., Katz J.N. Risk factors for revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012;13:251. doi: 10.1186/1471-2474-13-251.
2. Perka C., Haas N. [Periprosthetic infection]. *Chirurg.* 2011;82(3):218-226. (In German). doi: 10.1007/s00104-010-2014-3.
3. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Черный А.Ж., Муравьева Ю.В., Гончаров М.Ю. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007-2012 годы. *Травматология и ортопедия России.* 2013;(3):167-190. doi: 10.21823/2311-2905-2013--3-167-190.
4. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Черный А.Ж., Муравьева Ю.В., Гончаров М.Ю. [Data of hip arthroplasty registry of Vreden Institute for the period 2007–2012 years]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2013;(3):167-190. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2013--3-167-190.
4. Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Алексеев С.С., Сорокина Г.Л., Иваненко Л.Р., Ерохин Н.Е. и др. Важность выполнения алгоритма диагностики поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(4):75-87. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-75-87.
4. Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Alekseev S.S., Sorokina G.L., Ivanenko L.R., Erokhin N.E. et al. [Importance of the Algorithm for Diagnosis of Late Deep Periprosthetic Hip Infection]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2019;25(4):75-87. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-75-87.
5. Gallo J., Kamínek M. Preoperative diagnosis of prosthetic joint infection. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2011;78(6):510-518. (In Czech).
6. 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.
6. Winkler T., Trampuz A., Renz N., Perka C., Bozhkova S.A. [Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2016;(1):33-45. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
7. Божкова С.А., Краснова М.В., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В. Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* – ведущих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции. *КМАХ.* 2014;16(2):149-156.
7. Bozhkova S.A., Krasnova M.V., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V. Biofilm Formation by Clinical Isolates of *S. aureus* and *S. epidermidis* in Prosthetic Joint Infection. *CMAC.* 2014;16(2):149-156.
8. Romanò C.L., Romanò D., Morelli I., Drago L. The Concept of Biofilm-Related Implant Malfunction and «Low-Grade Infection». *Adv Exp Med Biol.* 2017;971:1-13. doi: 10.1007/5584\_2016\_158.
9. Portillo M.E., Salvadó M., Alier A., Sorli L., Martínez S., Horcajada J.P. et al. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(11):3672-3678. doi: 10.1007/s11999-013-3200-7.
10. Moojen D.J., van Hellemond G., Vogely H.C., Burger B.J., Walenkamp G.H., Tulp N.J. et al. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2010;81(6):667-673. doi: 10.3109/17453674.2010.525201.
11. Greidanus N.V., Masri B.A., Garbuz D.S., Wilson S.D., McAlinden M.G., Xu M. et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(7):1409-1416. doi: 10.2106/JBJS.D.02602.

12. Мурылев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Рукин Я.А., Цыгин Н.А. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Врач*. 2018;29(3):17-22. doi: 10.29296/25877305-2018-03-04. Murylev V.Yu., Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Rukin Y.A., Tsygin N.A. [Periprosthetic infection during hip arthroplasty]. *Vrach [The Doctor]*. 2018;29(3):17-22. (In Russian). doi: 10.29296/25877305-2018-03-04.
13. Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: prosthetic joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:1045-1063. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.003.
14. Parvizi J., Tan T.L., Goswami K., Higuera C., Della Valle C. et al The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018;33:1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
15. Romanò C.L., Khawashki H.A., Benzakour T., Bozhkova S., Del Sel H., Hafez M. et al. World Association against Infection in Orthopedics and Trauma (W.A.I.O.T.) Study Group on Bone and Joint Infection Definitions. The W.A.I.O.T. Definition of High-Grade and Low-Grade Peri-Prosthetic Joint Infection. *J Clin Med*. 2019;8(5):650. doi: 10.3390/jcm8050650.
16. Renz N., Yermak K., Perka C., Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(9):742-750. doi: 10.2106/JBJS.17.01005.
17. Karbysheva S., Yermak K., Grigorieva L., Renz N., Perka C., Trampuz A. Synovial Fluid d-Lactate-A Novel Pathogen-Specific Biomarker for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2020;35(8):2223-2229.e2. doi: 10.1016/j.arth.2020.03.016.
18. Ntalos D., Berger-Groch J., Rohde H., Grossterlinden L.G., Both A., Luebke A. et al. Implementation of a multidisciplinary infections conference affects the treatment plan in prosthetic joint infections of the hip: a retrospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139(4):467-473. doi: 10.1007/s00402-018-3079-6.
19. Ahmad S.S., Shaker A., Saffarini M., Chen A.F., Hirschmann M.T., Kohl S. Accuracy of diagnostic tests for prosthetic joint infection: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(10):3064-3074. doi: 10.1007/s00167-016-4230-y.
20. Pérez-Prieto D., Portillo M.E., Puig-Verdié L., Alier A., Martínez S., Sorlí L. et al. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop*. 2017;41(7):1315-1319. doi: 10.1007/s00264-017-3430-5.
21. Gómez-García F., Espinoza-Mendoza R.L. [Whats new for the diagnosis of periprosthetic infections after the Philadelphia consensus?]. *Acta Ortop Mex*. 2019;33(2):127-135. (In Spanish).
22. Pannu T.S., Villa J.M., Riesgo A.M., Patel P.D., Barsoum W.K., Higuera-Rueda C.A. Serum D-Dimer in the Diagnosis of Periprosthetic Knee Infection: Where Are We Today? *J Knee Surg*. 2020;33(2):106-110. doi: 10.1055/s-0039-1698467.
23. Müller M., Morawietz L., Hasart O., Strube P., Perka C., Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*. 2008;3:31. doi: 10.1186/1749-799X-3-31.
24. Carli A.V., Abdelbary H., Ahmadzai N., Cheng W., Shea B., Hutton B. et al. Diagnostic Accuracy of Serum, Synovial, and Tissue Testing for Chronic Periprosthetic Joint Infection After Hip and Knee Replacements: A Systematic Review. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(7):635-649. doi: 10.2106/JBJS.18.00632.
25. Lee Y.S., Koo K.H., Kim H.J., Tian S., Kim T.Y., Maltenfort M.G. et al. Synovial Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(24):2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
26. Schinsky M.F., Della Valle C.J., Sporer S.M., Paprosky W.G. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(9):1869-1875. doi: 10.2106/JBJS.G.01255.
27. 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.
28. Rodriguez-Merchan Carlos E. Preoperative Aspiration Culture (PAC) for the Diagnosis of Infection in a Prosthetic Knee Joint. *Arch Bone Joint Surg*. 2018;6(5):342-345.
29. Qu X., Zhai Z., Wu C., Jin F., Li H., Wang L. et al. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11):3830-3834. doi: 10.1128/JCM.01467-13.
30. Mooney J.A., Pridgen E.M., Manasherob R., Suh G., Blackwell H.E., Barron A.E. et al. Periprosthetic bacterial biofilm and quorum sensing. *J Orthop Res*. 2018;36(9):2331-2339. doi: 10.1002/jor.24019.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казанцев Дмитрий Игоревич — врач травматолог-ортопед, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. dmitry.kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5498-3861>

Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук, руководитель научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, заведующий отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. clinpharm-rniito@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

#### AUTHORS' INFORMATION:

Dmitry I. Kazantsev — Orthopedic Surgeon, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Barnaul, Russia. dmitry.kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5498-3861>

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Wound Infection Prevention and Treatment, Chief of the Clinical Pharmacology Department, Professor of the Traumatology and Orthopedics Chair, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia. clinpharm-rniito@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>



*Золовкина Анна Геннадьевна* — канд. мед. наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. 297501@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2923-6511>

*Пелеганчук Владимир Алексеевич* — д-р мед. наук, главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Барнаул Россия. 297501@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2386-4421>

*Батрак Юрий Михайлович* — канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Барнаул, Россия. 297501@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0489-1480>

*Anna G. Zolovkina* — Cand. Sci. (Med.), Chief of the Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty. Barnaul, Russia. 297501@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2923-6511>

*Vladimir A. Peleganchuk* — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty. Barnaul, Russia. 297501@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2386-4421>

*Yuriy M. Batrak* — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician (Medicine). Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty. Barnaul, Russia. 297501@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0489-1480>

#### **Заявленный вклад авторов:**

*Казанцев Д.И.* — разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и подготовка базы данных, проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста, редактирование.

*Божкова С.А.* — разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование.

*Золовкина А.Г.* — сбор материала и подготовка базы данных, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка полученных данных, подготовка текста, редактирование.

*Пелеганчук В.А.* — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование.

*Батрак Ю.М.* — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных, 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.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**