

Борисова Л.В., Пчелова Н.Н., Дидиченко С.Н.,
Преображенская Е.В., Любимов Е.А.

УДК 617.581-089:616.9-06
DOI 10.25694/URMJ.2018.10.29

Диагностически значимые отличия асептической и септической нестабильности компонентов эндопротеза при артропластике крупных суставов

ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары

Borisova L.V., Pchelova N.N., Didichenko S.N., Preobrazhenskaya E.V., Lyubimov E.A.

Diagnostically significant differences septic and aseptic instability of endoprosthesis components during arthroplasty of large joints

Резюме

Цель работы - анализ результатов лабораторных, микробиологических и инструментальных исследований для поиска скрининг-критериев отличия асептической и септической нестабильности компонентов эндопротеза после артропластики коленных и тазобедренных суставов. Материалами послужили 146 случаев ревизионной артропластики коленных и тазобедренных суставов, выполненной в условиях Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Чебоксары) за 3-летний период, из них случаев асептической нестабильности - 69, септической нестабильности - 77. Методами лабораторной диагностики проводилась оценка содержания в крови лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), пресепсина, прокальцитонина, Д-димера, интерлейкина-6. С помощью ультразвукового (УЗ) исследования перипротезной зоны определяли наличие жидкости, грануляционной ткани в полости сустава, измененных лимфатических узлов. До операции в синовиальной жидкости определяли уровень цитоза и клеточный состав; интраоперационно исследовались тканевые биоптаты, удаленные компоненты имплантов (после УЗ обработки) с посевом на микрофлору. Из интраоперационных тканевых биоптатов делали мазки-отпечатки на стекле, с окрашиванием по Граму, оценивая количество лейкоцитов и нейтрофилов в поле зрения. Результаты. Определение показателей СОЭ, пресепсина и интерлейкина-6, уровень которых выходит за пределы общепризнанных нормальных значений при наличии инфекции, может быть рекомендовано в качестве скрининг-теста при диагностике инфекционной природы нестабильности компонентов эндопротеза крупных суставов. Вторым этапом дифференциальной диагностики септической и асептической нестабильности может служить выявление лимфоаденопатии. Третьим (заключительным) этапом определения инфекционной природы нестабильности является инвазивная методика с определением уровня цитоза с подсчетом нейтрофилов в синовиальной жидкости.

Ключевые слова: септическая нестабильность, асептическая нестабильность, артропластика, СОЭ, пресепсин, интерлейкин-6

Summary

The purpose of the work is to analyze the results of laboratory, microbiological and instrumental studies to search for screening criteria for the difference between aseptic and septic instability of endoprosthesis components after knee and hip joint arthroplasty. The materials contained 146 cases of revision arthroplasty of the knee and hip joints, performed under the conditions of Federal State Budgetary Institution Federal Center of Traumatology, Orthopedics and endoprosthesis replacement of Ministry of Health of the Russian Federation (Cheboksary) for a 3-year period, including cases of aseptic instability - 69, septic instability-77. By methods for laboratory diagnosis were used to evaluate the blood levels of leukocytes, stab neutrophils, ESR, C-reactive protein (CRP), presepsin, procalcitonin, D-dimer, interleukin-6. Using ultrasound (ultrasonic) examination of the periprosthetic zone, the presence of fluid, granulation tissue in the joint cavity, altered lymph nodes was determined. Before the operation, the level of cytositis and cellular composition were determined in the synovial fluid; tissue bioplates, removed components of implants (after ULTRASONIC treatment) with sowing on the microflora were studied intraoperatively. Intraoperative tissue biopsies were

used to make smears-prints on the glass, with gram staining, estimating the number of leukocytes and neutrophils in the field of vision. Results. Determination of indicators of ESR, presepsin and interleukin-6, the level of which goes beyond the generally recognized normal values in the presence of infection, can be recommended as a screening test in the diagnosis of the infectious nature of instability of the components of the endoprosthesis of large joints. The second stage of differential diagnosis of septic and aseptic instability can be the detection of lymphadenopathy. The third (final) stage of determining the infectious nature of instability is an invasive technique to determine the level of cytosis with the calculation of neutrophils in the synovial fluid.

Keywords: septic instability, aseptic instability, arthroplasty, ESR, presepsin, interleukin-6

Введение

В настоящее время наиболее эффективным и прогрессивным методом лечения артрозов 3 стадии, кардинально улучшающим качество жизни пациентов, является артропластика. Рост операций по первичной замене сустава неизбежно ведет к увеличению числа ревизионных оперативных вмешательств по различным причинам. По данным американских авторов, процент ревизий в США достигает 10–15% от общего числа эндопротезирований [1]. В 75% случаев повторное оперативное вмешательство проводится вследствие возникновения асептического расшатывания (нестабильности) компонентов имплантов [2]. Другая, не менее важная, причина расшатывания компонентов эндопротеза – септическая нестабильность. По данным зарубежных и российских исследований, её частота составляет от 0,3 до 6% [3,4,5]. Поиск первостепенной причины нестабильности эндопротеза (септическая или асептическая) играет важную роль в определении тактики ревизионного вмешательства. На амбулаторном этапе большое значение для дифференциальной диагностики причин нестабильности компонентов эндопротеза имеют неинвазивные методы исследования. По данным зарубежных исследований, в частности, Guide Line AAOS 2010г., лабораторными критериями септической нестабильности считается сочетание показателей СОЭ и СРБ. При сроках более 6 недель после операции пороговые значения для СОЭ – 22,5 мм/ч (при этом показатель имеет чувствительность 93%, специфичность 83%); для СРБ это значение соответствует 13,5 мг/л (чувствительность и специфичность составляют, соответственно, 91% и 86%) [6]. Для диагностики септических состояний имеет значение уровень прокальцитонина. В работах по дифференциальной диагностике септического и асептического артрита у не протезированных пациентов выявлена наибольшая его специфичность (98%), начиная от уровня 0,3 нг/мл и выше (при этом чувствительность теста составила всего 33%) [7]. В иммунологических тестах крови, по данным мета-анализа E. Verbari с соавторами (2010), высокой чувствительностью и специфичностью при септической нестабильности обладает интерлейкин-6 (при уровне ≥ 10 пг/мл чувствительность составляет 97%, специфичность 91%) [8]. В сомнительных случаях на помощь приходят инвазивные методы исследования в виде определения уровня цитоза в синовиальной жидкости (с подсчетом процента нейтрофилов) и данные микробиологического посева. Уровни лейкоцитов >2000 в мкл и $>70\%$ нейтрофильных гранулоцитов в синовиальной жидкости имеют чувствительность 93-96% и специфичность 97-98%. [9]

Результаты микробиологического посева, полученные при чрескожной биопсии костно-эндопротезного пространства, могут достигать 100% специфичности при 88% чувствительности [10]. Однако, исследование синовиальной жидкости и костного биоптата практикуют не все лаборатории, что ограничивает широкое использование данных методов исследования. Также надо соотносить риск и пользу инвазивных методов исследования при подозрении на инфекцию протезированного сустава.

Цель исследования: Провести анализ результатов лабораторных, микробиологических и инструментальных исследований для поиска скрининг-критериев отличия асептической и септической нестабильности компонентов эндопротеза при эндопротезировании коленных и тазобедренных суставов на базе ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), далее - Центр.

Материалы и методы

В условиях Центра был проведен сплошной анализ случаев нестабильности компонентов эндопротезов после первичного эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава ($n=146$), при которых в условиях Центра была выполнена ревизионная артропластика (в течение 3-летнего периода).

Проводилась оценка лабораторных показателей в случаях асептической и септической нестабильности компонентов эндопротеза при поступлении пациентов в стационар. В общеклинических исследованиях оценивался уровень лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ; в биохимических – уровень С-реактивного белка (СРБ), пресепсина, прокальцитонина и Д-димера; в иммунологических тестах – интерлейкина-6.

В предоперационном периоде проводилось УЗ исследование перипротезной зоны на ультразвуковых сканерах Accuvix-V10, Acuson 512 и Siemens G 60 мультислотными датчиками (линейными – 5–17 МГц, и конвексными – 2–7 МГц), в режимах дуплексного сканирования (УДС) на предмет наличия жидкости, грануляционной ткани в полости сустава, а также наличия измененных лимфатических узлов [11].

До поступления в стационар 3-х-кратно проводилось микробиологическое исследование синовиальной жидкости с определением уровня цитоза и клеточного состава. При оперативном вмешательстве материалом для исследования являлись тканевые биоптаты из 4-6 различных точек, аспират из полости сустава, удаленные компоненты имплантов с УЗ обработкой и последующим

Таблица 1. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели при септической и асептической нестабильности компонентов эндопротеза у пациентов после первичной артропластики коленных и тазобедренных суставов

Показатели		Норма	Септическая нестабильность (n=77)	Асептическая нестабильность (n=69)
ОАК	Le (г/л)	4-9	9,3±0,5*	6,5±0,2
	П/я нейтрофилы (в п/тр)	1-6	1,8±0,2*	1,2±0,1
	Нейтрофилы (%)	47-72	67,1±1,5*	59,8±0,9
	Лимфоциты (%)	19-37	21,8±1,8*	29,3±0,9
	Моноциты (%)	3-8	8,1±0,3	8,2±0,3
Б/х	СОЭ (мм/ч)	<20	59,4±3,2*	13,4±1,1
	СРБ (мг/л)	<5	67,7±7,5*	8,7±2,5
	Пресепсин (нг/мл)	60-351	415,7±43,9*	212,3±11,1
	Прокальцитонин (нг/мл)	<0,05	0,3±0,1*	0,07±0,0
	Д- димер (нг/мл)	0-500	2167,9±183,2*	866,7±102,4
Синов. жидкость	Интерлейкин- 6 (нг/мл)	0-10	28,8±6,8*	4,0±0,3
	Цитоз (кл/мкл)	≤2000	24474,9±3634,8*	238,2±34,0
	Нейтрофилы (%)	<70	88,2±1,9*	30,9±7,6
	УЗИ сустава			
УЗИ сустава	V жидкости (мл)	-	1,7±0,1*	1,3±0,3
	Грануляц. ткань (см3)	-	1,9±0,2*	1,1±0,0
	Лимфоаденопатия	Нет	40,0% (n=30)*	2,9% (n=2)
Микроскопия мазка отпечатка	Лимфоциты (в п/тр)		26,4±5,1*	4,3±0,6
	Нейтрофилы (в п/тр)		22,3±2,7*	4,2±1,1

* $p \leq 0,05$

микробиологическим посевом. Предварительный ответ для отрицательных посевов получали через 7 дней, окончательный – через 14 суток. Из части тканевых биоптатов, взятых интраоперационно, делали мазки-отпечатки на стекле, с окрашиванием по Граму. Оценивали количество лейкоцитов и нейтрофилов в поле зрения. Наличие нестабильности компонентов эндопротезов подтверждалось рентгенологическими данными резорбции вертлужного, бедренного или тибиального компонентов с оценкой плотности костной ткани в 7 зонах Груэна.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета анализа данных программного комплекса «Microsoft EXCEL 2010». Характер вариабельности данных подчинялся законам нормального распределения, что позволило отражать результаты в виде средней арифметической (M) и средней ошибки среднего значения (m). Для оценки достоверности различий средних значений в группах использовали t-критерий Стьюдента, разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общее число наблюдений составило 146 случаев, из них асептическая нестабильность - 69, септическая нестабильность - 77 случаев. Средний возраст пациентов в двух группах исследования коррелировал между собой, составляя $60,6 \pm 1,2$ и $60,3 \pm 1,3$ года соответственно. Группы пациентов не отличались по половому составу и соотношению операций на коленном и тазобедренном суставах (1:1 соответственно). Клиническими проявлениями асептической нестабильности были боль или дискомфорт в области сустава, «щелчки» в суставе, бессимптомное наличие рентгенологических признаков нестабильности компонентов эндопротеза. Септическая нестабильность протекала как с явной клинической картиной воспаления с наличием сви-

щцевого хода, образовавшегося самостоятельно или в результате дренирования протезированного сустава по месту жительства (n=19), гиперемией и отеком тканей вокруг протеза, так и с клиникой боли без явных признаков воспаления в области протезированного сустава. Срок нестабильности при асептической нестабильности составил $67,1 \pm 4,9$ месяца (максимальный - 199 месяцев; минимальный - 5 месяцев, связан с травматизацией). Пациенты с септическим процессом по сроку его возникновения значительно отличались от «асептической» группы, - их средний показатель нестабильности составил $17,3 \pm 3,0$ месяца ($p \leq 0,05$).

При исследовании общеклинических показателей крови пациентов с асептической нестабильностью (АН) уровень лейкоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и СОЭ находился в пределах нормальных значений. Уровень моноцитов незначительно повышался в обеих группах исследования и составлял 8,1% и 8,2% соответственно. Средние показатели лейкоцитов и СОЭ при септической нестабильности (СН) выходили за пределы референсных значений (9,3 г/л и 59,4 мм/ч соответственно), оставаясь в пределах нормальных значений при АН (6,5 г/л и 13,4 мм/ч соответственно). Анализ показателей общего анализа крови выявил наиболее значимый диагностический критерий отличия септической и асептической нестабильности, - СОЭ. Этот показатель повышается при СН до 3х норм, оставаясь в пределах нормальных значений при АН (Таблица 1).

Из биохимических показателей обращают на себя внимание значения СРБ. Уровень СРБ в обеих группах исследования выходит за пределы границ нормы. При СН показатель повышается в 13,5 раза (составляя $67,7 \pm 7,5$ мг/л); при АН, достигая максимальных значений 11,2 мг/л, находится в допустимом интервале значений ($8,7 \pm 2,5$ мг/л), по Greidanus N., 2007.

Концентрация прокальцитонина повышается как в группе СН, так и в группе АН ($0,3 \pm 0,1$ и $0,07 \pm 0,0$ соответственно); полученное значение показателя при СН соответствует данным Bottner F. (2007) Содержание пресепсина при АН не выходит за пределы референсных значений ($212,3 \pm 11,1$ нг/мл), в отличие от СН, при которой отмечается повышение до $415,7 \pm 43,9$ нг/мл.

Уровень интерлейкина-6 можно отнести к специфичным в отношении инфекции методам диагностики, поскольку при АН показатель не выходит за пределы нормальных значений ($4,0 \pm 0,3$), а при СН превышение составляет более 2,5 норм ($28,8 \pm 6,8$).

В последнее время в диагностике СН стали использовать уровень Д-димера, однако, по нашим данным, средние значения показателя выходят за пределы референсных значений как при СН, так и при АСН. При АН показатель Д-димера не превышает двух норм ($866,7 \pm 102,4$), при СН - превышает 4,3 нормы ($2167,9 \pm 183,2$).

УЗ исследование парапротезной зоны может нести дополнительную информацию в плане неинвазивных методов диагностики СН и АН компонентов эндопротезов. Средние значения объема внутрисуставной жидкости и объема грануляционной ткани в полости сустава при АН были достоверно ниже, чем при СН ($p \leq 0,05$). Наличие лимфоаденопатии у пациентов с СН выявлено в 40% случаев (у 30 из 77 пациентов), при АН - в 2,9 % случаев (у 2 из 69 пациентов).

Одним из инвазивных методов диагностики нестабильности является исследование уровня цитоза синовиальной жидкости, который показал высокую чувствительность и специфичность диагностики СН и АН. При СН отмечен высокий цитоз с нейтрофильным сдвигом, в то время как при АН и цитоз, и уровень нейтрофилов не выходили за пределы нормальных значений.

Микроскопическое исследование отпечатков тканей выявило повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов при СН, причем этот показатель при АН был значительно ниже ($p \leq 0,05$).

Анализ посевов интраоперационных тканей, мазка из раны и удаленных металлоконструкций при АН показал 100% отрицательный результат. При этом в пунктатах по месту жительства в 4-х случаях выявлен положительный рост микроорганизмов, который в последующем не подтвердился результатами исследований в лаборатории Центра. При СН в 20% случаев рост микрофлоры отсутствовал, лишь в 80% случаях инфекция подтверждалась ростом микрофлоры.

Выводы

1. К основным неинвазивным критериям диагностики септической и асептической нестабильности, по нашему мнению, можно отнести показатели СОЭ, пресепсина и интерлейкина-6, уровень которых выходит за пределы общепризнанных нормальных значений при наличии инфекции. Данная тройка показателей может быть рекомендована в качестве скрининг-теста при диагностике инфекционной природы нестабильности компонентов эндопротеза крупных суставов.

2. Выявленные при УЗ исследовании суставов статистически достоверные отличия в объеме внутрисуставной жидкости и объеме грануляционной ткани при септической и асептической нестабильности не имеют официальных нормативных значений. Диагностически значимым критерием в данном случае может являться наличие лимфоаденопатии. При этом УЗ исследование сустава можно рекомендовать в качестве второго этапа дифференциальной диагностики септической и асептической нестабильности.

3. Из инвазивных методов диагностики септической и асептической нестабильности (даже при отрицательных результатах посевов) явное преимущество имеет определение уровня цитоза с подсчетом нейтрофилов в синовиальной жидкости. Данный метод может явиться третьим этапом определения инфекционной природы нестабильности. ■

Борисова Л.В. - врач клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). **Пчелова Н.Н.** - врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). **Дидиченко С.Н.** - врач-терапевт ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). **Преображенская Е.В.** - начальник научного отдела, врач-методист ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). **Любимов Е.А.** - заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). Автор, ответственный за переписку — Борисова Л.В., Тел. +7 (8352) 70-60-70, доб. 1506 E-mail: borisova-80@mail.ru

Литература:

1. Bozic K.J., Kurtz S.M., Lau E. et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States // J. Bone Joint Surg. Am. — 2009. — Vol. 91, № 1. — P.128-133.
2. Mayer-Wagner SI, Mayer W, Maegerlein S, Linke R, Jansson V, Müller PE. Use of 18F-FDG-PET in the diagnosis of endoprosthetic loosening of knee and hip implants. Arch Orthop Trauma Surg. 2010 Oct;130(10):1231-8.
3. Бажкова С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2011-3(61), с.126-136.
4. Николаев Н.С., Николаева А.В., Пчелова Н.Н. Бору-

- сова Л.В. Комплексный подход к проблеме инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов. Вестник академии наук Молдовы. Медицина. 2017;3(55):341-347.
5. Николаев Н.С., Борисова Л.В., Пчелова Н.Н., Орлова А.В., Каралин А.Н. Практические рекомендации по диагностике имплант-ассоциированной инфекции при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях. Медицинский альманах, 2016;3(43):40-5
 6. Greidanus N.V., Masri B.A., Garbus D.R., Wilson S.D., McAlinden M.G., Xu M., Duncan C.P., Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. J Bone Joint Surg Am. 2007;89:1409-1416.
 7. Bottner F., Wegner A., Winkelmann W., Beckr K., Erren M., Gotze C. Interleukin-6, proclitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacemnt. J Bone Joint Surg Am. 2007;89:94-99.
 8. Berbari E., Mabry T., Tsaras G., Spangehl M., Erwin P.J., Hassan Murad M., et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection : a systematic review and meta-analysis. J Bone Joint Surg Am. 2010;92:2102-2109.
 9. Renz N., Trampuz A. Pocet Guide to Diagnosis & Treatment of Periprosthetic joint infection. Version: 10.10.2015
 10. Corona P, Gil F, Guerra E., Soldado F., Amat C., Flores X., et al. Percutaneous interface in dry-aspiration cases of chronic periprosthetic joint infection : a technigue for preoperative isolation of the infecting organism. Int Orthop. 2012;36(6):1281-1286.
 11. Николаев Н.С., Драндров Р.Н., Галкина Т.Ю. Патент на изобретение №2496423 «Способ исследования мягких тканей параартикулярной зоны в эндопротезировании тазобедренного сустава».