

Борисова Л.В., Дидиченко С.Н., Орлова А.В., Пчелова Н.Н.

Оптимальные методы лечения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Чебоксары

Borisova L.V., Didichenko S.N., Orlova A.V., Pchelova N.N.

Optimal treatment methods of infectious complications in cases of large joint replacement arthroplasty in modern conditions

Резюме

Цель исследования: на основе анализа инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов выбрать оптимальные методы лечения в условиях Федеральных Центров высокотехнологичной медицинской помощи.

Материалы и методы. В ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары) за период с 2009 по 2014 гг. было проведено 20 761 операций по эндопротезированию крупных суставов. Частота возникновения глубоких инфекционных осложнений составила 0,3%. Средний возраст пациентов с инфекционными осложнениями составил 61,2±12,3 года, соотношение мужчин и женщин 1:2. Сплошным методом проведена оценка факторов риска развития инфекционных осложнений, изучен видовой состав выделенной микрофлоры. На основании анализа тактики оперативного вмешательства определен оптимальный метод хирургического лечения.

Результаты. Основными предрасполагающими факторами риска в развитии инфекционных осложнений явились очаги хронической инфекции, сахарный диабет, ожирение, системные воспалительные заболевания, предшествующее внутрисуставное введение лекарственных средств, гематрансфузии, неоднократные хирургические манипуляции области планируемого хирургического вмешательства, а также наличие гематом в перипротезной зоне, выявленные в послеоперационном периоде. Основной возбудитель инфекционных осложнений представлен Грамм положительными микроорганизмами, ведущая роль из которых принадлежит стафилококкам (52%). При выявлении инфекционного процесса в оперированном суставе приоритетная тактика лечения в Центре состояла в двухэтапном эндопротезировании с «длинным интервалом» (70,5%), одноэтапное ревизионное вмешательство составило 23,5%, трехэтапное ревизионное вмешательство – 6%. Двухэтапное эндопротезирование с «длинным интервалом» является эффективным методом лечения, а также экономически целесообразным. При этом необходимо учитывать длительность высвобождения антибиотика из цементного спейсера. Сокращение срока между реимплантациями достоверно снижает долю ревизий (с 9% до 4,5%, $p < 0,05$), улучшает долгосрочные результаты, повышает мотивацию пациентов к лечению.

Ключевые слова. Инфекция, осложнение, ревизия, эндопротезирование суставов

Summary

Research objective: to choose optimal treatment methods in conditions of Federal Centers of high-technology medical care based on the analysis of infectious complications in cases of large joint replacement arthroplasty.

Materials and methods. In the Federal State Publicly Funded Institution "Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Replacement Arthroplasty" in Cheboksary city in the period from 2009 to 2014 there were made 20761 large joint replacement operations. The incidence rate of deep infectious complications amounted to 0.3%. The average age of patients who had infectious complications was 61.2 ± 12.3 years old, and the male to female ratio was 1:2. Infectious complication risk factors have been evaluated using the continuous method, and the species composition of selected microflora have been studied. Based on the analysis of surgical intervention approaches the optimal method of surgical treatment has been determined.

Results. The main predisposing infectious complication risk factors were chronic infection sites, diabetes, obesity, systemic inflammatory diseases, previous intra-articular administration of medicines, blood transfusions, repeated surgical manipulations in the area of the planned surgical intervention, as well as hematomas in the periprosthetic area identified in the postoperative period. The main germ of infectious complications is represented by gram-positive organisms, and the leading role belongs to

staphylococci (52%). When identifying infection in the operated joint at the Center, such priority treatment strategies as a two-stage replacement arthroplasty with "long interval" (70.5%), single-stage revision surgery (23.5%), and three-stage revision surgery (6%) were used. Two-stage replacement arthroplasty with "long interval" is an efficient treatment, as well as it is economically feasible. It is necessary to take into account the duration of an antibiotic release from the cement spacer. Reduction of the period between reimplantations significantly reduces the proportion of re-revisions (from 9% to 4.5%, $p < 0.05$), improves long-term results and increases the treatment motivation of patients.

Keywords. Infectious, complications, revision, joint replacement arthroplasty.

Введение

Интенсивное внедрение в медицинскую практику эндопротезирования крупных суставов влечёт за собой рост послеоперационных инфекционных осложнений, составляющих, по данным российских и зарубежных авторов, при первичном протезировании от 0,5 до 3,0% [1,3,7,11,15,17]. Возможность минимизировать рост осложнений, связанных с наличием эндопротеза, заключается в комплексном подходе. Ключевыми моментами при этом являются: владение ортопеда хирургической техникой, эпидемиологическая обстановка медицинского учреждения, соблюдение правил асептики и антисептики на всех этапах хирургического лечения, наличие стандартов антибиотико-профилактики, соматический статус пациента, факторы агрессии микроорганизмов, являющихся условно-патогенной микрофлорой человека [4,9]. Так, к примеру, лечение каждого случая осложнений в США обходится в 50 000–75 000 USD [16].

Факторы риска развития инфекционных осложнений после эндопротезирования можно разделить на следующие категории: общее состояние организма пациента, факторы патогенности условно-патогенной микрофлоры, пери- и послеоперационные факторы. Так, к предрасполагающим факторам возникновения хирургических инфекций со стороны пациента относятся: возраст старше 60 лет, неоднократные хирургические манипуляции области планируемого оперативного вмешательства в анамнезе (в том числе внутрисуставные инъекции), состояние местных и системных факторов иммунной защиты организма – наличие хронических очагов инфекции, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, ожирение, белковое истощение (или нарушение питания), системные заболевания (ревматоидный артрит, СКВ и др.), онкопатология, прием иммунодепрессантов и стероидных препаратов [5, 21].

Ведущая роль среди условно-патогенных микроорганизмов принадлежит *S. epidermidis*, который занимает второе место в этиологии развития инфекционных осложнений после *S. aureus* и обусловлена следующими особенностями:

- наличием биопленко-ассоциированных молекул, когда на поверхности искусственных имплантатов быстро формируются многоуровневые микробные биопленки. Причем штаммы *S. epidermidis* по сравнению с *S. aureus*, выделенные с ортопедических конструкций, обладают более выраженной способностью к их формированию;

- наличием генов антибиотикорезистентности, (у *S. epidermidis* по сравнению с *S. aureus* более высокая резистентность к метициллину);

- наличием поверхностных белков с адгезивными

свойствами (MSCRAMM), которые отвечают за прикрепление микроба к клеткам макроорганизма [4,10].

К интраоперационным факторам риска относят продолжительность операции более 3 ч, гемотрансфузии, кровопотерю более 1000 мл, образование гематомы в зоне оперативного вмешательства, степень травматизации тканей при проведении как самого вмешательства, так и гемостаза (владение хирургической техникой) – ишемия и/или наличие некротизированных и нежизнеспособных тканей, наличие недренируемых пространств, инородных тел (эндопротез) [1].

Послеоперационные факторы могут быть связаны с отсутствием «должного» ухода за раной, обострением хронических очагов инфекции, нарушении сроков саморассасывания шовного материала из-за патологической реакции со стороны макроорганизма. Сочетание факторов риска резко повышает вероятность развития нагноения послеоперационной раны [21].

Ведущую роль в профилактике инфекционных осложнений играет адекватная антибиотикопрофилактика, которая снижает вероятность раневой инфекции с 3% до 1% и менее [13]. Основная задача антибиотикопрофилактики – создание необходимой концентрации антибиотика в тканях и поддержание последней в течение всей операции и нескольких часов и/или суток после нее для снижения числа микробов (ниже «критического» уровня) или их полное удаление. При этом слишком ранний (за 2–3 дня) или поздний прием антибиотиков от начала операции ухудшает результаты оперативного вмешательства [2].

Диагностика парапротезной инфекции представляет собой сложный процесс, особенно если ведущим симптомом является только боль и отсутствует синус сообщения с полостью сустава. При пункции сустава или, точнее, полости вокруг протеза, удается установить микробиологический диагноз лишь у 93% пациентов с инфекционными осложнениями в зоне имплантата [18].

По данным согласительной конференции под руководством J. Parvisi, 2013 г., диагноз перипротезной инфекции не вызывает сомнения при наличии двух положительных результатов микробиологического посева пунктата с идентичными микроорганизмами или наличия синуса сообщения с протезированным суставом.

К факторам, влияющим на выбор лечебной тактики, относятся срок с момента эндопротезирования до возникновения первых симптомов инфекции, общий и местный статус пациента, стабильность компонентов эндопротеза, а также идентификация и наличие резистентности выделенного возбудителя.

Тактика хирургического лечения перипротезной инфекции по данным Ttapruz A. et al., 2013 сводится к: 1) дебридменту и санации с сохранением эндопротеза; 2) одноэтапному эндопротезированию; 3) двухэтапному эндопротезированию с коротким интервалом между реимплантациями (2 недели); 4) двухэтапному протезированию с длинным интервалом между реимплантациями (6 недель); 5) трехэтапному эндопротезированию (период между реимплантациями по 3 недели). При этом длительность антибиотикотерапии составляет до 12 недель, с обязательным использованием рифампицина после установки ревизионного имплантата с целью воздействия на микробные биопленки.

К неблагоприятным вариантам лечения относится артродезирование сустава, ампутация конечности или жизнь со свищем с проведением пожизненной антибактериальной терапией [14].

Объективная оценка факторов риска и условий для развития инфекционного процесса значительно снижает уровень развития осложнений, связанных с ними. От правильной диагностики перипротезной инфекции, зависит хирургическая тактика, а соответственно и прогноз инвалидизации пациента.

Цель исследования: на основе анализа инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов выбрать оптимальные методы лечения в условиях Федеральных Центров высокотехнологичной медицинской помощи.

Материалы и методы

В ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары), далее – Центр, за период с 2009 по 2014 гг. было проведено 20 761 операций по эндопротезированию коленного и тазобедренного суставов. Частота возникновения глубоких инфекционных осложнений после первичного эндопротезирования составила 0,3%.

Длительность оперативного вмешательства у 90% пациентов составила менее 2 ч, лишь в 10% случаев данный показатель превышал 2 часа. Во всех случаях интраоперационная кровопотеря составила до 500 мл, свыше 500 мл встречались лишь единичные случаи. В половине случаев клиническим проявлением парапротезной инфекции являлось наличие свища, в трети случаев – боль, отек и гиперемия протезированного сустава, расхождение краев раны на фоне ишемии тканей выявлено у каждого пятого. При изучении глубоких инфекционных осложнений по М.В. Coventry–R.H. Fitzgerald–D.T.Tsukayama I тип составлял 24%, и II тип – 59% и III тип инфекции 18%.

Проведена оценка факторов риска развития инфекционного осложнения, изучен видовой состав выделенной микрофлоры. На основании анализа тактики оперативного вмешательства определен оптимальный метод хирургического лечения. Метод исследования – сплошной. Статистические методы обработки материала: определение среднего арифметического значения выборки (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки репрезентативности (m). Достоверность различий стати-

стических совокупностей (при нормальной форме распределения количественных признаков) оценивалась по параметрическому критерию Стьюдента (t). Результаты всех тестов считались достоверными при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка осуществлена с помощью пакета «Statistica 10,0».

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов с инфекционными осложнениями составил $61,2 \pm 12,3$ года, что соответствует основному массиву госпитализированных пациентов Центра (от 60 до 69 лет). Соотношение мужчин и женщин составляет 1:2. Вероятнее всего, имеется связь с тем, что в данном возрасте анамнез, уже, как правило, отягощён сопутствующей патологией, наблюдается снижение иммунного статуса пациентов, что необходимо учитывать при ведении данной категории больных в послеоперационном периоде. Так, основная доля пациентов (94,5 %) с анестезиологическим риском по ASA, имели тяжелые системные компенсированные заболевания, представляющим постоянную угрозу жизни.

Частота возникновения инфекции после эндопротезирования коленного по отношению к тазобедренному суставу составляет 2:1, что связано с особенностями анатомического строения коленного сустава и небольшим количеством подкожно-жировой клетчатки.

Предрасполагающими факторами риска в развитии инфекционных осложнений явились:

- наличие очагов хронической инфекции (мочеполовой системы в 61% случаев, наличие сахарного диабета в 8% случаев, инфекции верхних дыхательных путей в 49%, инфекция кожи и подкожно-жировой клетчатки в 20% случаев), что подтверждается литературными данными. Так, например, по данным AAOS наличие сахарного диабета увеличивает риск инфекционных осложнений в 2,8 раза;
- предшествующее внутрисуставное введение лекарственных средств в 45% случаев;
- наличие системных заболеваний (в том числе ревматоидного артрита) 20% случаев (по данным литературы, системные воспалительные заболевания в 2–3 раза повышают риск инфекционных осложнений);
- неоднократные хирургические манипуляции области планируемого хирургического вмешательства в анамнезе – 24%;
- ИМТ менее 17 кг/м² составил 2% случаев, ИМТ более 35 кг/м² – 24% случаев, ИМТ более 40 кг/м² – 5,8% случаев. Так, по данным AAOS, ожирение средней степени тяжести повышает риск в 6,7 раза, ожирение тяжелой степени – в 3,3 раза, дефицит массы тела – в 5–7 раз);
- гемотрансфузии проведены в 31% случаев (каждая единица гемотрансфузии повышает риск инфекционных осложнений на 9% [21]).

С 2011 года в Центре изучалась роль размера гематом после эндопротезирования тазобедренного сустава, как фактора развития инфекционного процесса, патент на изобретение №2496423 [6]. Так, исследование параартикулярной зоны позволило выявить неблагоприятные

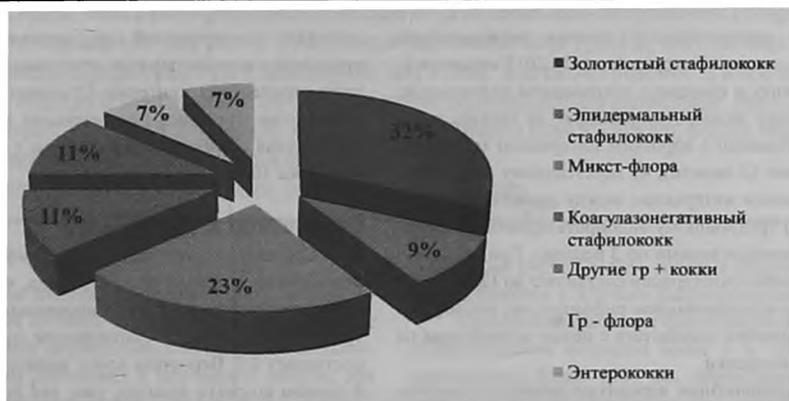


Рис. 1. Этиологическая расшифровка микрофлоры, выделенная у пациентов с инфекционными осложнениями

факторы раннего развития послеоперационных осложнений, в отношении которых необходимо проведение дополнительных исследований и лечебных мероприятий. При ультразвуковом контроле паропротезной зоны гематома определена у трети пациентов (32%), из них в 40% случаев размером 2, 0 см и более.

При изучении биологического материала, взятого у пациентов с инфекционными осложнениями, положительные результаты на микрофлору составили в 86,3% случаев. Из них золотистый стафилококк – 32% (из них MRSA составило 7,1%); 9% – эпидермальный стафилококк (из них MRSE 50%); по 11% – составили другие коагулазонегативные стафилококки и другая Грамм положительная кокковая флора; по 7% составили энтерококки и грамотрицательная флора; микст-инфекция обнаружена в 23%, состоящая из различных комбинаций, включающих энтеробактерии, коагулазонегативные стафилококки, пропионибактерии, золотистый и эпидермальный стафилококки (рис. 1).

Необходимо отметить, что выявлены отрицательные результаты при микробиологическом исследовании, так называемая культууроотрицательная инфекция (ложноотрицательный результат), которая составила 13,7%. Так по данным литературы показатель колеблется от 8% до 45% случаев и зачастую связан с предшествующей антибактериальной терапией [22, 23].

При выявлении инфекционного процесса в оперированном суставе приоритетной тактикой лечения в Центре явилось двухэтапное эндопротезирование с «длинным интервалом» (70,5%), одноэтапное ревизионное вмешательство составило 23,5%, трехэтапное ревизионное вмешательство – 6%.

Выбор двухэтапного протезирования с «коротким интервалом» не оправдан по нескольким аспектам: 1) медицинский – уменьшается время для послеоперационного восстановления пациента перед повторной операцией; повышается вероятность реинфекции после установки ревизионного протеза в связи с отсутствием достаточных условий контроля наличия или отсутствия микробного агента на фоне короткого «безантибактериального» периода; 2) экономический – возрастает стоимость стационарного лечения ввиду необходимости содержания пациента на стационарном лечении в течение 3-х недель, использования антибиотиков, в т.ч. и с внутривенным введением; а также увеличения стоимости затрат за одну госпитализацию за счет двух проведенных операций – установка спейсера и протеза. Также необходимо отметить, что по данным клиники Шарите, г. Берлин 2015 г., итоги лечения при двухэтапном протезировании с коротким и длинным интервалом равноценны.

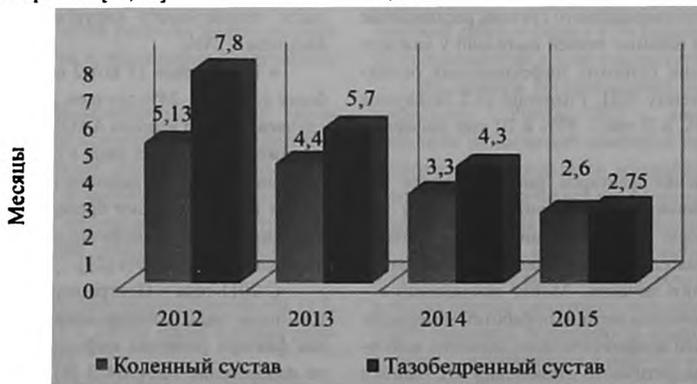


Рис. 2. Длительность использования спейсера

Таблица 1. Показатели высвобождения антибиотика из полиметалметакрилата *in vitro*

Антибиотики	Общая длительность активного действия антибиотика, дни	Максимальная концентрация, (мкг/мл)/пиковый день
Гентамицин	56	319,6/1
Тобрамицин	220	>250/1
Клиндамицин	220	>250/1
Ванкомицин	12	>200/1
Цефазолин	28	250/1
Пенициллин	91	199,5/1
Ципрофлоксацин	360	80,8/1
Амикацин	5	200/1

Пациентам с установленным спейсером, 2-й этап ревизионного эндопротезирования после операции на коленном суставе был выполнен в 2012 г. через $5,13 \pm 1,3$ месяца, в 2013 г. через $4,4 \pm 0,8$ мес, в 2014 г. через $3,3 \pm 0,6$ месяца; после операции на тазобедренном суставе в 2012 г. через $7,8 \pm 2,1$ месяца, в 2013 г. через $5,7 \pm 0,8$ месяца, в 2014 г. через $4,3 \pm 0,4$ месяца (рис. 2).

Анализируя длительность использования спейсера между 1 и 2 этапами эндопротезирования, выявлено, что сокращение срока между реимплантациями ведет к улучшению результатов санации – доля ревизиий снизилась за исследуемые годы с 9% до 4,5% ($p < 0,05$).

По данным литературы антибактериальные препараты, используемые в цементном спейсере, в частности гентамицин, высвобождается максимально при исследованиях *in vitro* в течение 56 дней, а ванкомицин – в течение 12 дней, табл. 1. [8].

Таким образом, в последующем пациент находится в длительном «безантибактериальном периоде», что приводит к повторным контаминациям, развитию резистентных штаммов микроорганизмов, функциональной неполноценности движения (неартикулирующие спейсеры), а также к снижению качества жизни. В 2015 г. период между реимплантациями по Центру не превышал $2,75 \pm 0,7$ месяца (тазобедренный сустав) и $2,6 \pm 0,5$ месяцев (коленный сустав).

Необходимо отметить, что эффективность дебринджмента по данным авторов составляет 40% [20]. При начале инфекции более 6 недель, риск рецидива повышается в 4 раза [12], в связи с чем, данная тактика лечения в центре не применялась.

Исходом лечения в 53% случаях была установка ревизионного протеза, в 27% случаев выполнено артродезирование сустава и в 18% случаев у пациентов установлен спейсер. Причинами отсутствия дальнейшего лечения после установки спейсера послужили – смерть пациента в период «ожидания» необходимого срока для второго этапа – 2 случая; возникшие со стороны сердечно-сосудистой системы противопоказания для планового оперативного вмешательства – 2 пациента; отсутствие дальнейшего обращения в лечебное учреждение со стороны пациента – 5 случаев.

Заключение

Таким образом, практически у каждого пациента имеет место предрасположенность к развитию инфекции в послеоперационном периоде, особенно наличие

системных заболеваний с необходимостью приема препаратов, угнетающих иммунный статус. В связи с этим, при выполнении эндопротезирования должны строго выполняться все меры по профилактике инфекционных осложнений как на амбулаторном этапе, предшествующему эндопротезированию, во время, так и после операции. Основная микрофлора, являющаяся возбудителем инфекционных осложнений, представлена Грамм положительными микроорганизмами, ведущая роль из которых принадлежит стафилококкам.

Двухэтапное эндопротезирование с «длинным интервалом» является эффективным методом лечения, а также экономически целесообразным. Рациональным, на наш взгляд, является и то, что при выписке пациент с установленным спейсером, уже имеет конкретную дату следующей госпитализации для второго этапа ревизионного протезирования. Это позволяет подготовить пациента к следующему этапу оперативного лечения, улучшает долгосрочные результаты, повышает мотивацию к лечению. ■

Борисова Людмила Валентиновна – врач клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), г. Чебоксары, Дидиченко Светлана Николаевна – врач-терапевт ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), г. Чебоксары, Орлова Алёна Владиславовна – канд. мед. наук, врач-методист ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), г. Чебоксары, Пчелова Надежда Николаевна – врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Федеральный Центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), г. Чебоксары. Автор, ответственный за переписку - Борисова Людмила Валентиновна, Россия тел: +7(8352) 30-57-81, email: lborisova@orthoscheb.com

Литература:

1. Ахтямов И.Ф. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава. Казань.: ЦОП: 2006. 328 с.
2. Бернакевич А.И., Еськин Н.А., Нурдин В.И., Особенности анестезиологического обеспечения эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. *Вест. травмат. и ортоп.* 2005; 1:85–9.
3. Божкова С.А., Петрова Т.М., Мирзоев Н.Э. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность ведущих возбудителей парапротезной инфекции в стационаре травматолого-ортопедического профиля Вкн.: Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология: сборник научных материалов Конгресса. Спб. 2010.:49–52.
4. Божкова С.А. с соавт. Экспериментально-клиническое исследование фенотипических особенностей штаммов *S. epidermidis* и их роль в возникновении и развитии имплант-ассоциированной инфекции после ортопедических операций. *Травматология и ортопедия России.* 2014; 2(72):68–77.
5. Зазорудный Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 704 с.
6. Николаев Н.С., Драндров Р.Н., Галкина Т.Ю.: Способ исследования мягких тканей параартикулярной зоны в эндопротезировании тазобедренного сустава. Патент на изобретение 2496423. 2012 март 1.
7. Пичхадзе И.М. с соавт. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава. -*Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2009; (3):45–50.
8. Привольное В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. *Клиническая микробиология антимикробная терапия* 2012; 14(2):123–7.
9. Прохоренко В.М., Павлов В.В., Петрова Н.В. Профилактика, диагностика и лечение ранней инфекции области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России* 2008; 2(48):84–90.
10. Botelho A.M, Nunes Z., Asensi M.D. et al.Characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from hospital indoor air and a comparative analysis between airborne and inpatient isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *J.Med. Microbiol.* 2012; 61(8):1136–1145.
11. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al.The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468:45–51.
12. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al.One hundred and twelve infected arthroplasties treated with « DAIR» (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63:1264–71.
13. Engesaeter L. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. *Acta Orthop. Scand.* 2003; 74:644–51.
14. Gehrke T, Aljaniipour P, Parvizi J.The management of an infected total knee arthroplasty. *JBJS.* 2015; 97-B(Suppl A):20–9.
15. Kurtz SM, Lau E, Schmier, et al. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 2008; 23:984–991.
16. Kurtz SM, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *JBJS.Am.* 2007; 89:780–785
17. Kurtz SM, Ong K, Lau E, et al. Prosthetic joint infection Risk after TKA in the Medicare Population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468:52–56
18. Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg.Am.* 2014; 96-A:430–436
19. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF.Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic joint infection. *J Bone Joint* 2013; 95:1450–62.
20. Romano CL, Manzi G, Logoluso N, et al.Value of debridement and irrigation for the treatvint of periprosthetic infection. A systematic review. *Hip Int* 2012; 22(suppl 8):19–24.
21. Rosenberg A. Preventing Infection in TKA. *AAOS.* 2005.
22. Schafer P, Fink B, Sandow D, et al.Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:1403–09.
23. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, et al.Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg.Am.* 2008; 90-A:1869–1875.
24. Trampusz A., Perka C., Borens O Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie// *Disch Med Wochenschr* 2013; 138: 1571–1573 .