



Костюк С.А.✉, Полуян О.С., Бенько А.Н., Лямцева А.К., Соловей А.Н.
Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Основные иммунологические тесты оценки состояния локального иммунитета синовиальной жидкости и критерии его изменения при перипротезной инфекции после эндопротезирования коленного сустава

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Костюк С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Полуян О.С. – статистическая обработка данных, обзор литературы; Бенько А.Н. – дизайн исследования, сбор материала; Лямцева А.К. – обработка материала, анализ литературных источников; Соловей А.Н. – сбор материала.

Подана: 31.08.2023

Принята: 12.02.2024

Контакты: s.kostiuk@mail.ru

Резюме

Введение. Перипротезная инфекция (ППИ) является одной из наиболее частых причин несостоятельности имплантатов и необходимости проведения повторных операций, что имеет серьезные медицинские и социально-экономические последствия. Воспалительный ответ тканей при инфицировании включает каскад биологических событий, регулируемых рядом иммунных факторов, и действие этих иммунных факторов частично зависит от цитокинов и хемокинов, вырабатываемых в ответ на патогены, инородные тела и другие раздражители. Изучение локализованных факторов, связанных с иммунитетом, может оказаться полезным при анализе ППИ после эндопротезирования коленного сустава и одной из областей интереса в ортопедии, что позволит оценить влияние имплантатов и локализованных инфекций на иммунный ответ.

Цель. Изучение содержания в синовиальной жидкости цитокинов провоспалительного (IL-6, IL-10, TNF- α), противовоспалительного (IL-4, IL-10) действия и иммуноглобулинов (IgM, IgG) у пациентов после эндопротезирования коленного сустава в зависимости от наличия или отсутствия признаков ППИ как для формирования представления о характере локализованного цитокинового ответа, так и для выделения иммунных маркеров тканевого уровня, специфичных для ППИ.

Материалы и методы. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) исследована сыворотка крови и синовиальная жидкость 27 пациентов с признаками ППИ, которые составили основную группу, и 20 пациентов группы сравнения, у которых данные признаки отсутствовали, после эндопротезирования коленного сустава. Осуществлена количественная оценка содержания цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) и иммуноглобулинов (IgM, IgG) в биологическом материале пациентов.



Результаты. Установлены статистически значимые изменения показателей иммунного статуса синовиальной жидкости пациентов с признаками ППИ, характеризующиеся увеличением содержания IL-4 ($p < 0,05$), IL-6 ($p < 0,05$), TNF- α ($p < 0,05$), IFN- γ ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,05$) и IgG ($p < 0,05$), а также снижением количества противовоспалительного цитокина IL-10 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями аналогичных показателей пациентов, у которых данные признаки отсутствовали.

Заключение. Настоящее исследование показало перспективность использования биомаркеров синовиальной жидкости для изучения и оценки состояния локального иммунного ответа при ППИ после эндопротезирования коленного сустава. Уровни цитокинов достоверно увеличивались при наличии признаков ППИ по сравнению с показателями пациентов без данных признаков. Выявление высоких концентраций IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IgM, IgG и низкой концентрации IL-10 у пациентов с признаками ППИ в синовиальной жидкости по сравнению с сывороточными концентрациями подтверждает их доминирующую роль в развитии локального воспаления при данной патологии.

Ключевые слова: иммунная система, инфекционное воспаление, цитокины, иммуноглобулины, перипротезная инфекция, синовиальная жидкость

Svetlana A. Kostiuk✉, Olga S. Poluyan, Alexander N. Benko, Anna K. Lyamtseva,
Alexander N. Solovey
Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian
State Medical University, Minsk, Belarus

Basic Immunologic Tests for Synovial Fluid Local Immunity Assessment and Criteria for Its Alterations in Periprosthetic Infection after Knee Replacement

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Svetlana A. Kostiuk – study concept and design, text editing; Olga S. Poluyan – statistical data processing, literature review; Alexander N. Benko – study design, material collection; Anna K. Lyamtseva – material processing, literature review; Alexander N. Solovey – material collection.

Submitted: 31.08.2023

Accepted: 12.02.2024

Contacts: s.kostiuk@mail.ru

Abstract

Introduction. Periprosthetic joint infection (PJI) is one of the most common causes of implant failure and the need for reoperations, thus having serious medical and social and economic consequences. Tissues' inflammatory response to infection involves a cascade of biological events regulated by a number of immune factors, and effects of these immune factors partly rely on cytokines and chemokines produced in response to pathogens, foreign bodies, and other stimuli. Studying localized immune-related factors may prove useful in PJI analysis after knee arthroplasty and would be one of the fields of interest in orthopedics enabling to evaluate the impact of implants and localized infections on immune response.

Purpose. To analyze the content of pro-inflammatory (IL-6, IL-10, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines and immunoglobulins (IgM, IgG) in synovial fluid in patients after knee arthroplasty depending on presence or absence of PJI signs, both to form an idea about localized cytokine response and to identify tissue-level immune markers specific for PJI.

Materials and methods. Blood serum and synovial fluid of 27 patients with PJI signs who constituted the main group and 20 patients from the comparison group without these signs, after knee arthroplasty, were analyzed by ELISA. A quantification of cytokines (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) and immunoglobulins (IgM, IgG) in patients' biological material was performed.

Results. Statistically significant alterations in synovial fluid immune status indicators in patients with PJI signs were established, characterized by an increase in IL-4 ($p < 0.05$), IL-6 ($p < 0.05$), TNF- α ($p < 0.05$), IFN- γ ($p < 0.05$), IgM ($p < 0.05$) and IgG levels ($p < 0.05$), as well as a decrease in anti-inflammatory cytokine IL-10 levels ($p < 0.05$) compared to similar values in patients without these signs.

Conclusion. The study demonstrated the prospect of using synovial fluid biomarkers for examining and evaluating local immune response in PJI after knee arthroplasty, while the analysis of IL-4, IgM and IgG levels in the synovial fluid proved to be more informative than these immunological parameters of blood serum. Cytokines levels were significantly increased in the presence of PJI signs compared to similar values in patients without these signs. High levels of IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IgM, IgG and low levels of IL-10 in synovial fluid in patients with PJI signs compared to serum levels provide evidence of their dominant role in the development of local inflammation in this pathology.

Keywords: immune system, infectious treatment, cytokines, immunoglobulins, periprosthetic infection, synovial fluid

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекционное воспаление является защитной реакцией, развивающейся в ответ на повреждение тканей патологическим агентом. Важными факторами при развитии воспалительной реакции являются состояние и индивидуальные особенности иммунной системы организма, поэтому воздействие одного и того же возбудителя на иммунную систему разных индивидуумов может приводить к различным вариантам развития воспаления и, как следствие, определять тот или иной вариант течения и исхода данного процесса [1].

При адекватной реакции организма на внедрение инфекционных агентов заболевание имеет циклическое течение и заканчивается выздоровлением. Иммунные реакции выступают в качестве важнейшего звена воспалительного ответа. В случае несостоятельности отдельных звеньев иммунной системы нарушается процесс элиминации патологического агента, что приводит к хронизации процесса [2].

Важной задачей современной медицины является оценка значения иммунологических показателей в механизмах развития воспалительного процесса, которые приводят к изменениям в состоянии иммунной системы на локальном уровне.

Инфекционное воспаление сопровождается выраженной активацией лимфоцитов и макрофагов. В результате активации клетки выделяют десятки биологически



активных соединений. К ним относятся медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины. Активно взаимодействуя с другими механизмами поддержания гомеостаза, они участвуют в регуляции практически всех защитных реакций организма, в том числе регулируют функциональную активность клеток, вовлеченных в иммунный ответ. В фазе активации иммунного ответа цитокины стимулируют рост и дифференцировку лимфоцитов, а в эффекторной фазе – активируют различные типы клеток, элиминирующих микробные и другие антигены [1].

Эпителиоцитами и другими клетками продуцируются интерферон альфа (IFN- α), интерферон гамма (IFN- γ), интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли α (TNF- α) и другие цитокины, которые обладают не только противовирусной, иммуносупрессивной и антипролиферативной активностью, но и антибактериальным действием [3, 4].

Цитокины, продуцируемые макрофагами, активируя факторы неспецифической резистентности, могут также действовать на Т- и В-лимфоциты, способствуя развитию специфического иммунитета. От того, какая субпопуляция CD4+–лимфоцитов будет активирована и какие цитокины в свою очередь будут продуцироваться активированными клетками, зависит развитие специфического иммунного ответа – по преимущественно клеточному (Т-хелперы 1 (Th1)) или гуморальному (Т-хелперы 2 (Th2)) пути [5].

Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов является одним из самых эффективных хирургических вмешательств в современной ортопедии, позволяющим значительно улучшить качество жизни пациентов с заболеваниями суставов различной этиологии. Перипротезная инфекция (ППИ) остается одним из самых серьезных осложнений после ревизионного эндопротезирования коленного сустава и наиболее частой причиной ревизии. В настоящее время ППИ является многогранной проблемой [6], а точная диагностика перипротезной инфекции – одна из наиболее трудноразрешимых задач.

Клинической практике доступно лишь несколько лабораторных диагностических тестов, которые могут помочь в определении причины несостоятельности протезного сустава. Клинический диагноз ППИ не всегда прост, и отсутствие «золотого стандарта» его установления затрудняет диагностику заболевания [7].

Известно, что ППИ представляет собой локализованную инфекцию вокруг протезного сустава, которая может возникнуть после имплантации и часто требует повторного хирургического вмешательства [1]. Повышенный иммунный ответ описан после процедур тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС); повышенные уровни цитокинов, особенно IL-1, интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10) и TNF- α , были выявлены как на системном (сыворотка/плазма), так и на более локальном уровне (синовиальная жидкость) [8, 9]. Однако многие аспекты этой реакции недостаточно изучены. Например, большинство процедур эндопротезирования крупных суставов являются успешными, но осложнения, связанные с имплантатами и инфекциями, могут негативно сказаться на качестве жизни пациента. Надлежащее решение этих проблем имеет высокий приоритет в области ортопедии, особенно с учетом растущего спроса на замену суставов [10].

Процедуры ТЭКС и тотальной ревизии коленного сустава (ТРКС) запускают воспалительные каскады, инициируя реакции цитокинов и повышая системные концентрации цитокинов; после этих операций наблюдались более высокие уровни

цитокинов, что связывают с хирургической травмой, а также с введением имплантатов в организм [11]. Таким образом, понимание изменений в воспалительной реакции, специфичных для воспаления, связанного с имплантатом, полезно для осуществления мероприятий, направленных на улучшение исхода у данной группы пациентов.

Точно так же локальный ответ на ППИ не был охарактеризован для понимания местной иммуномодуляции в этих случаях. Во многих исследованиях изучались системно циркулирующие уровни интерлейкинов и других цитокинов на предмет их роли в инфекции [5, 12]. Несколько научных исследований были специально ориентированы на эффективность измерения уровней IL-6 и интерлейкина-8 (IL-8) в сыворотке для диагностики и мониторинга ППИ, оба из них обладают повышенной специфичностью по сравнению с обычными методами; это знание значительно улучшило варианты клинического лечения ППИ [13, 14]. Тем не менее ППИ остается одним из самых серьезных осложнений после эндопротезирования коленного сустава.

Учеными были получены научные данные, которые позволили охарактеризовать локальные реакции цитокинов при травмах и респираторных инфекциях [15, 16], и эти исследования показали, что локальная среда цитокинов отличается от системно циркулирующих. Currie и соавт. [15] показали, что различия в концентрациях цитокинов существуют в образцах скелетных мышц пространственно-зависимым образом, с использованием модели травматического повреждения на животных. Другие исследовательские группы наблюдали пространственные различия иных иммунных факторов при инсульте [17] и в ответ на аллергены [18] на лабораторных (с использованием животных) моделях. Эти исследования представили концепцию использования иммунных маркеров на локальном уровне, позволяющем лучше понять эти состояния.

Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и IL-8, известны своей ролью в раннем ответе на инфекцию путем продуцирования предупреждающего сигнала об инвазии патогена, и этот ответ присутствовал в септических тканях ТРКС [19]. Эти ранние индикаторы цитокинов задействуют такие факторы, как моноцитарный хемотаксический белок-1, воспалительные белки макрофагов 1 α и 1 β , которые распространяют ответ на патогены через иммунные сигнальные каскады Th1 и Th2 [20].

В настоящее время ортопедический диагностический «инструментарий» для выявления ППИ может быть дополнен методами, позволяющими анализировать сывороточные и синовиальные биомаркеры [21–23]. По нашему мнению, синовиальные биомаркеры, в частности, обладают высоким потенциалом в качестве диагностических предикторов ППИ. Пять цитокинов нами были идентифицированы и изучены как инфекционно-специфические при ППИ: IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ .

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение содержания в синовиальной жидкости цитокинов провоспалительного (IL-6, IL-10, TNF- α) и противовоспалительного (IL-4, IL-10) действия и иммуноглобулинов (IgM, IgG) у пациентов после эндопротезирования коленного сустава в зависимости от наличия или отсутствия признаков ППИ для формирования представления о локализованном цитокиновом ответе и выделения иммунных маркеров тканевого уровня, специфичных для ППИ.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 47 пациентов обоего пола в возрасте от 40 до 60 лет, которым за период с 2022 по 2023 г. в УЗ «Минская областная клиническая больница» было проведено первичное эндопротезирование коленного сустава.

Дифференциальными критериями включения пациентов после эндопротезирования коленного сустава в основную группу являлись следующие:

1. Локальный отек тканей, болезненность при пальпации, местное повышение температуры, гиперемия кожных покровов, нарушение функции коленного сустава.
2. Жалобы на повышение температуры тела, острое появление боли или любая хроническая боль в области эндопротеза на любом сроке после имплантации в первые несколько лет после установки эндопротеза, особенно при полном отсутствии безболевого периода после операции, проблемы с заживлением послеоперационной раны, поверхностная или глубокая инфекция.
3. Наличие свищевого хода, связанного с костью или имплантатом:
 - патологический канал в мягких тканях между костью или эндопротезом сустава и внешней средой;
 - подтверждение наличия свищевого хода сообщением с внешней средой путем прямой визуализации кости или протеза посредством фистулографии, УЗИ, КТ или МРТ.
4. Наличие классических клинических симптомов воспаления (ограниченная припухлость, локальная болезненность, местное повышение температуры тканей, гиперемия кожи, нарушение функции) в совокупности с признаками синдрома системного воспалительного ответа, характеризующегося наличием как минимум двух из четырех клинических признаков: 1) температура выше 38 °С или ниже 36 °С; 2) частота сердечных сокращений более 90 ударов в 1 минуту; 3) частота дыхания более 20 дыханий в 1 минуту; 4) количество лейкоцитов выше 12×10^9 или меньше 4×10^9 или количество незрелых форм нейтрофилов, превышающее 10%.
5. Наличие септического артрита смежных суставов, особенно в случаях непосредственного контакта имплантата и анатомических структур сустава, вследствие инфицирования синтезирующего устройства.
6. Сочетанное превышение пороговых уровней в сыворотке крови 10 мг/л для С-реактивного белка (СРБ) и 30 мм/ч для скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у пациентов с клиническими признаками перипротезной инфекции (лихорадка, необъяснимая боль в месте артропластики, расшатывание эндопротеза и т. д.).
7. Превышение содержания в синовиальной жидкости лейкоцитов более 3000 клеток/мкл и долей палочкоядерных нейтрофилов более 70%.
8. Рентгенологически подтвержденное расшатывание компонентов эндопротеза. Рентгенологическую оценку прочности фиксации эндопротеза осуществляли на основании следующих критериев: миграция имплантата, степень остеоинтеграции и реакции костной ткани на эндопротез. Рентгенологическим признаком развития расшатывания компонентов эндопротеза являлось наличие участков резорбции костной ткани.

В 27 анализируемых клинических случаях развились признаки ППИ (основная группа), в 20 случаях они отсутствовали (группа сравнения).

В качестве биологического материала использовали сыворотку периферической крови и синовиальную жидкость. Всем пациентам проводили биохимическое исследование сыворотки крови, полученной из образцов крови объемом 5 мл и помещенной в вакуумные пробирки с активатором образования сгустка, с последующим центрифугированием (2000 оборотов в мин. в течение 10–15 мин. на общеклинической лабораторной центрифуге) при комнатной температуре (19–22 °С).

Количественную оценку содержания цитокинов и иммуноглобулинов в биологическом материале пациентов осуществляли на иммуноферментном анализаторе Sunrise (Tecan Austria GmbH, Австрия) с помощью наборов реагентов «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Гамма-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ» и «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», РФ) на базе научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (ИПК и ПКЗ УО «БГМУ»).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Для тестирования данных на подчинение закону нормального распределения использовались показатели асимметрии и эксцесса, W-критерий Шапиро – Уилка, критерий Колмогорова – Смирнова, а также осуществлялось построение графиков распределения. Данные не подчинялись закону нормального распределения, что позволило применить для статистической обработки непараметрические методы. Парные сравнения независимых выборок по количественным характеристикам проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для представления полученных данных использовали показатели медианы (Me) и процентилей (Q_{25}/Q_{75}). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости (p) менее 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов (медиана (Me) и размах (min...max)) основной группы на момент обследования составил 52 (41...69) года. В обследуемой группе пациентов удельный вес мужчин составил 66,67±7,39% (n=18), женщин – 33,33±5,51% (n=9). Возраст обследованных пациентов группы сравнения составил 47 (40...65) лет, удельный вес мужчин составил 60,00±7,27% (n=12), женщин – 40,00±6,07% (n=8).

Результаты анализа показателей клеточного и гуморального иммунного ответа в сыворотке крови пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, представлены в табл. 1.

Установлено статистически значимое увеличение содержания провоспалительных цитокинов TNF- α ($p<0,05$), IL-6 ($p<0,05$) и IFN- γ ($p<0,05$) и снижение количества противовоспалительного цитокина IL-10 ($p<0,05$) в сыворотке крови у пациентов с признаками ППИ по сравнению с группой сравнения, что свидетельствует о компрометированности иммунной системы пациентов с ППИ, а также о наличии активного воспалительного процесса.

Статистически значимых различий содержания IL-4 в сыворотке крови пациентов основной группы и пациентов группы сравнения не обнаружено, как и при проведении сравнительной оценки результатов измерений иммуноглобулинов классов M и G (IgM и IgG) ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий



Таблица 1
Показатели иммунного ответа в сыворотке крови пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, Me (Q₂₅/Q₇₅)
Table 1
Immune response parameters in blood serum of patients underwent knee arthroplasty, Me (Q₂₅/Q₇₅)

Показатель	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=20)
IL-4, нг/л	0,23 (0,10; 0,29)	0,19 (0,09; 0,25)
IL-6, нг/л	20,32 (17,28; 25,54) p<0,05	6,89 (4,90; 8,55)
IL-10, нг/л	10,59 (9,11; 13,02) p<0,05	15,40 (12,01; 20,55)
TNF-α, нг/л	10,15 (7,9; 12,57) p<0,05	4,75 (4,03; 6,10)
IFN-γ, нг/л	33,15 (27,11; 41,54) p<0,05	4,35 (3,10; 5,57)
IgM, г/л	1,55 (1,34; 1,85)	1,30 (1,15; 1,59)
IgG, г/л	16,68 (14,99; 18,02)	14,05 (12,50; 15,31)

между показателями концентрации IgM и IgG, обнаружено увеличение их содержания в сыворотке крови у пациентов на фоне ППИ.

По мнению некоторых авторов, биомаркеры крови – СОЭ и СРБ – являются привлекательными альтернативными методами диагностики ППИ, главным образом из-за простоты сбора образцов и предотвращения совместной аспирации. Мы считаем, что данные показатели крови недостаточно специфичны для диагностики ППИ, поскольку они могут быть повышены из-за основного воспалительного состояния, такого как аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, сопутствующие инфекции, или в раннем послеоперационном периоде. В то же время нормальные уровни СОЭ и СРБ не исключают ППИ, и ошибочно полагаться только на эти тесты для однозначного исключения ППИ [7].

В последнее время для диагностики ППИ учеными были проанализированы другие сывороточные биомаркеры, такие как IL-6, TNF-α, растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), IgG-антитела к короткоцепочечной экзоклеточной липотейхоевой кислоте и прокальцитонин [24–26]. В исследовании Shah и соавт. [9] определены уровни 25 различных цитокинов в сыворотке до и после тотального эндопротезирования суставов. Среди всех измеренных цитокинов IL-6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и IL-2R оказались связаны с послеоперационной травмой у одного пациента с ППИ.

В табл. 2 представлены результаты анализа показателей клеточного и гуморального иммунного ответа в синовиальной жидкости пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава.

Сравнительный анализ результатов, полученных в ходе определения значений цитокинового профиля пациентов основной группы и группы сравнения, позволил установить достоверное увеличение содержания провоспалительных цитокинов IL-6 (p<0,05), TNF-α (p<0,05) и IFN-γ (p<0,05) и противовоспалительного цитокина IL-4 (p<0,05), а также статистически значимое снижение количества противовоспалительного цитокина IL-10 (p<0,05) в синовиальной жидкости пациентов.

Таблица 2

Показатели иммунного ответа в синовиальной жидкости пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, Me (Q₂₅/Q₇₅)

Table 2

Immune response indicators in synovial fluid of patients underwent knee arthroplasty, Me (Q₂₅/Q₇₅)

Показатель	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=20)
IL-4, нг/л	17,45 (15,22; 19,93) p<0,05	6,91 (3,11; 9,04)
IL-6, нг/л	211 (155,34; 259,16) p<0,05	7,23 (5,16; 8,55)
IL-10, нг/л	12,45 (10,97; 14,88) p<0,05	20,49 (17,19; 24,64)
TNF-α, нг/л	95,12 (81,54; 107,2) p<0,05	4,12 (4,03; 6,10)
IFN-γ, нг/л	49,32 (40,79; 65,18) p<0,05	10,56 (7,48; 12,24)
IgM, г/л	1,17 (1,39; 0,89) p<0,05	0,16 (0,08; 0,31)
IgG, г/л	8,87 (6,96; 12,98) p<0,05	3,97 (2,72; 5,81)

При сравнении показателей гуморального иммунного ответа в синовиальной жидкости пациентов с признаками ППИ и группы сравнения было выявлено статистически значимое увеличение содержания IgM и IgG (p<0,05).

Использование показателей уровня биомаркеров синовиальной жидкости может значительно помочь в диагностике ППИ и повысить точность других тестов, таких как биомаркеры сыворотки. Подсчет и дифференциация лейкоцитов в синовиальной жидкости в настоящее время являются второстепенными критериями в определении ППИ, предложенными Международной группой консенсуса (ICG).

Однако в последние годы у пациентов с ППИ были исследованы многочисленные биомаркеры, включая воспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-17, TNF-α, INF-γ, резистин и тромбоспондин), воспалительно-реактивные белки (СРБ) и бактерицидные ферменты лейкоцитов (эстераза, эластаза, бактерицидный белок, повышающий проницаемость, липокалин, связанный с желатиназой, и лактоферрин, каждый из которых присутствует в полиморфноядерных лейкоцитах) [27, 28]. Привлекает внимание то, что многие из этих биомаркеров синовиальной жидкости не имели корреляции с количеством лейкоцитов в ней, поэтому эти маркеры синовиальной жидкости не являются замещающими маркерами увеличения локального воспаления в суставе, вызванного ППИ [29].

Основным недостатком синовиальных биомаркеров является то, что эти тесты зависят от наличия синовиальной жидкости, а синовиальную жидкость нельзя аспирировать из сустава во всех случаях ППИ. Более того, некоторые воспалительные биомаркеры могут отражать любой тип воспалительного процесса в протезном суставе, например, побочную реакцию на инородный материал. Следовательно, эти тесты могут быть недостаточно специфичными для ППИ.

Среди воспалительных цитокинов IL-6, в частности, был в центре внимания многих исследований, и одно из них показало, что диагностическая информативность теста определения IL-6 синовиальной жидкости превосходит таковую тестов



определения сывороточных IL-6 и СРБ. Интересно, что прогностическая сила диагностики ППИ была увеличена при сочетании IL-6 в сыворотке и синовиальной жидкости по сравнению с выполнением каждого теста по отдельности [21]. Другими исследованиями показано, что тест определения синовиального IL-6 не только обладал высокой специфичностью и точностью, но и имел значительно более высокую точность, чем современные стандартные тесты на ППИ, даже с включением пациентов, принимавших антибиотики, и пациентов с системными воспалительными заболеваниями [27, 28]. Хотя существует множество биомаркеров синовиальной жидкости, которые могут помочь в диагностике ППИ, эти маркеры необходимо изучить дополнительно, прежде чем их можно будет добавить в арсенал хирурга для диагностики ППИ [22].

При сравнении количественных показателей уровней цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с признаками ППИ (основная группа) и без признаков ППИ (группа сравнения) установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение содержания IL-4, IL-6, TNF- α и IFN- γ , а также статистически значимое ($p < 0,05$) снижение содержания IL-10. Также обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение содержания синовиальных IgM и IgG.

В результате установлено, что у пациентов с ППИ коленного сустава определялся дефект иммунной системы, связанный с дисбалансом содержания воспалительных и противовоспалительных цитокинов. Развитие иммунной реакции не способствует своевременной элиминации микроорганизмов из очага воспаления; кроме того, нарастание воспалительной реакции на фоне недостаточности содержания противовоспалительных цитокинов способствует резорбции костной ткани и, как следствие, нестабильности компонентов протезированного устройства.

Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости при ППИ после эндопротезирования коленного сустава позволило составить представление о локализованном ответе, а полученные при их исследовании результаты открывают новые диагностические возможности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование суставной жидкости является принципиально важным диагностическим приемом, который должен выполняться в обязательном порядке в каждом случае подозрения на ППИ у пациента после эндопротезирования крупного сустава. Данное научное исследование позволяет полагать, что существуют различия в содержании цитокинов на уровне тканей в формировании иммунного ответа при ППИ.

Индивидуальные особенности иммунного статуса организма, характеристика местных иммунных реакций определяют эффективность функционирования защитных механизмов при воспалительных процессах в крупных суставах.

Эффективность индивидуальной антибактериальной защиты, действующей на границе биотической и абиотической сред в зоне имплантации, во многом зависит от клеточных и гуморальных иммунных факторов, ведущими из которых являются комплементарная активность, носящая мембраноатакующий характер, активизация макрофагального звена, реакции с участием опсонин. Таким образом, понимание характеристик иммунной реакции, специфичных для воспаления после эндопротезирования крупных суставов, полезно для разработки лечебной тактики по улучшению исхода комплексного хирургического лечения пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tande A.J., Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302–345. doi: 10.1128/CMR.00111-13
2. Goswami K., Parvizi J., Maxwell Courtney P. Current Recommendations for the Diagnosis of Acute and Chronic PJI for Hip and Knee-Cell Counts, Alpha-Defensin, Leukocyte Esterase, Next-generation Sequencing. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(3):428–438. doi: 10.1007/s12178-018-9513-0
3. Prince N., Penatzer J.A., Dietz M.J. Localized cytokine responses to total knee arthroplasty and total knee revision complications. *J Transl Med.* 2020;18(1):330. doi: 10.1186/s12967-020-02510-w
4. Biedermann L., Bandick E., Ren Y. Inflammation of Bone in Patients with Periprosthetic Joint Infections of the Knee. *JB JS Open Access.* 2023;8(1):e22.00101. doi: 10.2106/JBJS.OA.22.00101
5. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol.* 2014;5:491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491
6. Parvizi J., Ghanem E., Sharkey P. Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(11):2628–2633. doi: 10.1007/s11999-008-0471-5
7. Parvizi J., Zmistowski B., Berbari E.F. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):2992–2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9
8. Si H.B., Yang T.M., Zeng Y. Correlations between inflammatory cytokines, muscle damage markers and acute postoperative pain following primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):265. doi: 10.1186/s12891-017-1597-y
9. Shah K., Mohammed A., Patil S. Circulating cytokines after hip and knee arthroplasty: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(4):946–951. doi: 10.1007/s11999-008-0562-3
10. Ackerman I.N., Bohensky M.A., Zomer E. The projected burden of primary total knee and hip replacement for osteoarthritis in Australia to the year 2030. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):90. doi: 10.1186/s12891-019-2411-9
11. Postler A., Lützner C., Beyer F. Analysis of total knee arthroplasty revision causes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):55. doi: 10.1186/s12891-018-1977-y
12. Chaudhry H., Zhou J., Zhong Y. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo.* 2013;27(6):669–684.
13. Ma L., Zhang H., Yin Y.L. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine.* 2016;88:126–135. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.033
14. Shahzad A., Knapp M., Lang I. Interleukin 8 (IL-8) – a universal biomarker? *Int Arch Med.* 2010;3:11. doi: 10.1186/1755-7682-3-11
15. Currie H.N., Loos M.S., Vrana J.A. Spatial cytokine distribution following traumatic injury. *Cytokine.* 2014;66(2):112–118. doi: 10.1016/j.cyto.2014.01.001
16. Han A.A., Currie H.N., Loos M.S. Spatiotemporal phosphoprotein distribution and associated cytokine response of a traumatic injury. *Cytokine.* 2016;79:12–22. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.006
17. Cuingnet R., Rosso C., Chupin M. Spatial regularization of SVM for the detection of diffusion alterations associated with stroke outcome. *Med Image Anal.* 2011;15(5):729–737. doi: 10.1016/j.media.2011.05.007
18. Clough G.F., Jackson C.L., Lee J.J. What can microdialysis tell us about the temporal and spatial generation of cytokines in allergen-induced responses in human skin in vivo? *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2799–2806. doi: 10.1038/sj.jid.5700930
19. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295
20. Ruiz Silva M., van der Ende-Metselaar H., Mulder H.L. Mechanism and role of MCP-1 upregulation upon chikungunya virus infection in human peripheral blood mononuclear cells. *Sci Rep.* 2016;6:32288. doi: 10.1038/srep32288
21. Randau T.M., Friedrich M.J., Wimmer M.D. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One.* 2014;9(2):e89045. doi: 10.1371/journal.pone.0089045
22. Patel R., Alijanipour P., Parvizi J. Advancements in Diagnosing Periprosthetic Joint Infections after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016;10:654–661. doi: 10.2174/1874325001610010654
23. Shahi A., Parvizi J. The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Rev.* 2016;1:275–278. doi: 10.1302/2058-5241.1.160019
24. Bottner F., Wegner A., Winkelmann W. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(1):94–99. doi: 10.1302/0301-620X.89B1.17485
25. Drago L., Vassena C., Dozio E. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(2):433–440.
26. Worthington T., Dunlop D., Casey A. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision. *Br J Biomed Sci.* 2010;67(2):71–76. doi: 10.1080/09674845.2010.11730294
27. Deirmengian C., Hallab N., Tarabishy A. Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(8):2017–2023. doi: 10.1007/s11999-010-1298-4
28. Jacovides C.L., Parvizi J., Adeli B. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2011;26(6):99–103.e1. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.025
29. Deirmengian C., Kardos K., Kilmartin P. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:3254–3262. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8