УДК 550.343.64:616–002:617–089.844:611.72 Оригинальная статья

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

С. В. Белова *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, доктор биологических наук;* ***И.А. Мамонова*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук;* ***Д.М. Пучиньян*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, профессор, доктор медицинских наук;* ***И.В. Бабушкина*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат медицинских наук;* ***Е.В. Гладкова*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, руководитель отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук;* ***Р.Г. Адилов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент 6-го курса лечебного факультета.*

PROGNOSTIC OPPORTUNITIES FOR INFECTIOUS INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PRIMARY ENDOPROSTHESIS OF LARGE JOINTS

S. V. Belova — *Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Senior Research Assistant, Doctor of Biological Science;* ***I.A. Mamonova —*** *Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Junior Research Assistant, Candidate of Biological Science;* ***D.M. Puchinyan —*** *Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Chief Research Assistant, Professor, Doctor of Medical Sciences,* ***I.V. Babushkina —*** *Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science,* ***E.V. Gladkova —*** *Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Candidate of Biological Sciences;* ***R.G. Adilov —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Faculty of General Medicine, 6-year-student.*

Дата поступления — 10.07.2017. Дата принятия в печать — 19.09.2017 г.

Белова С. В., Мамонова И.А., Пучиньян Д.М., Бабушкина И.В., Гладкова Е.В., Адилов Р.Г. **Возможность прогнозирования инфекционно-воспалительных осложнений при первичном эндопротезировании крупных суставов. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (3): 715–719.**

Цель: изучение возможности прогнозирования и диагностики инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов на основе определения показателей клеточного иммунитета. *Материал и методы.* В исследование включены 174 больных остеоартрозом крупных суставов в возрасте 61±13 лет, которым проведено эндопротезирование суставов. Опытную группу составили 22 пациента с инфекционно-воспалительными осложнениями, возникшими через 6–12 месяцев после операции; в группу сравнения вошли 152 пациента, у которых послеоперационный период проходил без особенностей. До и после первичного эндопротезирования пациентам проводили дифференцировку лейкоцитов по субпопуляциям (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) и их иммунофенотипирование. Группу контроля составили 40 здоровых лиц. Результаты оценивали при помощи разработанной балльной системы. *Результаты.* У больных с благоприятным течением послеоперационного периода суммарные значения показателей составляют не более 4–6 баллов. Во всех остальных случаях риск развития инфекционно-воспалительных осложнений существенно повышается и достигает максимальных значений у пациентов с суммой баллов 10–12. *Заключение.* Определение лабораторных показателей, характеризующих иммунную реактивность организма, позволяет оценить риск развития инфекционно-воспалительных послеоперационных осложнений и диагностировать их у больных остеоартрозом крупных суставов III стадии после тотального их замещения.

Ключевые слова: эндопротезирование крупных суставов, иммунологическая реактивность, инфекционно-воспалительные осложнения, прогнозирование.

Belova SV, Mamonova IA, Puchinyan DM, Babushkina IV, Gladkova EV, Adilov RG. **Prognostic opportunities for infectious inflammatory complications in primary endoprosthesis of large joints. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (3): 715–719.**

The aim: to study prognostic and diagnostic opportunities for infectious inflammatory complications of primary endoprosthesis of hip and knee joints on the basis of cellular immunity indices. *Material and Methods.* 174 patients with large joint osteoarthrosis aged 61±13 yrs which had undergone total joint replacement were enrolled into the study. The experimental group consisted of 22 patients with infectious inflammatory complications emerging from 6 up to 12 months postsurgically. The comparison group included 152 patients with favorable postsurgical period. We carried out WBC differentiation by subpopulations (lymphocytes, monocytes, granulocytes) and their immunophenotyping. 40 conventionally healthy individuals comprised the control group. The outcomes were estimated using the worked-out score system. *Results.* In patients with favorable postsurgical period total value of indices equaled not more than 4–6 points. In all the other cases the risk of infectious inflammatory complications is significantly higher and reaches its maximal values in patients with 10–12 points. *Conclusion.* The assessment of laboratory indices reflecting immune response of the body allows estimating the risk of infectious inflammatory postsurgical complications and diagnosing them in III grade large joint osteoarthorisis patients after total replacement.

Key words: large joint endoprosthesis, immune response, infectious inflammatory complications, prognostic opportunities.

Введение. Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов — широко распространенная патология опорно-двигательной системы, приводящая к разрушению хрящевых и костных структур, следствием чего является потеря трудоспособности, невозможность самостоятельного обслуживания, что негативно сказывается на социальной и экономической составляющих современного общества [1].

Основу патогенеза остеоартроза составляют метаболические нарушения взаимодействия суставного хряща, субхондральной кости и синовиальной жидкости, которые, наряду с иммунологической депрессией, развивающейся на фоне выполнения оперативного вмешательства и проявляющейся несостоятельностью клеточного и гуморального звеньев, приводят к развитию инфекционно-воспалительных осложнений после проведения первичного эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов и требуют комплексной коррекции, включающей консервативные и хирургические методы лечения [2, 3]. В связи с этим дальнейшего изучения требуют механизмы участия метаболических и иммунологических реакций в возникновении и прогрессировании дегенеративного процесса в тазобедренных и коленных суставах, знание особенностей которых даст практикующим врачам возможность эффективно диагностировать и прогнозировать вероятность развития инфекционно-воспалительных осложнений после первичного эндопротезирования [4–7].

Цель: изучение возможности прогнозирования и диагностики инфекционно-воспалительных осложнений после первичного эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов на основе определения показателей клеточного иммунитета.

Материал и методы. В исследование включены 160 больных (117 женщин и 43 мужчины) в возрасте 61±13 лет с остеоартрозом тазобедренных и коленных суставов III стадии, которым на базе НИИТОН СГМУ им. В.И. Разумовского проводили первичное эндопротезирование суставов, у 152 из них послеоперационный период проходил без инфекционно-воспалительных осложнений (группа сравнения). В опытную группу включили 8 больных (по результатам собственных наблюдений) и 14 архивных историй болезни пациентов, у которых в сроки от 6 до 12 месяцев после хирургического вмешательства развились инфекционно-воспалительные осложнения. Данные больные не имели в анамнезе указаний на наличие сопутствующих аллергических и аутоиммунных заболеваний, способных оказать влияние на изучаемые показатели. В группу контроля вошли 40 условно здоровых лиц (22 мужчины и 18 женщин), сопоставимых по возрасту, не имеющих патологии опорно-двигательного аппарата и сопутствующих аллергических и аутоиммунных заболеваний, которые были обследованы однократно.

В периферической крови исследуемых больных до хирургического вмешательства, а также через 4–5 месяцев после его осуществления проводили дифференцировку лейкоцитов по субпопуляциям (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) с помощью гематологического анализатора MEK 8222 K (Nihon Konden, Япония). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом лазерной проточной цитофлюориметрии на цитометре BD FACSCantoII (BD, США) с помощью набора реактивов для прямой иммунофлюоресценции BD Multitest 6-Color TBNK Reagent (BD, США); зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), В-лимфоцитов (CD3-CD19+), натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) — с помощью наборов моноклональных антител, меченых фикоэритрином (PE), флуоресцинизотиоцианатом (FITC), перидинин-хлорофилл протеином (Per-CP), алофикоцианином (APC).

Обработка цифрового материала проведена с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Осуществлена проверка нормальности распределения вариационных рядов по Колмогорову — Смирнову, последнее оказалось нормальным. Определены: средняя арифметическая (M), среднеквадратическое отклонение (σ), средняя ошибка средней арифметической (m), коэффициент достоверности по Стьюденту (t) и показатель вероятности (p).

Результаты. У большинства обследованных больных до операции имелось статистически значимое повышение количества лейкоцитов при увеличении относительного и абсолютного содержания моноцитов, а также абсолютного и относительного количества гранулоцитов. Абсолютное и относительное количество лимфоцитов было незначительно снижено (табл. 1).

При изучении иммунопатологических изменений у больных с остеоартрозом (ОА) тазобедренного и коленного суставов до первичного эндопротезирования установлено снижение абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов по сравнению с показателями лиц контрольной группы, преимущественно за счет Т-супрессоров (CD3+CD8+). На этом фоне проходило статистически значимое увеличение относительного количества Т-хелперов (CD3+CD4+) при существенном снижении абсолютного и относительного количества Т-супрессоров. Обнаружено статистически значимое увеличение относительного числа лимфоцитов с киллерной активностью — NK-клеток. Параллельно с этим наблюдали статистически значимое снижение абсолютного числа В-лимфоциты (CD3-CD19+) (табл. 2).

У пациентов с развившимися в послеоперационном периоде инфекционно-воспалительными осложнениями до операции имелись более выраженные негативные сдвиги иммунологических показателей по сравнению с теми пациентами, у которых они соответствовали тяжести состояния и послеоперационный период у которых протекал без осложнений. В данной группе в лейкоцитарной формуле наблюдали выраженный лейкоцитоз с увеличением абсолютного и относительного количества нейтрофильных гранулоцитов с превалированием палочкоядерных форм по сравнению с группой пациентов без инфекционно-воспалительных осложнений. Кроме того, определяли снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов при повышении абсолютного и относительного содержания моноцитов и гранулоцитов.

У этих же больных по сравнению со значениями в контрольной группе отмечали статистически значимое уменьшение абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов. При этом наблюдали существенное снижение абсолютного содержания Т-хелперов, а также абсолютного и относительного содержания Т-супрессоров (см. табл. 2).

Ответственный автор — Белова Светлана Вячеславовна
Тел.: +79063095543
E-mail: sarniito_bsv@mail.ru

Таблица 1

Показатели лейкоцитарной формулы при эндопротезировании крупных суставов (M±m)

Показатели лейкоцитарной формулы		Контрольная группа	Группы пациентов		
			до проведения эндопротезирования	без инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования	с инфекционно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования
Лейкоциты	абс. (10^9/л)	5,10±0,28	7,39±0,37 (p=0,000002)	7,16±0,16 (p=0,000001) (p_2=0,568713)	12,80±0,22 (p=0,000001) (p_1=0,000001) (p_2=0,000001)
Лимфоциты	абс. (10^9/л)	2,30±0,14	2,24±0,05 (p=0,686942)	2,78±0,07 (p=0,002482) (p_1=0,000001)	1,73±0,09 (p=0,001125) (p_1=0,000002) (p_2=0,000001)
	%	30,60±0,84	29,93±0,97 (p=0,602154)	31,50±0,60 (p=0,384392) (p_1=0,169662)	23,17±1,44 (p=0,000038) (p_1=0,000139) (p_2=0,000001)
Моноциты	абс. (10^9/л)	0,26±0,03	0,37±0,01 (p=0,000620)	0,45±0,01 (p=0,000001) (p_1=0,000001)	0,48±0,01 (p=0,000001) (p_1=0,000001) (p_2=0,035336)
	%	4,10±0,24	5,29±0,16 (p=0,000047)	5,64±0,12 (p=0,000001) (p_1=0,081111)	6,00±0,21 (p=0,000001) (p_1=0,007837)
Гранулоциты	абс. (10^9/л)	3,20±0,17	5,78±0,37 (p=0,000001)	5,33±0,09 (p=0,000001) (p_1=0,238210)	7,90±0,16 (p=0,000001) (p_1=0,000001) (p_2=0,000001)
	%	61,38±2,03	65,73±1,31 (p=0,073311)	62,57±1,61 (p=0,646552) (p_1=0,128922)	71,03±0,40 (p=0,000018) (p_1=0,000153) (p_2=0,000001)

Примечания (здесь и далее): p — показатель достоверности по сравнению с контрольной группой пациентов; p_1 — показатель достоверности различий по сравнению с группой пациентов до проведения эндопротезирования; p_2 — показатель достоверности различий по сравнению с группой пациентов без инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у пациентов при эндопротезировании крупных суставов (M±m)

Показатели		Контрольная группа пациентов	Группы пациентов		
			до проведения эндопротезирования	после эндопротезирования	
				без инфекционно-воспалительных осложнений	с инфекционно-воспалительными осложнениями
CD3+	абс.	1737,93±33,71	1278,13±76,18 (p=0,000001)	1370,21±51,12 (p=0,000001) (p_1=0,316318)	1127,82±53,64 (p=0,000001) (p_1=0,108443) (p_2=0,001295)
	%	75,22±1,04	72,04±1,09 (p=0,366053)	69,53±1,41 (p=0,001377) (p_1=0,160024)	71,47±1,21 (p=0,022120) (p_1=0,726748) (p_2=0,297900)
CD3+ CD8+	абс.	683,60±20,64	381,15±40,31 (p=0,000001)	473,74±48,80 (p=0,000106) (p_1=0,144533)	405,31±23,5 (p=0,000001) (p_1=0,605245) (p_2=0,208167)
	%	29,5±0,8	22,4±1,5 (p=0,000044)	22,3±2,4 (p=0,004915) (p_1=0,971837)	25,5±1,0 (p=0,002769) (p_1=0,087239) (p_2=0,220099)

Окончание табл. 2

Показатели		Контрольная группа пациентов	Группы пациентов		
			до проведения эндопротезирования	после эндопротезирования	
				без инфекционно-воспалительных осложнений	с инфекционно-воспалительными осложнениями
CD3+ CD4+	абс.	984,5±7,0	867,4±60,1 (p=0,075541)	894,6±57,6 (p=0,122963) (p_1=0,744082)	698,3±39,3 (p=0,000001) (p_1=0,019613) (p_2=0,005448)
	%	42,6±0,1	49,1±1,1 (p=0,000001)	46,9±2,1 (p=0,042211) (p_1=0,354125)	44,6±1,1 (p=0,075277) (p_1=0,004293) (p_2=0,333319)
CD16+ CD56+	абс.	234,0±24,5	272,1±34,8 (p=0,371761)	300,1±57,5 (p=0,291603) (p_1=0,677260)	222,3±16,8 (p=0,695112) (p_1=0,199158) (p_2=0,195780)
	%	10,1±1,0	14,8±1,6 (p=0,013565)	18,9±1,7 (p=0,000014) (p_1=0,080037)	14,5±1,0 (p=0,002870) (p_1=0,873848) (p_2=0,026989)
CD19+	абс.	325,6±3,0	229,7±28,1 (p=0,000834)	218,3±14,6 (p=0,000001) (p_1=0,719092)	196,5±16,4 (p=0,000001) (p_1=0,308907) (p_2=0,322191)
	%	14,1±0,1	11,9±1,2 (p=0,069213)	10,6±0,7 (p=0,000002) (p_1=0,350127)	12,4±1,0 (p=0,096005) (p_1=0,749272) (p_2=0,142154)

При сравнительном исследовании с группой пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода установлено статистически значимое уменьшение абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD3+), что обусловлено статистически значимым снижением абсолютного количества Т-хелперов (CD3+CD4+) и относительного содержания Т-супрессоров (CD3+CD8+).

Относительное содержание натуральных киллеров (CD16+CD56+) у пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями после протезирования крупных суставов оказалось статистически значимо выше контрольных значений и ниже по сравнению с результатами, полученными у пациентов с нормальным течением послеоперационного периода. Абсолютное же содержание натуральных киллеров существенно не отличалось от контроля и значений у больных без осложнений.

Анализ полученных результатов показал, что осложненный инфекционно-воспалительным процессом послеоперационный период наблюдался, как правило, у тех пациентов, у которых изучаемые лабораторные показатели имели более выраженную отрицательную направленность еще до операции.

Результаты собственного исследования, а также архивные материалы легли в основу разработки способа прогнозирования развития и диагностики гнойных осложнений после эндопротезирования крупных суставов путем сравнения значений показателей иммунологического статуса пациента до проведения первичного эндопротезирования и через 6–12 месяцев после выполнения операции.

Для этого оценивали полученные результаты по отдельным показателям в баллах и затем по сумме баллов всех показателей прогнозировали вероятность развития инфекционно-воспалительного процесса в области оперативного вмешательства. В способе использовали следующие обязательные составляющие: 1) определение абсолютного количества лейкоцитов, содержание которых в периферической крови >$10 \cdot 10^9$/л, соответствовало 3 баллам; 8–$9 \cdot 10^9$–2 баллам; 5–$7 \cdot 10^9$/л — 1 баллу; 2) определение абсолютного количества Т-супрессоров (CD3+CD8+) по сравнению со значением, полученным до проведения оперативного вмешательства, при этом сохранение значений показателя на уровне дооперационных значений соответствовало 3 баллам; повышение значений показателя не более чем на 5% — 2 баллам; повышение на 15–20% — 1 баллу; 3) определение абсолютного количества Т-хелперов (CD3+CD4+) по сравнению со значением, полученным до проведения оперативного вмешательства, при этом снижение содержания на 17–25% соответствовало 3 баллам; повышение содержания не менее чем на 5% — 2 баллам; изменения в диапазоне: от уменьшения менее чем на 5% до возрастания не более чем на 17% — 1 баллу; 4) определение абсолютного количества NK-клеток (CD16+CD56+) по сравнению со значением, полученным до проведения оперативного вмешательства, при этом повышение содержания на 5–10% соответствовало 3 баллам; сохранение значений показателя на уровне дооперационных показателей — 2 баллам; снижение содержания на 5–15% — 1 баллу.

Согласно нашим данным у больных с благоприятным течением послеоперационного периода суммарные значения показателей составляют не более 4–6 баллов. Во всех остальных случаях риск развития инфекционно-воспалительных осложнений существенно повышается и достигает максимальных значений у пациентов с суммой баллов 10–12.

Обсуждение. Данные, полученные в ходе проведения исследования, показали достаточно выраженные иммунологические нарушения у больных с остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей как до, так и после хирургического вмешательства. Обнаруженные изменения изучаемых показателей после оперативного вмешательства расценены как специфическая реакция организма на тяжелую хирургическую агрессию, связанную с эндопротезированием. Аналогичные результаты были описаны в обзоре литературы [8, 9] по анализу лабораторных диагностических маркеров у больных с остеартрозом крупных суставов при их эндопротезировании. В работе основное внимание уделяли гемостазиологическим, биохимическим и иммунологическим тестам. Иммунологические нарушения у данного контингента больных заключались в изменениях клеточного и гуморального иммунитета, не обеспечивающих адекватную защитную реакцию организма. Об этом же свидетельствуют и результаты, представленные в работе [10–12], в которой показано, что у больных при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава снижена фагоцитарная активность сегментоядерных нейтрофилов, повышены уровни Т- и В-лимфоцитов и содержание иммуноглобулинов.

Заключение. Оценка иммунной реактивности организма позволяет оценить риск развития инфекционно-воспалительных послеоперационных осложнений и диагностировать их у больных остеоартрозом крупных суставов III стадии после тотального их замещения. Своевременная коррекция иммунологического статуса позволит уменьшить частоту развития инфекционных послеоперационных осложнений, улучшить качество жизни больных и снизить стоимость послеоперационной реабилитации больных.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Роль серологических маркеров в дифференциальной диагностике новообразований костной системы». Регистрационный номер 115032440021.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — С. В. Белова; получение и обработка данных — С. В. Белова, И.А. Мамонова, Д.М. Пучиньян, И.В. Бабушкина, Е.В. Гладкова, Р.Г. Адилов; анализ и интерпретация результатов — С. В. Белова, И.А. Мамонова, Д.М. Пучиньян, И.В. Бабушкина, Е.В. Гладкова; написание статьи — С. В. Белова; утверждение рукописи для публикации — С. В. Белова, Д.М. Пучиньян.

References (Литература)

1. Dmitrieva LA, Korshunova EYu, Lebedev VF. Immunopathologic manifestations in patients with severe forms of coxarthrosis. Medical Immunology (Russia) 2009; 11 (2-3): 161–168. Russian (Дмитриева Л.А., Коршунова Е.Ю., Лебедев В.Ф. Иммунологические проявления у больных с тяжелыми формами коксартроза. Медицинская иммунология 2009; (2-3): 161–168).

2. Norkin IA, Shpinyak SP, Girkalo MV, Barabash AP. Outcomes of surgical treatment of infectious complications of total endoprosthesis of large joints. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova 2014; (3): 67–71. Russian (Норкин И.А., Шпиняк С. П., Гиркало М.В., Барабаш А.П. Исходы хирургического лечения инфекционных осложнений тотального эндопротезирования крупных суставов. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2014; (3): 67–71).

3. Shpinyak SP, Barabash AP, Lyasnikova AV. The use of spacers in the treatment of infectious complications in total knee replacement. Modern problems of science and education 2015; (5): 3. Russian (Шпиняк С. П., Барабаш А.П., Лясникова А.В. Применение спейсеров в лечении инфекционных осложнений тотального эндопротезирования коленного сустава. Современные проблемы науки и образования 2015; (5): 3).

4. Belova SV, Mamonova IA, Gladkova EV, Babushkina IV. Features of the status of the metabolic status of patients with lesion of large joints in surgical treatment. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy 2016; (11-3): 430–433. Russian (Белова С. В., Мамонова И.А., Гладкова Е.В., Бабушкина И.В. Особенности состояния метаболического статуса больных с поражением крупных суставов при оперативном лечении. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2016; (11-3): 430–433).

5. Worthington T, Duntop D, Casey A, et al. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adgesin molecule-1 and Ig G to short-chain exocecellular lipoteichoic acids as prediction of infection in total joint prosthesis revision. Br J Biomed Sci 2010; 71–76.

6. Markelova EV, Winchell RV, Kuzmin IN. Monitoring the level of IL-2, IL-2sR, IL-6, IL-6sR in patients before and after replacement of hip joint. Byulleten' VSNTs SO RAMN 2006; 4 (50): 181–185. Russian (Маркелова Е.В., Винчель Р.В., Кузьмин И.Н. Мониторинг уровня IL-2, IL-2sR, IL-6, IL-6sR у больных до и после эндопротезирования тазобедренных суставов. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2006; 4 (50): 181–185).

7. Karyakina EV, Norkin IA, Gladkova EV, et al. Structural and functional characteristics of bone tissue and blood cytokines in health and disease of the joints. Russian Journal of Physiology 2014; (100-2): 238–247. Russian (Карякина Е.В., Норкин И.А., Гладкова Е.В. и др. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2014; (100-2): 238–247).

8. Gladkova EV, Karyakina EV, Mamonova IA, et al. Immune reactivity of bone tissue in osteoarthrosis patients. Medical immunology (Russia) 2015; (17-S): 329. Russian (Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Мамонова И.А. и др. Иммунная реактивность костной ткани у пациентов с остеоартрозом. Медицинская иммунология 2015; (17-S): 329).

9. Chebotar IV. Mechanisms of antibiocytic immunity. Vestnik RAMN 2011; (2): 22–29. Russian (Чеботарь И.В. Механизмы антибиопленочного иммунитета. Вестник РАМН 2011; (2): 22–29).

10. Diagnostic program for infectious complications after endoprosthetics of large joints. Patent №2016663062. Russian Federation / Mamonova IA, Moiseev EP, Babushkina IV, Gladkova EV, Puchinyan DM. Claimed: 10/20/2016. Published on: 12/20/2016. Date of registration: 11/28/2016. Russian (Программа диагностики инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов / Мамонова И.А., Моисеев Е.П., Бабушкина И.В., Гладкова Е.В., Пучиньян Д.М. №2016663062. Дата публикации: 20.12.2016. Номер и дата поступления заявки: 201666101320.10.2016. Дата регистрации: 28.11.2016).

11. Filipenko VA, Leont'eva FS, Morozenko DV, Korzh IV. Laboratory diagnostic markers in the assessment of patients with osteoarthritis requiring replacement of large joints (literature review). Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie 2013; (2): 122–126. Russian (Филипенко В.А., Леонтьева Ф.С., Морозенко Д.В., Корж И.В. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы). Ортопедия, травматология и протезирование 2013; (2): 122–126).

12. Voloshin VP, Eremin AV, Onoprienko GA, et al. Revision hip arthroplasty for deep infection. Al'manakh klinicheskoy meditsiny 2008; (18): 35–44. Russian (Волошин В.П., Еремин А.В., Оноприенко Г.А. и др. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава при глубокой инфекции. Альманах клинической медицины 2008; (18): 35–44).