

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ЗАСТАРЕЛЫХ ВЕРТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ БЕДРЕННОЙ КОСТИ**Антонов А.А.*¹, Решетникова В.В.², Должикова Ю.И.²,
Солод Э.И.¹, Лазарев А.Ф.¹, Антонов А.К.³, Горенков Р.В.³,
Симонова А.В.³, Талипов И.А.⁴**

DOI: 10.25881/20728255_2022_17_4_2_46

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва³ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва⁴ ГБПОУ ДЗМ «Медицинский колледж №7», Москва

Резюме. Для прогнозирования у пациентов послеоперационных инфекционных осложнений и их профилактики очень важно изучить маркеры воспаления при выполнении тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при застарелых вертельных переломах бедренной кости.

Цель: Изучение динамики маркеров воспаления у больных с застарелыми вертельными переломами в периоперационном периоде, которым проводили тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава для улучшения эффективности лечения и оценки качества жизни.

Методы: клинический, лабораторный, иммуноферментный, статистический.

У больных с послеоперационными осложнениями зарегистрированы более высокие уровни С-реактивного белка, СОЭ и провоспалительных цитокинов.

Выводы: В результате проведенных исследований было показано, что факторами риска развития послеоперационных осложнений являются пожилой и старческий возраст больных, наличие коморбидной патологии и курение. Повышенные уровни С-реактивного белка, СОЭ, лейкоцитоз и уровень сывороточного ИЛ-6 могут рассматриваться как надежные предикторы воспалительных реакций в раннем послеоперационном периоде. Высокие уровни ИЛ-8 в крови являются признаком инфекционных осложнений.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; маркеры воспаления; цитокины; застарелый вертельный перелом.

Частота первичных инфекций при эндопротезировании тазобедренного сустава в этом исследовании достигает 1,7%. Пациенты, у которых развилась инфекция, имели более трех сопутствующих заболеваний [1–5]. Учитывая растущее количество имплантатов, устанавливаемых каждый год, как по поводу артрита, так и при переломах шейки бедра, а значительная часть пациентов составляют пожилые люди с отягощенным анамнезом, количество послеоперационных осложнений будет увеличиваться [6]. Поэтому раннее выявление инфекции необходимо для принятия своевременного решения о тактике лечения. Мониторинг маркеров воспаления в предоперационном периоде может помочь в раннем распознавании инфекции и системной воспалительной

INFLAMMATORY MARKERS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WHO UNDERWENT TOTAL HIP REPLACEMENT WITH LONG-STANDING TROCHANTER FRACTURES OF THE FEMUR**Antonov A.A.*¹, Reshetnikova V.V.², Dolzhikova Yu.I.², Solod E.I.¹, Lazarev A.F.¹,
Antonov A.K.³, Gorenkov R.V.³, Simonova A.V.³, Talipov I.A.⁴**¹ N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow³ Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIK»), Moscow⁴ Medical College No. 7, Moscow

Abstract. Rationale: In order to predict postoperative infectious complications in patients and their prevention, it is very important to study the markers of inflammation when performing total hip replacement with long-standing trochanter fractures of the femur.

Objective: Study of the inflammation markers dynamics in patients with total hip arthroplasty and old trochanteric fractures in the postoperative period.

Methods: clinical, laboratory, ELISA, statistics.

Results: In patients with postoperative complications elevated levels of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and pro-inflammatory cytokines are recorded.

Conclusion: As a result of the studies, it was revealed that the risk factors for the development of postoperative complications are advanced and senile age, comorbid disease and smoking. Elevated levels of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, leukocytosis and serum IL-6 may be regarded as significant predictors of inflammatory events in the postoperative period. High levels of IL-8 in the blood suggestive of the manifestations of infectious complications.

Keywords: total hip arthroplasty; inflammation markers; cytokines; old trochanteric fracture.

реакции (СВР) [7]. Кроме того, использование этих маркеров может позволить избежать избыточного использования визуализирующих тестов, таких как: контрольная рентгенограмма, сцинтиграфия и ПЭТ/КТ, и прибегать к ним только при обоснованном подозрении на инфекцию. В качестве воспалительных маркеров использовали С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, прокальцитонин, количество лейкоцитов и содержание палочкоядерных нейтрофилов у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование (ТЭП) тазобедренного сустава при застарелых вертельных переломах бедренной кости. У пациентов с ТЭП уровень СРБ достигал максимального уровня на 2-е сутки после операции и нормализовался в течение 10–14 суток. Концентрация СРБ у больных с

* e-mail: antak60@mail.ru

перимплантационным воспалением возвращалась к дооперационному уровню только через несколько месяцев. По мнению авторов пациенты, у которых наблюдалось длительное повышение СРБ, требуют дополнительного обследования для выявления перипротезной инфекции [8]. Проведены исследования, предполагающие изменение биохимической среды сустава в условиях травмы по сравнению с эндопротезированием. Neumaier et al. продемонстрировали, что в остром периоде уровень СРБ был статистически выше у пациентов с более инвазивными вмешательствами по поводу переломов проксимального отдела бедренной кости. В условиях неосложненного ТЭП [9] Aalto et al. продемонстрировали, что через 1 год после операции, СОЭ оставалась повышенной; однако уровень СРБ нормализовался через 3 недели после операции [10]. В литературе проанализированы критерии диагностики перипротезной инфекции при первичном ТЭП. Spanghel и соавт. [11] проспективно проанализировали предоперационное и интраоперационное тестирование большой группы пациентов с ТЭП на вероятность инфекции. В их исследовании уровень СРБ >10 мг/л имел чувствительность 96%, специфичность — 92% и отрицательную прогностическую ценность — 99%. Они предположили, что СРБ>10 мг/л должен стимулировать синовиальную культуру пораженного сустава. Ghanem et al. предположили, что СРБ>10 мг/л и СОЭ>30 мм/час. независимо друг от друга в высокой степени предполагают (чувствительность больше 90%) перипротезной инфекции, при этом сочетание обоих пороговых значений значительно повышает чувствительность к инфекции до 97,6% [12]. Кроме вышеперечисленных маркеров воспаления большой интерес в качестве прогностических маркеров СВР у пациентов после расширенных операций представляет измерение уровней провоспалительных цитокинов [13]. Многочисленные исследования продемонстрировали их прогностическую значимость у пациентов с послеоперационными осложнениями. Интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли (ФНО) высвобождаются иммунокомпетентными клетками в ответ на травму и инфекции, являясь триггерами СВР [14]. У больных с ТЭП было обнаружено повышение уровня медиаторов воспаления и, прежде всего ИЛ-6, при различных хирургических вмешательствах, включая операции на бедренном суставе. Как известно, ИЛ-6 участвует в ранних стадиях послеоперационной воспалительной реакции, а его уровни связаны с инвазивностью хирургических методов [15]. Местные и системные воспалительные реакции во время и после операции у пациентов, перенесших ТЭП тазобедренного сустава, имеют важное значение в развитии послеоперационных осложнений и длительности восстановительного периода. Ряд исследований показали, что плановые операции у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, приводят к значительному увеличению интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови. Это увеличение было связано с высвобождением ИЛ-6

из иммунокомпетентных клеток в области раны и тесно коррелирует с хирургической травмой, определяемой продолжительностью операции и объемом кровопотери во время операции [16]. Сывороточный ИЛ-6 является многообещающим инструментом для диагностики послеоперационных осложнений. При ТЭП тазобедренного сустава для прогноза ранних послеоперационных осложнений Международным консенсусным митингом (ICM) был рекомендован комбинированный метод определения уровня сывороточного ИЛ-6 и СБР [17]. Было показано, что ИЛ-6 и СРБ рассматриваются как комбинированный скрининговый тест для выявления послеоперационных осложнений [18]. Наряду с повышением системных уровней ИЛ-6 у больных с ТЭП отмечали повышение ИЛ-8, при этом уровни других провоспалительных цитокинов изменялись незначительно [19]. Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных определению факторов воспаления у больных с ТЭП, практически отсутствуют данные, касающиеся больных с застарелыми переломами.

Цель исследования — изучение динамики маркеров воспаления у больных с диагнозом: ТЭП тазобедренного сустава при застарелых вертельных переломах.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе травматолого-ортопедического отделения №1 «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России 2 травматологического отделения ГКБ им. С.С. Юдина. В исследование включены 32 пациента с ТЭП и застарелыми вертельными переломами. Средний возраст больных составлял 55 лет (от 45–80 лет). 10 женщин и 22 мужчины. У 15 из которых наблюдались воспалительные и инфекционные осложнения в виде нагноения и некроза краев раны, а также перимплантационного воспаления. Критерием исключения была тяжелая соматическая патология (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, распространенные онкологические заболевания). Для ТЭП тазобедренного сустава при застарелых вертельных переломах использовали эндопротезы Вагнера на цементной и безцементной основе. Цемент применяли при остеопорозе костей и нестатическим поражением костной ткани.

Лабораторный анализ

Работа выполнена на базе отделения травматологии. Образцы крови из локтевой вены были получены за 1 час до операции, через 24 и 72 час. после операции. Анализ СРБ и СОЭ проводили сразу после взятия крови. Образцы для исследования цитокинов центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 5 мин., полученную сыворотку хранили при -80 °С. Уровень сывороточных цитокинов ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6 и ИЛ-8 измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ELISA для человеческих цитокинов (Вектор-бест). В 96-луночные коммерческие планшеты с иммобилизованными антителами (против ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 или ФНОα)

вносили разведенные коммерческим буфером образцы сывороток. Для построения калибровочной кривой использовали стандартные разведения цитокинов. После 2-х часовой инкубации в термостатируемом шейкере Biosan (37 °С, 350 об/мин.) и отмывки лунок буфером в планшет вносили биотинилированные антитела той же специфичности (против ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 или ФНО α). Планшет инкубировали в термостатируемом шейкере 1 час. (37 °С, 350 об/мин.). После удаления содержимого лунок и их отмывки в планшет вносили конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена на 30 мин. После удаления содержимого лунок и их отмывки в планшет вносили субстрат пероксидазы хрена — перекись водорода и хромоген тетраметилбензидин. Через 25 мин. реакцию останавливали стоп-реагентом. Оптическую плотность измеряли с помощью спектрофотометра (450 нм). Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре Multiscan MS (Labsystem). Концентрации цитокинов рассчитывали на основании кривой, построенной при использовании стандартных образцов. Концентрацию в сыворотке стандартных маркеров системного воспаления и повреждения тканей СРБ и СОЭ определяли с использованием стандартных методов. Полученные результаты предоставлены в виде средних значений и стандартных

отклонений или медианы. Независимый выборочный t-критерий использовался для двумерных сравнений нормально распределенных переменных. Критерий Уилкоксона-Манна-Уитни использовался для двумерного сравнения ненормально распределенных переменных. Значимость была определена как $p < 0,05$.

Результаты

Как следует из данных, представленных в таблице 1, в группе пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями отмечается достоверно большее количество пациентов пожилого возраста, страдающих хроническими заболеваниями, по сравнению с группой без осложнений. Кроме того, наблюдается статистически значимое увеличение процента курильщиков в группе с осложнениями.

В таблице 2 приведена динамика лабораторных показателей периферической крови пациентов двух групп в периоперационном периоде. Согласно представленным результатам у пациентов в обеих группах на 1–3 сутки после операции отмечалось значимое повышение воспалительных маркеров СРБ и СОЭ, лейкоцитоз, а также отмечалось увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов. В этот период более выраженные изменения рассматриваемых параметров регистрировались в группе с осложнениями. К 14 суткам в группе без осложнений наблюдали восстановление маркеров воспалительной реакции, в то время как в группе с осложнениями в этот период данные показатели превышали исходные значения ($p < 0,05$).

Исследование динамики концентрации сывороточных цитокинов продемонстрировало значительное увеличение содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови пациентов обеих групп на 1–3 сутки после проведения операции. В этот период более высокие уровни этих медиаторов воспаления были обнаружены у пациентов с осложнениями. К 5–7 суткам в группе без осложнений данные цитокины приближались к исходным значениям, в то время как в группе с осложнениями к 14 суткам их сывороточные концентрации оставались повышенными (Рис. 1).

Табл. 1. Характеристика пациентов, перенесших ТЭП тазобедренного сустава

Показатель	Без осложнений (n = 17)	С осложнениями (n = 15)	p - значение
Пол			0,85
Мужчин	7 (41%)	6 (40%)	–
Женщин	10 (59%)	9 (60%)	–
Средний возраст	50 (25–72)	65 (46–85)	0,04
Курение	5 (30%)	8 (53%)	0,031
Сахарный диабет	2 (13%)	5 (33%)	0,038
Подагра	1 (6%)	3 (18%)	0,05
Сердечно-сосудистые заболевания	6 (85%)	9 (15%)	0,79
Онкологические заболевания	1 (6%)	1 (7%)	0,34

Табл. 2. Лабораторные показатели у больных, перенесших ТЭП тазобедренного сустава (медианные значения)

Показатель	Без осложнений (n = 17)						С осложнениями (n = 15)					
	До операции	После операции, сут.					До операции	После операции, сут.				
		1	3	5	7	14		1	3	5	7	14
СРБ	7,5	13,7*	14,0*	12,9*	9,0	8,2	9,8	20,1*#	25,1*#	27,2*#	26,9*#	28,1*#
СОЭ	20,1	32,7*	37,3*	29,0	22,1	21,7	22,1	33,1*	37,2*	45,1*	38,2*	35,9*
Лейкоциты	5	8	8	7	7	7	9	12*	13*#	13*#	14*#	12
Сегменто-ядерные	64	70	71	69	68	66	56,3	58,8	54,8	57,0	57,0	60,2
Палочко-ядерные	7	9	8	8	7	7	6,1	9,8	9,2	9,4	10,2	10,0
Эозино-филы	2	3	2	2	2	2	6	5	5	6	6	5
Лимфо-циты	21	23	21	20	20	19	26	34	34	33	33	26
Тромбо-циты	234	266	246	261	261	277	293	301	302	299	286	274

Примечание: * — достоверные отличия от исходного уровня; # достоверные отличия от группы с осложнениями.

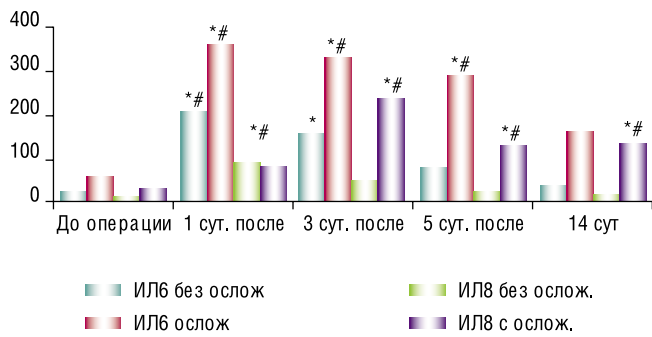


Рис. 1. Динамика сыровороточного уровня ИЛ6 и ИЛ8 у пациентов с перимплантационным воспалением и без осложнений в периоперационном периоде. * — достоверные отличия от исходного уровня; # — достоверные отличия от группы с осложнениями.

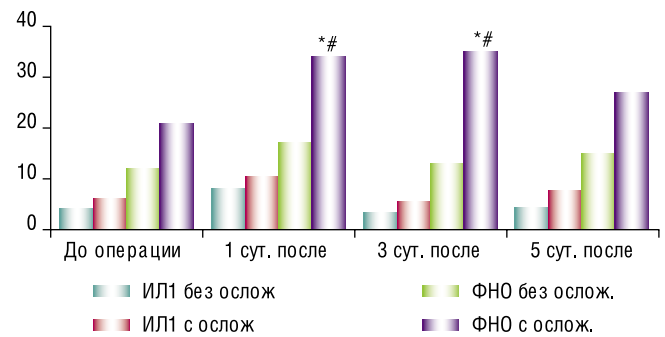


Рис. 2. Динамика сыровороточного уровня ИЛ1 и ФНО у пациентов с перимплантационным воспалением и без осложнений в периоперационном периоде. * — достоверные отличия от исходного уровня; # — достоверные отличия от группы с осложнениями.

Пики повышения содержания ИЛ-8 были связаны с наличием гнойных осложнений и снижались после адекватной санации раны.

Динамика уровня ФНО и ИЛ-1 была сходной с таковой для ИЛ-6 и ИЛ-8, однако повышение этих провоспалительных цитокинов имело умеренный характер и их концентрации не превышали 35 мг/мл (Рис. 2).

Обсуждение

Проведён сравнительный анализ уровня воспалительных маркеров ИЛ-6, ИЛ-8 СРБ и СОЭ, а также содержания лейкоцитов в крови больных с воспалительными осложнениями и без осложнений в раннем послеоперационном периоде после ТЭП тазобедренного сустава. В результате проведенных исследований было показано, что факторами риска развития послеоперационных осложнений является пожилой и старческий возраст больных, наличие коморбидной патологии и фактор курения. Как известно, у пациентов старшей возрастной группы часто наблюдаются сопутствующие заболевания и синдром хронической воспалительной реакции пожилых, которые являются неблагоприятным фоном для посттравматических воспалительных реакций организма [20]. Очевидно, что эти факторы обуславливают развитие послеоперационных осложнений. Из исследованных провоспалительных цитокинов важное прогностическое значение имеет ИЛ-6, уровень которого оставался значительно повышенным в течение всего периода наблюдения у пациентов в группе с осложнениями, а также ИЛ-8, пиковые концентрации этого цитокина обнаружены на фоне развития гнойных осложнений, которые снижались при санации очага инфекции. Увеличение содержания в крови ИЛ-8 может рассматриваться как показатель инфекционных осложнений. Пиковые концентрации этого цитокина обнаружены на фоне развития гнойных осложнений, которые снижались при санации очага инфекции. Эти результаты соответствуют полученным ранее данным об увеличении концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных с

ТЭП послеоперационными осложнениями. Проведенные ранее исследования показали, что у больных с ТЭП комбинация СРБ и ИЛ-6 является более надежным предиктором послеоперационных осложнений, чем ИЛ-6. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наряду с уровнями СРБ и ИЛ-6, СОЭ и лейкоцитозом в сочетании с повышением уровня ИЛ-8 могут рассматриваться как маркеры воспалительных реакций в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших ТЭП тазобедренного сустава при застарелых вертельных переломах. Длительное повышение уровня противовоспалительных цитокинов у лиц пожилого и старческого возраста в постоперационном периоде может вызывать воспалительный ответ в ЦНС, тем самым препятствуя функции нейронов и синапсов, что в конечном итоге приводит к нарушению когнитивных функций после операции. Поэтому у рассматриваемой категории пациентов следует более тщательно проводить мониторинг медиаторов воспаления [21; 22].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ТЭП у больных с застарелыми вертельными переломами маркерами воспаления являются повышенные концентрации СРБ СОЭ и ИЛ-6. Высокие уровни в крови ИЛ-8 могут свидетельствовать о перимплантационной инфекции. Исследование ИЛ-6 и ИЛ-8 в сочетании с определением СРБ, СОЭ и количеством лейкоцитов в периопреационном периоде у перенесших ТЭП тазобедренного сустава при застарелых вертельных переломах позволит в ранние сроки прогнозировать развитие воспалительных и/или инфекционных осложнений и своевременно сформировать лечебно-профилактические мероприятия, направленные на нивелирование воспалительных и инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших ТЭП тазобедренного сустава при застарелых вертельных переломах бедренной кости.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Marmor S, Kerroumi Y. Patient-specific risk factors for infection in arthroplasty procedure. *Orthopaedics Traumatology: Surgery Research*. 2016; 102(1): 113-119. doi: 10.1016/j.otsr.2015.05.012.
- Haidukewych GJ, Berry DJ. Hip arthroplasty for salvage of failed treatment of intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85(5): 899-904. doi:10.2106/0004623-200305000-00019.
- McKinley JC, Robinson CM. Treatment of displaced intracapsular hip fractures with total hip arthroplasty: comparison of primary arthroplasty with early salvage arthroplasty after failed internal fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84(11): 2010-2015. doi:10.2106/0004623-200211000-00016.
- Ranawat A, Zelken J, Helfet D, Buly R. Total hip arthroplasty for posttraumatic arthritis after acetabular fracture. *J Arthroplasty*. 2009; 24(5): 759-767. doi: 10.1016/j.arth.2008.04.004.
- Hughes JL, Allen BC, Shaver C. Role of inflammatory markers in the preoperative evaluation of patients undergoing salvage total hip arthroplasty. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022; 35(1): 10-14. doi: 10.1080/08998280.2021.1977077.
- Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(2): 302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
- Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-Reactive protein. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37(3): 275-279. doi: 10.1515/CCLM.1999.048.
- Ouyang Z, Li H, Liu X, et al. Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with three-phase bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2014; 28(10): 994-1003. doi: 10.1007/s12149-014-0899-5.
- Neumaier M, Braun KF, Sandmann G, Siebenlist S. C-Reactive Protein in Orthopaedic Surgery. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2015; 82(5): 327-331.
- Aalto K, Osterman K, Peltola H, Räsänen J. Changes in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1984; 184: 118-120.
- Spanghel MJ, Younger AS, Masri BA, Duncan CP. Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *Instr Course Lect*. 1998; 47: 285-289.
- Ghanem E, Antoci VJr, Pulido L, et al. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(6): e444-9. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.017.
- Тугуз А.Р., Анисимова Н.Ю., Вершинина М.Ю., Киселевский М.В. Исследование соотношений основных цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров // *Иммунология*. — 2003. — Т.24. — №3. — С.184. [Tuguz AR, Anisimova NYu, Vershinina MYu, Kiselevsky MV. A correlation of the main blood cytokines in oncology patients and in healthy donors. *Immunology*. 2003; 24(3): 184. (In Russ.)]
- Громова Е.Г., Тугуз А.Р., Денисов А.Ю., и др. Динамика содержания TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-2 при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью // *Иммунология*. — 2002. — Т.23. — №1. — С.61-78. [Gromova EG, Tuguz AR, Denisov AYU, et al. Dinamika sodержaniya TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-2 pri gemodialize u bol'nyh hronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. *Immunologiya*. 2002; 23(1): 61-78. (In Russ.)]
- Grezda K, Jelic M, Daci A, et al. Comparison of systemic inflammatory responses of proximal femoral nail versus dynamic hip screw after treatment of patients with pertrochanteric fractures: A prospective comparative study. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2021; 55(4): 293-298. doi: 10.5152/j.aott.2021.20193.
- Minetto MA, Oprandi G, Saba L, et al. Serum interleukin-6 response to elective total hip replacement surgery. *Int Orthop*. 2006; 30(3): 172-6. doi: 10.1007/s00264-006-0073-3.
- What serum test(s) have the best diagnostic accuracy for periprosthetic joint infection (PJI)? Does the combination of any number of tests increase the diagnostic accuracy? ICM Philly. 2019. Available at: <https://icmphilly.com/questions/what-serum-tests-best-diagnostic-accuracy-periprosthetic-joint-infection-pji-combination-tests-increase-diagnostic-accuracy>.
- Li C, Ojeda Thies C, Xu C, Trampusz A. Is combining serum interleukin-6 and C-reactive protein a reliable diagnostic tool in periprosthetic joint infections? *J Orthop Surg Res*. 2020; 15(1): 450. doi: 10.1186/s13018-020-01864-7.
- Bastian D, Tamburstuen MV, Lyngstadaas SP, Reikerås O. Systemic and local cytokine kinetics after total hip replacement surgery. *Eur Surg Res*. 2008; 41(4): 334-340. doi: 10.1159/000157176.
- Зиновьев П.А., Шубина И.Ж., Яменсков В.В., Киселевский М.В. Хроническое воспаление у пожилых: Механизмы развития и связь с атеросклерозом // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2021. — Т.20. — №2. — С.10-18. [Zinoviev PA, Shubina IZh, Yamenskov VV, Kiselevsky MV. Chronic inflammation in the elderly: Mechanisms of development and association with atherosclerosis. *Russian Journal of Biotherapy*. 2021; 20(2): 10-18. (In Russ.)]
- Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, et al. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(4): 420-426. doi:10.1093/gerona/62.4.420.
- Chunmei Fu, Jincheng Lin, Guoliang G, et al. Inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction for patients undergoing total hip arthroplasty: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2022; 34(2): 277-288. doi: 10.1007/s40520-021-01919-7.