

# Stanovení hladiny glukózy, laktátu, NGAL a KEB ve výpotku u infekcí TEP kolen a kyčlí

## Glucose, Lactate, NGAL and Coefficient of Energy Balance in Synovial Fluid in Patients with Hip and Knee Prosthetic Joint Infection

M. SVOBODA<sup>1</sup>, J. GALLO<sup>1</sup>, J. ZAPLETALOVÁ<sup>2</sup>, J. PROŠKOVÁ<sup>3</sup>, J. JURÁŇOVÁ<sup>4</sup>, Y. LOVEČKOVÁ<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ortopedická klinika Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup> Ústav lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>3</sup> Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>4</sup> Hematoonkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>5</sup> Ústav mikrobiologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

### ABSTRACT

#### PURPOSE OF THE STUDY

Laboratory methods are central to prosthetic joint infection (PJI) diagnosis. Most research teams focus on detection of specific inflammatory markers, causative pathogens, or on assessment of the tissue response. This study sought to determine the optimal cut-off values and diagnostic performance of selected synovial markers in relation to the diagnosis of hip or knee PJI. The studied markers were synovial level of glucose, lactate, coefficient of energy balance (CEB) and NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin).

#### MATERIAL AND METHODS

This prospective study includes 89 patients who underwent revision total knee or hip arthroplasty for septic or aseptic reasons in the period from 2014 to 2017. Among these 89 patients, there are 2 cases of prosthetic hip infection, 22 cases of prosthetic knee infection, 31 aseptic revision total hip arthroplasties and 34 aseptic revision total knee arthroplasties. The diagnostic characteristics of the studied methods were set in relation to the reference standard, the 2013 MSIS (Musculoskeletal Infection Society) criteria. The cut-off values were calculated using the ROC (receiver operating characteristic curve) analysis.

#### RESULTS

The synovial glucose test is considered positive if the glucose level drops below 2.65 mmol/L. The area under the curve is 0.813, sensitivity 75.0%, specificity 83.1%. The synovial lactate test is considered positive if lactate level rises above 8.87 mmol/L. The area under the curve is 0.882, sensitivity 70.8%, specificity 95.4%. Synovial NGAL is considered positive if its level exceeds 998 µg/L. The area under the curve is 1.000, sensitivity 100.0%, specificity 100.0%. CEB is considered positive if its value is lower than +4.665. The area under the curve is 0.883, sensitivity 91.7% and specificity 69.8%. Combining of these tests with other synovial markers does not improve the diagnostic performance of the studied tests.

#### CONCLUSIONS

The glucose and lactate levels and CEB undoubtedly reflect the presence of an inflammatory process in a prosthetic joint. However, the diagnostic characteristics of these tests are not better than those of other modern diagnostic techniques. As opposed to these tests, synovial NGAL shows excellent diagnostic performance. Nonetheless, the potential of this method shall be verified on larger cohorts of patients.

**Key words:** prosthetic joint infection, periprosthetic infection, total knee arthroplasty, total hip arthroplasty, diagnosis, glucose, lactate, CEB, NGAL.

Studie byla hrazena z grantových prostředků IGA MZ ČR 17-29680A a AZV NU21-06-00370.

### ÚVOD

Přes veškerou péči zůstává infekce kloubní náhrady (IKN) závažnou komplikací endoprotetiky (22). V diagnostice IKN se rutinně používá celá řada laboratorních a zobrazovacích metod, jejichž správné použití zvyšuje pravděpodobnost správné diagnózy (8). Hodnota diagnostické metody se stanovuje v diagnostických studiích. Obecně platí, že žádná diagnostická metoda nemá za všech okolností současně 100% senzitivitu a specifitu. Jedním z parametrů, který významně ovlivňuje výsledek diagnostické studie, má být definice IKN. Další silný

parametr představuje spektrum pacientů, kteří byli do studie zařazeni. Když se diagnostická studie provede na souboru jednoznačných infekcí, výsledky nově testované metody bývají ohromující (někdy dokonce 100% senzitivita a specifita).

Zánětlivé infekční markery, které lze stanovit v kloubním výpotku, můžeme rozdělit do několika skupin. Zjednodušeně jde o látky produkované imunitními buňkami, které působí proti bakteriím (např. NGAL – lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů, alfa-defensin, CRP – C-reaktivní protein), růstové faktory (např. VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor, G-CSF – granu-

Tab. 1. Základní charakteristiky pacientů ve skupinách s infekcí kloubní náhrady a s aseptickým selháním kloubní náhrady  
Table 1. Basic characteristics of patients in groups with prosthetic joint infection and aseptic failure of total joint arthroplasty

	Všechny revize (n = 89)		TEP kyčlí (n = 33)		TEP kolen (n = 56)	
	IKN (n = 24)	Aseptické (n = 65)	IKN (n = 2)	Aseptické (n = 31)	IKN (n = 22)	Aseptické (n = 34)
Pohlaví M/Ž	16/8	29/36	1/1	8/23	15/7	21/13
Věk v době revize	71 (59–87)	69 (44–85)	77 (70–85)	66 (44–83)	71 (59–87)	70 (50–85)
BMI	32,12 (20,83–48,89)	29,48 (19,53–40,90)	31,10 (26,22–35,99)	27,34 (19,53–38,93)	32,12 (20,83–48,89)	31,26 (22,31–40,90)
Primární/sekundární artróza	19/5	34/31	2/0	11/20	17/5	23/11
Stabilní obě komponenty/nestabilní alespoň jedna komponenta	16/8	30/35	1/1	9/22	15/7	21/13
Typ pacienta (dle Charnleyho)						
A	6 (25,0 %)	33 (50,8 %)	0 (0,0 %)	15 (48,4 %)	6 (27,3 %)	18 (52,9 %)
B	18 (75,0 %)	25 (38,5 %)	2 (100,0 %)	13 (41,9 %)	16 (72,8 %)	12 (35,3 %)
C	0 (0,0 %)	7 (10,8 %)	0 (0,0 %)	3 (9,7 %)	0 (0,0 %)	4 (11,8 %)
Lokální status						
1 – nekompromitovaný	12 (50,0 %)	34 (52,3 %)	2 (100,0 %)	13 (41,9 %)	10 (45,5 %)	21 (61,8 %)
2 – kompromitovaný	12 (50,0 %)	30 (46,2 %)	0 (0,0 %)	17 (54,8 %)	12 (54,5 %)	13 (38,2 %)
3 – významně kompromitovaný	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)	1 (3,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Doba od implantace (měsíce)	20 (0,3–149)	124 (1,4–311)	17 (0,3–34)	185 (7–311)	20 (0,9–149)	43 (1,43–242)
CRP v séru (mg/l)	109 (2,8–435)	3,0 (0,3–30)	38,4 (2,8–74)	1,8 (0,3–30,0)	136 (17–435)	3,2 (0,6–16)
Sedimentace erytrocytů (mm/hod)	60 (24–120)	17 (4–94)	30,0 (30–30)	17 (4–62)	61 (24–120)	17,5 (4–94)
Počet leukocytů ve výpotku (počet buněk na 1 µl)	52,110 (6,390–295,890)	0,817 (0,032–23,120)	36,660 (36,660–36,660)	1,130 (0,240–23,120)	57,450 (6,390–295,890)	0,800 (0,030–5,720)
Zastoupení PMN v diferenciálním rozpočtu leukocytů ve výpotku	0,93 (0,42–0,97)	0,50 (0,06–0,92)	0,96 (0,96–0,96)	0,53 (0,12–0,92)	0,93 (0,42–0,97)	0,44 (0,06–0,74)
CRP ve výpotku (mg/l)	33,7 (1,1–113,7)	0,9 (0,1–8,3)	13,6 (1,7–25,4)	0,7 (0,2–6,8)	35,0 (1,1–113,7)	1,1 (0,1–8,3)
IL-6 ve výpotku (ng/l)	38 217 (295–50 000)	565 (6,9–24 839)	44 951 (39 901–50 000)	801,6 (156,4–24 839)	30 736 (295–50 000)	467,4 (6,9–4 738)
Pozitivní histologie	23 (95,8 %)	2 (3,1 %)	2 (100,0 %)	2 (6,5 %)	21 (95,5 %)	0 (0,0 %)
Pozitivní kultivace	23 (95,8 %)	17 (26,2 %)	2 (100,0 %)	10 (32,3 %)	21 (95,5 %)	7 (20,6 %)

IKN – infekce kloubní náhrady, TEP – totální endoprotéza, M – muž, Ž – žena, BMI – body mass index, PMN – polymorfonukleární leukocyty, CRP – C-reaktivní protein, IL – interleukin. Charnleyho typologie: A – pacient bez kompromitujících faktorů, B – pacient s 1–2 kompromitujícími faktory, C – pacient s více než 2 kompromitujícími faktory nebo alespoň s jedním významným kompromitujícím faktorem. Hodnoty jsou udávány jako medián a v závorce je minimální a maximální hodnota v souboru. Procentuálně vyjádřený podíl pacientů s konkrétním znakem na celkovém počtu pacientů ve skupině.

IKN – prosthetic joint infection, TEP – total joint replacement, M – male, Ž – female, BMI – Body Mass Index, PMN – polymorphonuclear leukocytes, CRP – C-reactive protein, IL – interleukin. Charnley classification: A – patient without compromising factors, B – patient with 1–2 compromising factors, C – patient with more than 2 compromising factors or with at least one significant compromising factor. The values are stated as the median with the minimum and maximum values of the cohort given in brackets. The percentage of patients with the specific feature relative to the total number of patients in the group.

locytový růstový faktor), cytokiny (např. interleukin 6 – IL-6, interleukin 8 – IL-8), substráty a produkty metabolismu (např. glukóza a laktát) a enzymy (např. laktátdehydrogenáza). Glukóza je základní substrát metabolismu lidských buněk i bakterií. Předpokládá se, že během infekční artritidy její hladina poklesne vlivem metabolismu bakterií a zvýšené spotřeby glukózy vlastními buňkami hostitele (5). Laktát vzniká anaerobním metabolismem glukózy ve tkáních se zvýšenou energetickou spotřebou. Pokud je kloub postižen infekčním zánětem, předpokládáme výrazný nárůst koncentrace laktátu v kloubní tekutině (11). Koeficient energetické bilance (KEB) je výpočtový ukazatel intenzity zánětlivého

procesu v punktu. KEB se běžně užívá v diagnostice peritonitid nebo meningitid, kde má již pevně stanovené referenční meze (14). Doplnuje vyšetření počtu leukocytů a diferenciální rozpočet punktu. Samotná přítomnost zvýšeného počtu neutrofilních granulocytů neznámá ještě přítomnost purulentního zánětu, ale může značit stav tzv. „preventivní protekce“. Pro purulentní zánět by svědčil nález neutrofilů v hojném počtu a zároveň snížený KEB. Lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů (NGAL, lipokalin 2) je součástí vrozené imunity. Jeho sekrece z neutrofilů je stimulována aktivací toll-like receptorů na povrchu imunitních buněk bakteriemi. V přítomnosti NGAL je bakteriální růst vý-

razně omezen (7). Nárůst koncentrace NGAL v synoviální tekutině je vysoce senzitivní i specifický marker infekčního zánětu.

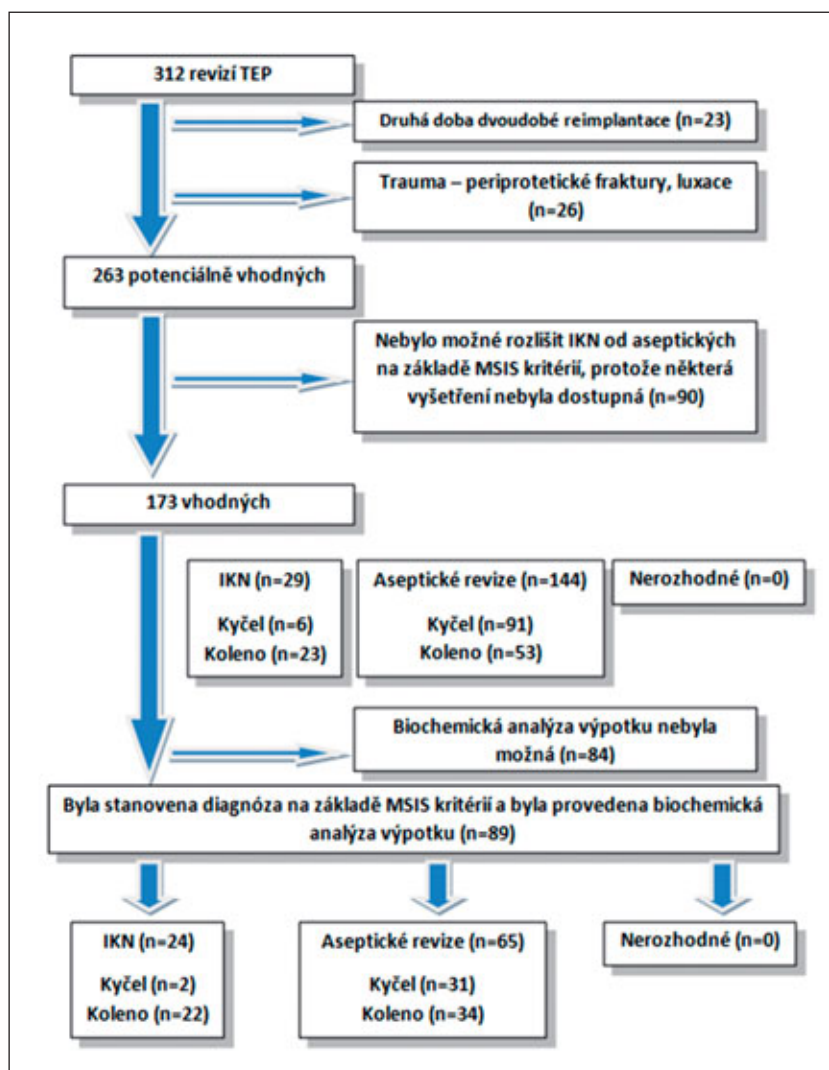
Nedávno jsme publikovali studie hodnotící přínos cytologické analýzy výpotku (9), resp. přínos stanovení sérového IL-6 a synoviálního CRP/IL-6 (10). Tato navazující práce prezentuje diagnostické charakteristiky glukózy, laktátu, koeficientu energetické bilance a NGAL v kloubním výpotku u TEP (totálních endoprotéz) kyčlí a kolen. Cílem bylo stanovit optimální rozdělovací (cut-off) hodnotu pro určení pozitivního a negativního výsledku každého testu, určit diagnostické vlastnosti těchto testů a posoudit, zda mohou být tyto testy užitečné při odlišení selhání infekčních od aseptických.

## MATERIÁL A METODIKA

Design studie je prospektivní. V období od dubna 2014 do června 2017 jsme odebírali vzorky krve a kloubního výpotku u každého z 312 po sobě jdoucích pacientů, kteří na našem pracovišti podstoupili septickou nebo aseptickou revizi TEP kolena nebo kyčle (tab. 1). Příčiny aseptických selhání byly aseptické uvolnění, periprotetická osteolýza, nestabilita, bolest nejasné příčiny, opakované výpotky a opotřebení polyetylenu. Pacienti se systémovým zánětlivým onemocněním jsme ze studie nevyloučili (jmenovitě 8 pacientů s revmatoidní artritidou, 2 pacienty s psoriatickou artritidou a 2 pacienty s dnovou artritidou). Pacienti, kteří užívali antibiotika před odběrem vzorků, rovněž nebyli ze studie vyloučeni. Čtrnáct pacientů užívalo perorálně nebo intravenózně antibiotika předoperačně, tedy před odběrem vzorků. Medián délky ATB terapie byl 5,0 dní, rozsah 1–141 dní.

Tab. 2. Rozdělení infekcí v našem souboru (vysvětlení v textu)  
Table 2. Modes of infection in our cohort (explained in the text)

Typ infekce	Počet pacientů	Podíl
Akutní	4	16,7 %
Opožděná	6	25,0 %
Hematogenní	10	41,7 %
Per continuitatem	3	12,5 %
Pozitivní peroperační kultivace	1	4,2 %
Celkem	24	100,0 %



Obr. 1. Vývojový diagram zobrazující distribuci pacientů do skupin infekčních a aseptických revízi kyčlí a kolen. TEP = totální endoprotéza, IKN = infekce kloubní náhrady, MSIS = Musculoskeletal Infection Society.

Fig. 1. Flowchart demonstrating the distribution of patients between the groups of septic and aseptic hip and knee revision surgeries. TEP = total joint replacement, IKN = prosthetic joint infection, MSIS = Musculoskeletal Infection Society.

IKN jsme klasifikovali podle etiologie.

*U akutní infekce* se předpokládá peroperační kontaminace virulentním původcem, příznaky se objevují do 3 měsíců od implantace TEP.

*U opožděné infekce* předpokládáme rovněž peroperační kontaminaci, avšak méně virulentním původcem, případně lepší imunitní odpověď hostitele, první příznaky jsou proto obvykle mezi 3 a 24 měsíci od implantace.

*Hematogenní infekce* se může objevit kdykoliv po operaci, důležitý je vztah k distančnímu ložisku infekce či infekci krevního řečiště.

*Přímé šíření z okolí kloubu per continuitatem* bylo doložené u TEP kolena při onemocnění erysipemem a u TEP kyčle při pánevním abscesu a spondylodiscitidě.

Pozitivní peroperační kultivace znamená kultivační nález bakteriálního původce v peroperačních vzorcích odebraných během revize, která byla operátelem považovaná za aseptickou (tab. 2).



Tab. 3. Kritéria infekce kloubní náhrady dle MSIS z roku 2013.  
Table 3. 2013 MSIS definition of prosthetic joint infection.

Infekce kloubní náhrady je přítomna, pokud je splněno alespoň jedno velké nebo alespoň tři malá kritéria	
Velká kritéria	1. Dvě pozitivní periprotetické kultivace s fenotypicky identickým organismem
	2. Píštěl komunikující s kloubní dutinou
Malá kritéria	1. Elevace sérového CRP a <u>současně</u> zvýšená sedimentace erytrocytů
	2. Zvýšený počet leukocytů ve výpotku <u>nebo</u> pozitivní test leukocytové esterázy na proužku
	3. Vysoké zastoupení polymorfonukleárních leukocytů v diferenciálním rozpočtu leukocytů ve výpotku
	4. Pozitivní histologická analýza
	5. Jediná pozitivní kultivace

CRP – C-reaktivní protein, MSIS – Musculoskeletal Infection Society.  
CRP – C-reactive protein, MSIS – Musculoskeletal Infection Society.

Všechny revizní operace byly provedeny standardním způsobem s písemným informovaným souhlasem pacienta. Studie byla schválena etickou komisí.

### Protokol studie

Vzorky výpotku k biochemické, cytologické a mikrobiologické analýze byly odebrány předoperačně na ambulanci nebo peroperačně těsně před artrotomií. Poté byly ihned transportovány ve sterilních zkumavkách do laboratorii. Pokud jsme měli k dispozici více vzorků od stejného pacienta (tj. ambulantní a peroperační), ke statistické analýze se vždy použily vzorky peroperační. Klinické údaje ani to, zda byl konkrétní pacient na základě kritérií MSIS (Musculoskeletal Infection Society) zařazen do infekční nebo aseptické skupiny, nebyly známy spolupracovníkům, kteří odečítali laboratorní testy, tedy hladiny glukózy, laktátu, KEB, CRP, IL-6 a NGAL v kloubním punktu (JP), počet leukocytů v kloubním punktu a diferenciální rozpočet (JJ) a přímou mikroskopii a bakteriální kultivaci (YL). Rozdělení pacientů na infekční a aseptické provedl první autor (MS), který se nepodílel na odběru vzorků ani na léčbě.

### Definice infekce kloubní náhrady

Jako referenční standard byl použit soubor diagnostických kritérií Společnosti pro infekce pohybového aparátu (MSIS), (tab. 3), (25). Pacienti byli tedy rozděleni do infekčních a neinfekčních skupin na základě postupu, který nezahrnoval použití studovaných synoviálních biochemických ukazatelů. Nepřipouštěli jsme nerozhodné výsledky. V případě chybějících dat a nemožnosti přiřazení pacienta do skupiny na základě kritérií MSIS byl pacient vyřazen ze studie.

### Stanovení biochemických markerů v synoviální tekutině

Hladiny glukózy, laktátu, CRP, IL-6 a NGAL v kloubním punktu byly stanoveny na modulárním analytickém systému Cobas 8000 (výrobce Roche/Hitachi). Glukóza a laktát byly stanoveny fotometricky na spektrofotome-

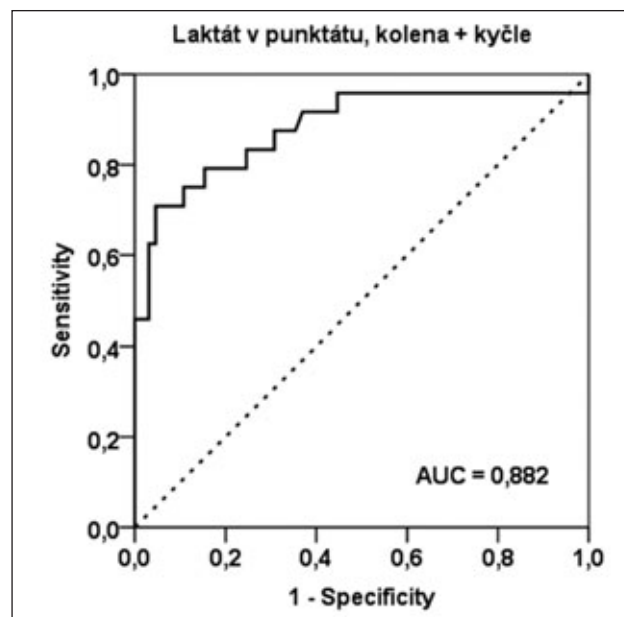
trickém modulu c702. Pro glukózu byla použita referenční enzymatická metoda s hexokinázou. Laktát byl stanoven také enzymaticky, principem stanovení je oxidace laktátu na pyruvát specifickým enzymem laktát-oxidázou a následné změření nárůstu absorbance. CRP a NGAL byly stanoveny imunoturbidimetricky na modulu c502. Interleukin 6 byl stanoven metodou ECLIA na imunochemickém modulu e602.

**Koeficient energetické bilance** je výpočtový parametr – ukazatel intenzity případného zánětlivého procesu v punktu. Počítá se z hodnoty koncentrace glukózy a laktátu v punktu dle vzorce:

$$KEB = 38 - 18 \times \frac{[\text{laktát}]}{[\text{glukóza}]}$$

### Kultivace

Na mikrobiologické vyšetření byl odeslán výpotek. Při revizní operaci jsme dále na kultivaci posílali alespoň 5 vzorků periprotetické tkáně z různých míst operovaného kloubu (5 – 9 vzorků). Explantované komponenty byly u části pacientů odeslány na sonikaci v transportních nádobách k tomu určených. Pokud pacienti neužívali antibiotika již předoperačně, antibiotika byla podána na sále nitrožilně teprve po odebrání vzorků ke kultivaci. Všechny vzorky byly doručeny do laboratoře bezprostředně po odebrání. V laboratoři byly zpracovány do 2 hodin od doručení v režimu pro aerobní i anaerobní kultivaci stejně jako u našich dalších studií s IKN (9). So-



Obr. 2. ROC křivka pro laktát v punktu je zkonstruovaná z bodů, které vzniknou vynesemím senzitivity testu proti falešné pozitivitě testu při různých rozdělovacích hodnotách pozitivitu a negativitu testu. Plocha pod křivkou (AUC) je 0,882. Jako optimální rozdělovací hodnota vyšla 8,87 mmol/l, která měla senzitivitu 0,708 a specifitu 0,954.

Fig. 2. ROC for synovial fluid lactate is constructed by plotting the sensitivity of the test against the false positivity of the test at various cut-off values. The area under the curve (AUC) is 0.882. The optimal cut-off value is 8.87 mmol/L with sensitivity 0.708 and specificity 0.954.

Tab. 4. Charakteristika infekčních a aseptických skupin pacientů podle výsledků biochemické analýzy kloubního punktátu  
Table 4. Characteristics of septic and aseptic groups of patients based on the results of biochemical analysis of synovial fluid

Marker	Všechny TEP			TEP kyčlí			TEP kolen		
	IKN	Kontroly	p	IKN	Kontroly	p	IKN	Kontroly	p
<b>Glukóza</b> [mmol/l]	1,3 (0,1–7,9)	3,7 (0,9–13,3)	< 0,0001	4,95 (2,0–7,9)	3,3 (0,9–7,5)	0,029	2,1 (0,1–5,1)	4,4 (1,7–13,3)	< 0,0001
<b>Laktát</b> [mmol/l]	10,00 (2,95–26,96)	5,27 (2,97–10,38)	< 0,0001	10,26 (9,57–10,94)	5,30 (3,32–10,38)	0,001	10,01 (2,95–26,96)	5,16 (2,97–9,55)	< 0,0001
<b>KEB</b>	-131,6 (-4 814,8, +23,3)	+15,8 (-136,2, +31,0)	< 0,0001	-17,53 (-48,13, +13,07)	10,35 (-136,20, 25,44)	0,031	-237,0 (-4 814,8, +23,3)	18,80 (-35,38–31,04)	< 0,0001
<b>NGAL</b> [μg/l]	3445,7 (1 390,3–32 998)	101,8 (5,4–605,9)	< 0,0001	3 696,5	93,10 (5,41–605,90)	---	3334,2 (1 390,3–32 998)	110,5 (42,8–196,1)	---

TEP – totální endoprotéza, IKN – infekce kloubní náhrady, p – statistická pravděpodobnost, že se obě skupiny v daném ukazateli neliší, KEB – koeficient energetické bilance, NGAL – lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů. Hodnoty jsou udány jako medián a rozsah nejmenší a největší naměřené hodnoty. TEP – total joint replacement, IKN – prosthetic joint infection, p – probability that the groups do not differ in the given indicator, KEB – coefficient of energy balance, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin. The values are stated as the median with the minimum and maximum values in the brackets.

nikace byla provedena dle protokolu publikovaného rouskými autory (13).

Všechny vzorky byly zpracovány standardními postupy. V případě tekutého vzorku (punktát) byl zhotoven mikroskopický preparát dle Grama. U každého vzorku byla založena kultivace včetně pomnožení za aerobních (Columbia agar, McConkey agar, Sabouraudův agar, játrový bujón, vše Trios, spol. s r. o.) i anaerobních podmínek (VL agar, Trios, spol. s r. o.). Délka kultivace byla v případě aerobní kultivace 12 dní (první odečet po 24 hodinách) při standardní teplotě 37 °C, u anaerobní kultivace rovněž 12 dní (první odečet po 48 hodinách). Explantované komponenty byly kultivačně zpracovány po sonikaci (sonikační lázeň BactoSonic, Bandelin), délka kultivace byla opět prodloužena na 12 dní (aerobní i anaerobní).

Kultivace kloubního punktátu byla považována za pozitivní, pokud byly nalezeny jakékoliv známky bakteriálního růstu, včetně malé kvantity (hodnocení „velmi ojediněle“ a „po pomnožení“). Interpretací závěr byl vždy stanoven na základě vyhodnocení všech kultivačních výsledků. Zvažována byla možnost kontaminace.

### Histologická analýza

Na histologii byly odesílány vzorky tkáně odebrané z okolí endoprotézy. Vybírali jsme místa, která makroskopicky jevila největší známky infekčního zánětu. Vzorky analyzoval zkušený patolog, který s námi spolupracoval již na předchozích studiích tohoto typu (9, 10). Vyšetření bylo hodnoceno jako pozitivní, když bylo nalezeno více než 5 polymorfonukleárních granulocytů na jednom zorném poli při 400násobném zvětšení.

### Cytologická analýza punktátu

Počet leukocytů v kloubním punktátu byl stanoven pomocí automatického hematologického analyzátoru Sysmex XE-5000 (Kobe, Japonsko) v režimu tělních tektutin. Výsledky jsou udávány jako počet buněk v 1 μl kloubního punktátu. Diferenciální počet leukocytů v punktátu byl stanoven rovněž na analyzátoru Sysmex

XE-5000 (stejným způsobem jako počet leukocytů, dle pokynů výrobce) nebo manuálně mikroskopicky (mikroskop Olympus BX40, Japonsko) následovně: byl proveden nátěr kloubního punktátu (na podložní sklo), který byl obarven (metodou Pappenheimova panoptického barvení) a pak hodnocen pod mikroskopem na 100 buněk (leukocytů) při zvětšení 1 000x. Výsledky jsou udávány jako poměr počtu sledovaných buněk k celkovému počtu leukocytů.

### Statistická analýza

Sledovaná data jsme průběžně vkládali do tabulek (Microsoft Excel, Microsoft Corp., WA, USA). Navržená velikost souboru byla 80 až 100 pacientů. Hlavním cílem naší studie bylo stanovit rozdělovací (cut-off) hodnoty hladin jednotlivých synoviálních biomarkerů jako možných prediktorů přítomnosti IKN (tab. 4). K tomu jsme použili metodu „receiver operating characteristic curve“ (ROC). V ROC grafu každého biomarkeru byla vynesena senzitivita testu proti falešné pozitivitě. Plocha pod vzniklou křivkou potom slouží jako jednoduchý ukazatel schopnosti diagnostické metody rozlišovat mezi pozitivními a negativními případy, a to napříč všemi možnými rozdělovacími hodnotami. Ke stanovení optimální rozdělovací hodnoty jsme použili Youdenův index (J), (20). Všechny diagnostické vlastnosti testů včetně jejich senzitivity, specifity, prediktivní hodnoty pozitivního testu (PPV), prediktivní hodnoty negativního testu (NPV), pozitivního a negativního věrohodnostního poměru (likelihood ratio; LR+, LR-), diagnostický poměr šancí (DOR) a jejich 95% intervaly spolehlivosti byly vypočteny pomocí programu IBM SPSS Statistics v. 22 a programu MedCalc. Statistická významnost byla stanovena na  $p = 0,05$ .

### VÝSLEDKY

#### Kultivace

Nejčastějším původcem byl *Staphylococcus aureus*, následovaný koaguláza-negativními stafylokoky a beta-

Tab. 5. Četnost původců izolovaných z periprotetické tkáně pacientů ze skupiny IKN. IKN – infekce kloubní náhrady

Table 5. Frequency of pathogens isolated from periprosthetic tissue of patients in prosthetic joint infection group. IKN – prosthetic joint infection

Původce	Četnost	Podíl
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	29,2 %
Koaguláza-negativní stafylokoky	6	25,0 %
Anhemolytické a viridující streptokoky	1	4,2 %
Beta-hemolytické streptokoky	6	25,0 %
G-tyčky z čeledi <i>Enterobacteriaceae</i>	1	4,2 %
Pseudomonády a další nefermentující G-tyčky	0	0,0 %
Enterokoky	0	0,0 %
Polymikrobiální nález	2*	8,3 %
Negativní nález	1	4,2 %
Jiné	0	0,0 %
Celkem	24	100,0 %

\*U jednoho pacienta byli nalezeni 3 původci: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* a *Finigoldia magna*. U jednoho pacienta byly izolovány dva kmeny *Staphylococcus epidermidis* s různými antibiogramy.

\*In one patient, 3 pathogens were identified: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* and *Finigoldia magna*. In one patient, two strains of *Staphylococcus epidermidis* with different antibiotic susceptibility profiles were isolated.

Tab. 6. Kontingenční tabulka pro diagnostický test glukózy v kloubním punktu

Table 6. Synovial glucose cross tabulation

Glukóza v punktu AUC = 0,813	Test pozitivní (hladina menší nebo rovna 2,65 mmol/l)	Test negativní (hladina větší než 2,65 mmol/l)	Celkem
IKN	18	6	24
Aseptické revize	11	54	65
Celkem	29	60	89

IKN – infekce kloubní náhrady, AUC – plocha pod ROC křivkou.  
IKN – prosthetic joint infection, AUC – area under the ROC curve.

Tab. 7. Kontingenční tabulka pro diagnostický test laktátu v kloubním punktu

Table 7. Synovial lactate cross tabulation

Laktát v punktu AUC = 0,882	Test pozitivní (hladina větší nebo rovna 8,87 mmol/l)	Test negativní (hladina menší než 8,87 mmol/l)	Celkem
IKN	17	7	24
Aseptické revize	3	62	65
Celkem	20	69	89

IKN – infekce kloubní náhrady, AUC – plocha pod ROC křivkou.  
IKN – prosthetic joint infection, AUC – area under the ROC curve.

hemolytickými streptokoky. Podrobný seznam izolovaných původců uvádí tabulka 5.

### Hladina glukózy v kloubním punktu

Hladina glukózy v punktu byla výrazně nižší u infikovaných výpotků (medián 1,3, rozsah 0,1–7,9 mmol/l) než u aseptických kontrol (medián 3,7, rozsah 0,9–

Tab. 8. Kontingenční tabulka pro koeficient energetické bilance kloubního punktu

Table 8. Synovial coefficient of energy balance cross tabulation

KEB AUC = 0,883	Test pozitivní (KEB menší nebo roven +4,66)	Test negativní (KEB větší než +4,66)	Celkem
IKN	22	2	24
Aseptické revize	19	44	63
Celkem	41	46	87

KEB – koeficient energetické bilance, IKN – infekce kloubní náhrady, AUC – plocha pod ROC křivkou.

KEB – coefficient of energy balance, IKN – prosthetic joint infection, AUC – area under the ROC curve.

Tab. 9. Kontingenční tabulka pro diagnostický test NGAL v kloubním punktu

Table 9. Synovial NGAL cross tabulation

NGAL v punktu AUC = 1,000	Test pozitivní (hladina větší nebo rovna 998 µg/l)	Test negativní (hladina menší než 998 µg/l)	Celkem
IKN	13	0	13
Aseptické revize	0	18	18
Celkem	13	18	31

NGAL – lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů, IKN – infekce kloubní náhrady, AUC – plocha pod ROC křivkou.

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IKN – prosthetic joint infection, AUC – area under the ROC curve.

13,3 mmol/l;  $p < 0,0001$ ). ROC analýza stanovila jako optimální rozdělovací hodnotu 2,6 mmol/l. Plocha pod křivkou byla 0,813 (tab. 6). Při analýze oddělené skupiny TEP kolen vyšla rozdělovací hodnota 2,65 mmol/l.

### Hladina laktátu v kloubním punktu

Hladina laktátu v punktu byla výrazně vyšší u infikovaných výpotků (medián 10,00, rozsah 2,95–26,96 mmol/l) než u aseptických kontrol (medián 5,27, rozsah 2,97–10,38 mmol/l;  $p < 0,0001$ ). ROC analýza stanovila jako optimální rozdělovací hodnotu 8,87 mmol/l. Plocha pod křivkou byla 0,882 (tab. 7). Při analýze oddělené skupiny TEP kolen vyšla rozdělovací hodnota 7,635 mmol/l.

### Koeficient energetické bilance

KEB byl výrazně nižší u IKN (medián -131,6, rozsah od -4 814,8 do +23,3) než u aseptických kontrol (medián +15,8, rozsah -136,2 až +31,0;  $p < 0,0001$ ). ROC analýza stanovila jako optimální rozdělovací hodnotu +4,66. Plocha pod křivkou byla 0,883 (tab. 8). Při analýze oddělené skupiny TEP kolen vyšla rozdělovací hodnota +7,45.

### Hladina NGAL v kloubním punktu

Hladina NGAL v punktu byla výrazně vyšší u infikovaných protetických kloubů (medián 3 446, rozsah 1 390–32 998 µg/l) než u aseptických kontrol (medián 101,8, rozsah 5,4–605,9 µg/l;  $p < 0,0001$ ). ROC analýza stanovila jako optimální rozdělovací hodnotu 998 µg/l. Plocha pod křivkou byla 1,000 (tab. 9).

Tab. 10. Diagnostické vlastnosti zkoumaných biochemických testů  
Table 10. Diagnostic performance of studied biochemical tests

Test	Skupina	Senzitivita	Specificita	PPV	NPV	LR+	LR-	DOR
Glukóza	TEP	0,750	0,831	0,621	0,900	4,430	0,301	14,7
	95% CI	0,533–0,902	0,717–0,912	0,477–0,746	0,817–0,948	2,47–7,96	0,149–0,607	4,8–45,5
	TEP kyčlí	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-
	TEP kolen	0,773	0,853	0,773	0,853	5,250	0,266	19,7
	95% CI	0,546–0,922	0,689–0,951	0,595–0,887	0,726–0,927	2,27–12,18	0,122–0,583	5,0–78,1
Laktát	TEP	0,708	0,954	0,850	0,899	15,35	0,306	50,2
	95% CI	0,489–0,874	0,871–0,990	0,646–0,946	0,826–0,943	4,93–47,73	0,164–0,572	11,7–215,1
	TEP kyčlí	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-
	TEP kolen	0,773	0,912	0,850	0,861	8,76	0,249	35,1
	95% CI	0,546–0,922	0,763–0,981	0,653–0,945	0,740–0,931	2,9–26,4	0,115–0,542	7,5–165,3
KEB	TEP	0,917	0,698	0,537	0,957	3,040	0,119	25,5
	95% CI	0,730–0,989	0,568–0,808	0,438–0,632	0,853–0,988	2,05–4,51	0,031–0,454	5,4–119,3
	TEP kyčlí	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-
	TEP kolen	0,954	0,765	0,724	0,963	4,06	0,059	68,3
	95% CI	0,772–0,999	0,588–0,893	0,587–0,829	0,793–0,994	2,2–7,49	0,009–0,407	7,9–590
NGAL	TEP	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-
	95% CI	0,753–1,000	0,815–1,000	-	-	-	-	-
	TEP kyčlí	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-
	TEP kolen	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-

PPV – prediktivní hodnota pozitivity testu, NPV – prediktivní hodnota negativity testu, LR+ – pozitivní věrohodnostní poměr, LR- – negativní věrohodnostní poměr, DOR – diagnostický poměr šancí, CI – interval spolehlivosti, TEP – totální endoprotéza, KEB – koeficient energetické bilance, NGAL – lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů.

PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value, LR+ – positive likelihood ratio, LR- – negative likelihood ratio, DOR – diagnostic odds ratio, CI – confidence interval, TEP – total joint replacement, KEB – coefficient of energy balance, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Neanalyzovali jsme zvlášť skupiny TEP kyčlí a TEP kolen. Jedenáct pacientů ze skupiny IKN a 47 pacientů ze skupiny aseptických kontrol nemělo NGAL ve výpotku vyšetřený buď pro malý objem aspirovaného materiálu, nebo pro vysokou viskozitu punktátu. Ze zbylých pacientů vznikl příliš malý soubor na to, aby výsledky analýzy zvlášť TEP kyčlí a zvlášť TEP kolen byly statisticky signifikantní.

### Diagnostické vlastnosti biomarkerů v punktátu

Tabulka 10 shrnuje diagnostické vlastnosti biochemických testů kloubního punktátu. Všechny údaje jsou uvedeny včetně 95% intervalu spolehlivosti (95% CI).

### Diagnostické vlastnosti kombinovaných testů

Dalším úkolem bylo najít takovou kombinaci studovaných testů, která zlepší diagnostické vlastnosti ve srovnání s chováním individuálního testu. Jednotlivé testy jsme dávali do dvojic ve smyslu AND (tedy kombinace testů je pozitivní/negativní, pokud oba dva testy mají

shodně pozitivní/negativní výsledek). Jako rozdělovací hodnoty jsme používali hodnoty, které jsme získali pro jednotlivé testy:

- IL-6 ve výpotku a laktát ve výpotku,
- CRP ve výpotku a laktát ve výpotku,
- leukocyty ve výpotku a laktát ve výpotku,
- zastoupení PMN (polymorfonukleární granulocyty) v diferenciálním rozpočtu leukocytů ve výpotku a laktát ve výpotku.

Přehled diagnostických vlastností kombinací typu AND přináší tabulka 11. Z výsledků vyplývá, že žádná z kombinací nemá tak dobré diagnostické vlastnosti, aby se dala použít v běžné rutinní praxi k diagnostice IKN.

### DISKUSE

V naší studii jsme stanovili základní diagnostické vlastnosti pro vyšetření glukózy, laktátu, KEB a NGAL v kloubním punktátu. Z našich výsledků vyplývá, že stanovení hladiny glukózy a laktátu ve výpotku, stejně



Tab. 11. Diagnostické vlastnosti kombinace testů  
Table 11. Diagnostic performance of combined tests

	Skupina	Senzitivita	Specifická	PPV	NPV	LR+	LR-	DOR
<b>CRP v punktátu a laktát v punktátu</b>	TEP	0,652	1,000	1,000	0,890	-	0,348	-
	95% CI	0,427–0,836	0,945–1,000	-	0,823–0,934	-	0,199–0,609	-
	TEP kyčlí	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-
	TEP kolen	0,762	1,000	1,000	0,872	-	0,238	-
	95% CI	0,528–0,918	0,897–1,000	-	0,579–0,963	-	0,111–0,512	-
<b>Počet leukocytů v punktátu a laktát v punktátu</b>	TEP	0,727	0,984	0,941	0,912	45,8	0,277	165,3
	95% CI	0,498–0,893	0,915–0,999	0,692–0,991	0,839–0,953	6,45–325,6	0,14–0,549	18,6–1 473
	TEP kyčlí	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-
	TEP kolen	0,810	1,000	1,000	0,895	-	0,190	-
	95% CI	0,581–0,946	0,897–1,000	-	0,779–0,954	-	0,079–0,46	-
<b>Zastoupení PMN v punktátu a laktát v punktátu</b>	TEP	0,591	1,000	1,000	0,875	-	0,409	-
	95% CI	0,364–0,793	0,943–1,000	-	0,809–0,920	-	0,248–0,676	-
	TEP kyčlí	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-
	TEP kolen	0,667	1,000	1,000	0,829	-	0,333	-
	95% CI	0,430–0,854	0,897–1,000	-	0,726–0,899	-	0,182–0,61	-
<b>IL-6 v punktátu a laktát v punktátu</b>	TEP	0,565	1,000	1,000	0,828	-	0,435	-
	95% CI	0,345–0,768	0,926–1,000	-	0,751–0,884	-	0,273–0,693	-
	TEP kyčlí	-	-	-	-	-	-	-
	95% CI	-	-	-	-	-	-	-
	TEP kolen	0,619	1,000	1,000	0,758	-	0,381	-
	95% CI	0,384–0,819	0,863–1,000	-	0,644–0,844	-	0,221–0,657	-

PPV – prediktivní hodnota pozitivity testu, NPV – prediktivní hodnota negativity testu, LR+ – likelihood ratio pro pozitivní výsledek testu, LR- – likelihood ratio pro negativní výsledek testu, DOR – diagnostický poměr šancí, CRP – C-reaktivní protein, PMN = polymorfonukleární leukocyty, IL – interleukin, CI – interval spolehlivosti, TEP – totální endoprotéza.

PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value, LR+ – positive likelihood ratio, LR- – negative likelihood ratio, DOR – diagnostic odds ratio, CRP – C-reactive protein, PMN = polymorphonuclear leukocytes, IL – interleukin, CI – confidence interval, TEP – total joint replacement.

Tab. 12. Srovnání našich výsledků s výsledky starších studií  
Table 12. Comparison of our results with the results of previously published studies

Marker	Autor	Cut-off	AUC	Senzitivita	Specifická	LR+	LR-
<b>Glukóza (mmol/l)</b>	De Vecchi 2016 [5]	semikv.	-	0,778	0,814	4,18	0,27
	Lenski 2015 [19]	2,78	0,588	0,556	0,645	1,57	0,69
	Lenski 2014 [18]	2,44	0,829	0,792	0,786	3,69	0,27
	Naše studie	2,6	0,813	0,750	0,831	4,43	0,301
<b>Laktát (mmol/l)</b>	Lenski 2015 [19]	5,3	0,76	0,733	0,667	2,20	0,40
	Lenski 2014 [18]	8,3	0,844	0,714	0,880	5,95	0,33
	Naše studie	8,87	0,882	0,708	0,954	15,34	0,306
<b>NGAL (μg/l)</b>	Deirmengian 2014 [6]	2200	1,000	1,000	1,000	-	-
	Naše studie	998	1,000	1,000	1,000	-	-

LR+ – pozitivní věrohodnostní poměr, LR- – negativní věrohodnostní poměr, semikv. – semikvantitativní stanovení diagnostickým proužkem, AUC – plocha pod ROC křivkou, NGAL – lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů.

LR+ – positive likelihood ratio, LR- – negative likelihood ratio, semikv. – semiquantitative analysis using colorimetric strips, AUC – area under the ROC curve, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin.



jako výpočet koeficientu energetické bilance nejsou přínosné v diagnostice IKN, a to pro relativně nízkou senzitivitu i specifitu. Uvedené zjištění lze vysvětlit tím, že existuje mnoho různých vlivů, na kterých hladiny glukózy a laktátu v kloubním výpotku závisí, a tyto ukazatele tedy postrádají jednoznačnou souvislost s přítomností nebo absencí IKN. K diagnostice IKN, resp. jejímu vyloučení by mohly přispět kombinace testů IL-6 a laktátu v punktátu a kombinace počtu leukocytů a laktátu v punktátu. Nevýhodou kombinace testů je však skutečnost, že specifita sice dosahuje hodnoty 1,000, ale klesá senzitivita a někteří pacienti s IKN by z naší diagnostiky mohli vyjít jako falešně negativní. Výborné diagnostické vlastnosti naopak prokázal test hladiny NGAL v kloubním výpotku. Je-li hladina NGAL ve výpotku vyšší než 998 µg/l, je diagnóza IKN téměř jistá.

Jak je vidět, zatím se pouze několik málo studií zabývalo rolí synoviální hladiny glukózy a laktátu v diagnostice IKN (tab. 12). Na rozdíl od jiných autorů jsme ve studii ponechali pacienty se systémovým zánětlivým onemocněním. Určité rozdíly mohou plynout z rozdílných definic IKN a užití starších referenčních standardů před zavedením kritérií MSIS. Některé studie se také lišily v detailech svého designu. Nepodařilo se nám najít žádné studie, které by pracovaly s KEB. V diagnostice infekční artritidy nativních kloubů dosahují glukóza i laktát lepších diagnostických vlastností (tab. 13). Ani u nativních kloubů však zatím neexistuje studie posuzující KEB.

Použití synoviální glukózy jako diagnostického markeru infekční artritidy je kritizováno kvůli obavám, že může být výrazně zkreslena aktuální hodnotou glykemie.

Omar a kol. (24) nepotvrdili předchozí tvrzení Warda (29), že za normálních podmínek je hladina glukózy ve výpotku podobná hladině glukózy v séru. Silná korelace mezi sérovou a synoviální hladinou glukózy totiž neexistuje (Pearsonův korelační koeficient  $r^2 = 0,02$ ). Hyperglykémie u diabetika tedy nemusí nutně maskovat úbytek glukózy v synoviální tekutině způsobený bakteriálním metabolismem a aktivitou zánětlivých mechanismů. Klinicky zajímavé by mohlo být stanovení hladiny glukózy ve výpotku pomocí diagnostického proužku či glukometru. V diagnostice septické artritidy nativního kloubu je měření synoviální koncentrace glukózy dobrým nástrojem zvyšujícím diagnostickou hodnotu testu leukocytové esterázy (odráží počet leukocytů ve výpotku). Samotná leukocytová esteráza má senzitivitu 94,7 % a specifitu 73,2 %. V kombinaci s detekcí poklesu glukózy je senzitivita 89,5 % a specifita 99,2 %. Tato kombinace testů je tedy vhodná k potvrzení diagnózy septické artritidy, avšak nikoli k jejímu vyloučení (24). V případě IKN je však přínos stanovení glukózy ve výpotku i v kombinaci s laktátem poměrně nízký. Vysvětlením může být fakt, že glukóza ve výpotku poměrně výrazně klesá také u neinfekčních zánětů (27), což se dá vysvětlit tím, že glukózu spotřebovávají nejen bakterie, ale i synoviální a imunitní buňky hostitele.

V diagnostice infekční artritidy nativních kloubů se jako poměrně přesný biomarker ukázal synoviální laktát, zvláště při odlišení infekční artritidy od akutního dnavého záchvatu. V této situaci je laktát dokonce přesnější než hladina močové kyseliny. Horší než stanovení laktátu ve výpotku jsou i synoviální hladiny glukózy, IL-6, laktát dehydrogenázy, počet leukocytů ve výpotku a koncen-

Tab. 13. Srovnání předchozích studií zkoumajících diagnostické vlastnosti glukózy a laktátu u nativních kloubů  
Table 13. Review of studies determining the diagnostic performance of synovial glucose and lactate levels in native joints

Marker	Autor	Cut-off	AUC	Senzitivita	Specifita	Přesnost	PPV	NPV	LR+	LR-
Laktát	Lenski 2015 [19]	5,2	0,760	0,733	0,667	-	-	-	2,20	0,40
	Lenski 2014 [18]	4,3	0,901	0,895	0,773	-	-	-	-	0,14
	Lenski 2014 [17]	10,0	0,864	0,745	0,872	-	-	-	20,40	-
	Brook 1978 [3]	5,6	-	0,670	0,720	-	-	-	2,40	0,46
		11,0	-	0,550	1,000	-	-	-	-	0,45
	Wiener 2008 [30]	6,0	-	0,800	0,789	0,793	0,667	0,882	-	-
	Mossman 1981 [21]	10,2	-	0,860	1,000	-	-	-	-	0,14
	Riordan 1982 [26]	12,0	-	1,000	0,950	-	-	-	19,00	0,00
Glukóza	Curtis 1983 [4]	7,5	-	0,790	0,910	-	0,440	0,980	-	-
	Lenski 2015 [19]	2,5	0,691	0,500	0,846	-	-	-	3,25	0,59
	Omar 2017 [24]	1,4	-	1,000	0,920	-	0,682	1,000	-	-
	Shmerling 1990 [27]	semikvant.	-	0,560	0,850	-	-	-	3,70	0,52
	Söderquist 1998 [28]	v legendě	-	0,640	0,850	-	-	-	4,20	0,43

AUC – plocha pod ROC křivkou, PPV – prediktivní hodnota pozitivní testu, NPV – prediktivní hodnota negativní testu, LR+ – pozitivní věrohodnostní poměr, LR- – negativní věrohodnostní poměr, semikv. – semikvantitativní stanovení diagnostickým proužkem. Söderquist definoval pokles hladiny glukózy v punktátu takto: pokles synoviální glukózy pod 1,5 mmol/l, rozdíl oproti glykémii větší než 2,5 mmol/l nebo poměr ke glykémii menší než 0,5.

AUC – area under the ROC curve, PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value, LR+ – positive likelihood ratio, LR- – negative likelihood ratio, semikv. – semiquantitative analysis using colorimetric strips. Söderquist defined the drop of synovial glucose level as follows: decrease in synovial glucose level below 1.5 mmol/L, difference between the synovial glucose level and glycaemia higher than 2.5 mmol/L or the synovial glucose level to glycaemia ratio lower than 0.5.

trance proteinů ve výpotku (16–19). Jiné studie význam stanovení laktátu ve výpotku zpochybňují. Gobelet a Gerster tvrdí, že hladiny laktátu u jednotlivých typů artritid tvoří spojité spektrum a optimální rozdělovací hodnotu se jim nepodařilo stanovit (11). Nejvyšší koncentrace laktátu zjistili u negonokokové septické artritidy a potom postupně nižší u séropozitivní revmatoidní artritidy, krystalových artropatií, séronegativní revmatoidní artritidy, séronegativní spondylartritidy, gonokokové infekční artritidy, hemarthrosu a nejnižší koncentrace byla u exacerpace osteoartrózy. Ani Arthur nestanovil rozdělovací hodnotu laktátu pro výrazný překryv mezi pacienty s infekční a revmatoidní artritidou (1). Nilsdotter-Augustinsson a kol. nezjistili podobně jako my ve studii na 85 uvolněných TEP kyčlí, že by hladina laktátu v kloubním punktátu dokázala rozlišovat pacienty s IKN, asepticky selhávajícími TEP a osteoartrózou bez TEP (23).

Stanovení laktátu v kloubním výpotku je možné provést chromatograficky, spektrofotometricky anebo magnetickou rezonanční spektroskopií. Ta by měla být stejně přesná jako spektrofotometrické stanovení. Ke zvýšení přesnosti lze stanovení laktátu kombinovat s testem T2 relaxačního času (test pozitivní, pokud je T2 relaxační čas menší než 550 ms). Pokus lze superponovat na výpotek *in vivo* (30). Spektrofotometrické stanovení laktátu umožňuje odlišit odděleně koncentraci izomerů D-laktátu a L-laktátu. Předpokládalo se, že D-mléčná kyselina je produktem bakteriálního metabolismu, a proto by měla být specifictějším indikátorem septické artritidy. Výsledky publikovaných studií však nejsou konzistentní (12, 15). Zdá se tedy, že hladina kyseliny D-mléčné není použitelná v diagnostice infekční artritidy, protože její koncentrace ve výpotku se zvyšuje i u ostatních typů artritid, resp. při koexistujících infekčních onemocněních gastrointestinálního traktu nebo kůže. U neinfekčních artritid se předpokládá snížená clearance kyseliny D-mléčné z kloubu způsobená otokem kloubního pouzdra a změnou cirkulačních a metabolických parametrů.

Co se týče KEB, je naše studie prioritní. V literatuře jsme dokonce nenašli ani studii pro nativní kloub. Ze znalosti metabolismu glukózy a studií na mozkomíšním moku lze usuzovat na to, že by hodnota KEB měla být za normálních okolností nad 28, naopak hodnoty pod 10 jsou suspektní pro intenzivní anaerobní metabolismus glukózy a zvýšenou aktivitu profesionálních fagocytů (2). V našem souboru asepticky selhávajících TEP byl medián 15,8, avšak nejnižší hodnota byla -136, což by v případě výše zmíněného mozkomíšního moku byl jednoznačně pozitivní výsledek. Námi zjištěné výsledky je nutné ověřit na dalším souboru pacientů.

### Limity

Naše biochemická laboratoř vyžadovala 2 ml výpotku, pokud jsme chtěli stanovit všech šest biochemických ukazatelů. U některých pacientů nebylo možné získat výpotek, případně byl výpotek kontaminován krví, což znemožnilo biochemickou analýzu. Tito pacienti byli ze studie vyloučeni. Pacienti s malým množstvím výpotku byli ve studii ponecháni, i když množství vý-

potku neumožnilo provedení všech testů. Některé biochemické markery nebylo možné u velmi viskózních vzorků vyšetřit. Týká se to především NGAL (ale i IL-6, méně CRP). Obzvláště výsledky pro TEP kyčle je třeba brát s rezervou, protože po vyřazení všech pacientů s nedostatkem dat zůstali v souboru pouze dva pacienti s infikovanou TEP kyčle. Teoretickým omezením je použití kritérií IKN z roku 2013. Definice IKN se od té doby dále rozvinula a zahrnuje nyní i alfa-defensiny.

### ZÁVĚR

Naše studie stanovila základní diagnostické charakteristiky a rozdělovací hodnoty pro hladiny glukózy (2,6 mmol/l), laktátu (8,87 mmol/l), NGAL (998 µg/l) a KEB (+4,7) ve výpotku získaného převážně ze selhávající TEP kolena. Uvedené testy až na NGAL nemají srovnatelné anebo lepší diagnostické vlastnosti nežli nejlepší v současnosti používané metody synoviální analýzy (počet leukocytů, zastoupení neutrofilů, alfa-defensiny). Naopak negativní výsledek NGAL prakticky vylučuje přítomnost IKN. Chování NGAL bude nutné ověřit na větším počtu pacientů, zejména se selhávající TEP kyčle.

#### Poděkování

Autoři studie děkují MUDr. Tomáši Tichému z Ústavu klinické a molekulární patologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci za histopatologickou analýzu zaslaných vzorků.

### Literatura

1. Arthur RE, Stern M, Galeazzi M, Baldassare AR, Weiss TD, Rogers JR, Zuckner J. Synovial fluid lactic acid in septic and nonseptic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1499–1505.
2. Borecka K, Adam P, Sobek O, Hajdukova L, Lanska V, Nekola P. Coefficient of energy balance: effective tool for early differential diagnosis of CNS diseases. *BioMed Res Int.* 2013;2013:745943.
3. Brook I, Reza MJ, Bricknell KS, Bluestone R, Finegold SM. Synovial fluid lactic acid. A diagnostic aid in septic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1978;21:774–779.
4. Curtis GD, Newman RJ, Slack MP. Synovial fluid lactate and the diagnosis of septic arthritis. *J Infection.* 1983;6:239–246.
5. De Vecchi E, Villa F, Bortolin M, Toscano M, Tacchini L, Romano CL, Drago L. Leucocyte esterase, glucose and C-reactive protein in the diagnosis of prosthetic joint infections: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:555–560.
6. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:3254–3262.
7. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 2004;432:917–921.
8. Gallo J. Předoperační diagnostika infekcí kloubních náhrad. *Ortopedie.* 2017;11:75–81.
9. Gallo J, Juranova J, Svoboda M, Zapletalova J. Excellent AUC for joint fluid cytology in the detection/exclusion of hip and knee prosthetic joint infection. *Biomed Pap.* 2017;161:310–319.
10. Gallo J, Svoboda M, Zapletalova J, Proskova J, Juranova J. Serum IL-6 in combination with synovial IL-6/CRP shows excellent diagnostic power to detect hip and knee prosthetic joint infection. *PloS one.* 2018;13:e0199226.

11. Gobelet C, Gerster JC. Synovial fluid lactate levels in septic and non-septic arthritides. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:742–745.
12. Gratacos J, Vila J, Moya F, Marcos MA, Collado A, Sanmarti R, Brancos MA, Jimenez de Anta MT, Munoz-Gomez J. D-lactic acid in synovial fluid. A rapid diagnostic test for bacterial synovitis. *J Rheumatol.* 1995;22:1504–1508.
13. Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Prestler E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res.* 2011;29:617–622.
14. Kelbich P, Hejcl A, Krulichova IS, Prochazka J, Hanuljakova E, Peruthova J, Koudelkova M, Sames M, Krejsek J. Coefficient of energy balance, a new parameter for basic investigation of the cerebrospinal fluid. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:1009–1017.
15. Kortekangas P, Peltola O, Toivanen A, Aro HT. Synovial-fluid D-lactic acid in bacterial and other acute joint effusions. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:203–205.
16. Lenski M, Scherer MA. Analysis of synovial inflammatory markers to differ infectious from gouty arthritis. *Clin Biochem.* 2014;47:49–55.
17. Lenski M, Scherer MA. The significance of interleukin-6 and lactate in the synovial fluid for diagnosing native septic arthritis. *Acta Orthop Belg.* 2014;80:18–25.
18. Lenski M, Scherer MA. Synovial IL-6 as inflammatory marker in periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty.* 2014;29:1105–1109.
19. Lenski M, Scherer MA. Diagnostic potential of inflammatory markers in septic arthritis and periprosthetic joint infections: a clinical study with 719 patients. *Infect Dis (Lond).* 2015;47:399–409.
20. Luo J, Xiong C. Youden index and Associated Cut-points for Three Ordinal Diagnostic Groups. *Commun Stat-Simul C.* 2013;42:1213–1234.
21. Mossman SS, Coleman JM, Gow PJ. Synovial fluid lactic acid in septic arthritis. *New Zeal Med J.* 1981;93:115–117.
22. Musil D, Balejová M, Horníková M, Chrdle A, Mallatová N, Nyc O, Chmelik V, Gallo J, Jahoda D, Stehlík J. Infekce endoprotéz – doporučení antibiotické léčby. Společné doporučení České společnosti pro ortopedii a traumatologii a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2017;84:219–230.
23. Nilsson-Augustinsson A, Briheim G, Herder A, Ljunghusen O, Wahlstrom O, Ohman L. Inflammatory response in 85 patients with loosened hip prostheses: a prospective study comparing inflammatory markers in patients with aseptic and septic prosthetic loosening. *Acta Orthop.* 2007;78:629–639.
24. Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Lichtinghagen R, Guenther D, Suero EM, Jagodzinski M, Krettek C. Preliminary results of a new test for rapid diagnosis of septic arthritis with use of leukocyte esterase and glucose reagent strips. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:2032–2037.
25. Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint I. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014;29:1331.
26. Riordan T, Doyle D, Tabaqchali S. Synovial fluid lactic acid measurement in the diagnosis and management of septic arthritis. *J Clin Pathol.* 1982;35:390–394.
27. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, Trentham DE. Synovial fluid tests. What should be ordered? *JAMA J Am Med Assoc.* 1990;264:1009–1014.
28. Soderquist B, Jones I, Fredlund H, Vikerfors T. Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers. *Scand J Infect Dis.* 1998;30:591–596.
29. Ward PC. Interpretation of synovial fluid data. *Postgrad Med.* 1980;68:175–179, 182–174.
30. Wiener E, Zanetti M, Hodler J, Pfirrmann CW. Lactate and T (2) measurements of synovial aspirates at 1.5 T: differentiation of septic from non-septic arthritis. *Skeletal Radiol.* 2008;37:743–748.

**Korespondující autor:**

prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.  
Ortopedická klinika LF UP a FNOL  
I. P. Pavlova 6  
779 00 Olomouc  
E-mail: jiri.gallo@volny.cz