

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Ахтямова Ильдара Фуатовича на диссертацию Божковой Светланы Анатольевны на тему: «Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией стафилококковой этиологии (экспериментально-клиническое исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 - травматология и ортопедия

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного или коленного суставов является актуальной проблемой в современной травматологии-ортопедии. Большинство пациентов с данной патологией - это люди трудоспособного возраста. Несмотря на небольшую частоту развития инфекционных осложнений со стороны области хирургического вмешательства после первичного эндопротезирования (1,2-3,5%), выполнение ревизионных операций приводит к увеличению доли осложнений в несколько раз. Течение перипротезной инфекции в существенной доле случаев приобретает хронический характер и требует неоднократных оперативных операций, что в конечном итоге приводит пациента к инвалидизации, систему здравоохранения - к значительным экономическим потерям.

Более половины всех случаев перипротезной инфекции вызываются стафилококками. Особенности патогенеза инфекций, ассоциированных с ортопедическими имплантатами, к которым относят и перипротезную инфекцию, проявляются в формировании стафилококков микробных биопленок на поверхности установленных компонентов эндопротеза. Возбудители, существующие в составе биопленок, отличаются высокой устойчивостью не только к антимикробным препаратам, но и факторам иммунной системы пациента, что во многом и определяет трудности в купировании инфекционного процесса. Наличие этих особенностей значительно усложняет процесс выделения возбудителя, клетки которого могут отсутствовать в суставной жидкости, делает неэффективным

консервативное лечение и в значительной доли случаев не позволяет купировать инфекцию даже при выполнении санации гнойного очага и удалении эндопротеза.

При лечении ортопедической инфекции во всем мире широко применяют импрегнированный антибиотиками костный цемент на основе полиметилметакрилата. Чаще всего в цемент добавляют гентамицин и ванкомицин. Однако в последние годы в научной литературе появились публикации о том, что на удаленных при выполнении ревизионного эндопротезирования антимикробных спейсерах в ряде случаев обнаруживают микробные биопленки, а значит локальная антимикробная терапия была неэффективной.

Таким образом, высокая частота неудовлетворительных исходов лечения перипротезной инфекции (25-38%) говорит, с одной стороны, о высокой социальной значимости проблемы глубокой инфекции области хирургического вмешательства после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, с другой стороны, о том, что эта проблема далека от решения и требует детального изучения.

Диссертация С.А. Божковой посвящена разработке научно-обоснованных методов улучшения результатов лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного или коленного суставов путем повышения эффективности антибактериальной терапии.

Цель исследования: обосновать и апробировать в клинике систему мер оптимизации лечения пациентов со стафилококковой перипротезной инфекцией области тазобедренного или коленного сустава, основанную на результатах исследований спектра и антибиотикорезистентности возбудителей, их способности к формированию микробных биопленок и клинико-экономической эффективности различных схем общей и местной антибактериальной терапии

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Автор изучила восьмилетнюю динамику структуры ведущих возбудителей перипротезной инфекции и изучила динамику антибиотикорезистентности более 2200 клинических штаммов стафилококков.

В ходе работы впервые была изучена способность к формированию биопленок у 394 штаммов стафилококков и выполнена сравнительная оценка данной способности от вида возбудителя, источника выделения и метициллинорезистентности.

Автор экспериментально обосновала способ преодоления устойчивости к гентамицину у метициллинорезистентных штаммов стафилококка, а на его основе предложила и внедрила в клиническую практику антимикробное средство для профилактики имплант-ассоциированной инфекции и способ его применения, на что получены два патента РФ.

Диссертанткой впервые экспериментально показано преимущество импрегнации костного цемента фосфомицином в сравнении с ванкомицином и гентамицином.

На основе полученных результатов автором научно обоснована оригинальная система мер, которая при внедрении в клиническую практику позволила повысить эффективность лечения пациентов со стафилококковой перипротезной инфекции области тазобедренного или коленного сустава и продемонстрировала возможность контроля роста резистентности *S.aureus*.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ

Достоверность результатов исследования С.А. Божковой подтверждается методологией исследования, представленным большим объемом клинического (476 пациентов) и экспериментального материала. Разделы диссертации, посвященные микробиологическому мониторингу и фармакоэкономическому исследованию охватывают восьмилетний период наблюдения. Автор применяет современные методы экспериментальных и клинических исследований, адекватный поставленным задачам и собранным выборкам статистический анализ. Научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы результатами, полученными в результате работы.

Полученные результаты представлены в 46 научных публикациях, из них 15 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, одна – в зарубежной печати. Основные результаты исследования неоднократно доложены на различных научных конференциях и конгрессах, получено два патента РФ на изобретения.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Результаты исследований по теме диссертации внедрены в работу клиники ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена». Практические рекомендации, разработанные в ходе выполнения диссертационной работы, использованы при подготовке главы по диагностике и лечению ППИ в «Руководстве по хирургии тазобедренного сустава». Материалы диссертации используются при обучении на кафедре травматологии и ортопедии ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» клинических ординаторов, аспирантов и травматологов-ортопедов, проходящих усовершенствование по программам дополнительного образования.

Обоснованную диссертанткой систему мер оптимизации антибактериальной терапии пациентов с перипротезной инфекцией области тазобедренного или коленного сустава целесообразно внедрять в клиническую практику в отделениях травматологии и ортопедии, оказывающих помощь профильным пациентам.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация написана доступным, лаконичным языком, изложена на 308 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов и обсуждения проведенных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 73 рисунками и 54 таблицами. Список литературы включает 290 источников, из них 48 отечественных авторов и 242 - иностранных.

Автореферат изложен на 26 страницах и соответствует основным положениям диссертации.

Во введении работы обосновывается актуальность исследования, приводится научная новизна и практическая значимость работы, ее апробация и положения, выносимые на защиту.

Глава I. Обзор литературы содержит информацию о современном представлении об этиологии, патогенезе, принципам лечения перипротезной инфекции. Указывается на нерешенные вопросы и возможные направления для разработки методов улучшения лечения пациентов с указанной патологией. Значительная часть главы посвящена вопросам резистентности

возбудителей в составе микробных биопленок, локальной антибактериальной терапии и причинам недостаточной эффективности проводимого лечения.

В главе II подробно описываются группы клинических наблюдений, ретроспективная - 224 пациента с перипротезной инфекцией области тазобедренного или коленного сустава стафилококковой этиологии и проспективная - 252 профильных пациента, представлена их сравнительная характеристика. Экспериментальная часть работы включала *in vitro* и *in vivo* исследования, ход которых подробно описан в данной главе. Также в главе II подробно описываются фармакоэкономические и клинико-экономические методы исследования, которые автор применяла в ходе выполнения работы. Использованные методы исследования современны. Выбор методов статистического аппарата соответствует поставленным задачам. Представленный материал свидетельствует о высоком методическом уровне выполненного исследования.

В главе III автор приводит результаты 8-летнего периода изучения структуры ведущих возбудителей перипротезной инфекции, которые подтверждают сохранение лидирующих позиций у двух видов стафилококков – золотистого и эпидермального. Кроме того, на основе исследования динамики антибиотикорезистентности клинических штаммов стафилококков автором установлены наиболее активные в отношении них антибиотики: ванкомицин, линезолид, фосфомицин, рифампицин. Выявлено, нарастание устойчивости изученных изолятов к гентамицину, который ортопеды часто применяют в составе костного цемента, и еще целому ряду препаратов. Особый интерес представляет выявленная в ходе работы зависимость эффективности эрадикации инфекции от участия в ее этиологии стафилококков в ассоциациями с другими патогенами. Автор установила, что риск развития рецидива после санирующей операции с удалением эндопротеза и установкой спейсера при перипротезной инфекции, вызванной микробными ассоциациями, возрастает в 2,5-3 раза, что имеет существенное значение для определения рациональной тактики ведения данной категории пациентов.

Глава IV посвящена изучению способности к биопленкообразованию у 394 клинических штаммов стафилококков. Установлено, что данное свойство зависит от вида возбудителя, источника выделения штамма и количества санирующих операций: чаще встречается в *S.epidermidis*, у штаммов,

выделенных с тканевых биоптатов и от пациентов с 2-я и более санациями в анамнезе. Проведен анализ эффективности сывороточных концентраций восьми различных антибиотиков и их комбинаций в отношении штаммов MRSA. Установлено, что антибиотики проявляют значимо большую активность в отношении формирующихся биопленой, чем зрелых, а наиболее активными комбинациями в отношении последних были даптомицин или фосфомицин в комбинации с моксифлоксацином.

В главе V изложены результаты экспериментальной разработки методов повышения эффективности лечения за счет локальной антибактериальной терапии. Автор экспериментально обосновала способ преодоления устойчивости к гентамицину у метициллинорезистентных штаммов стафилококка, что позволило ей в дальнейшем разработать на его основе полимерную антимикробную композицию и способ ее применения, на которые были получены патенты РФ. В предложенной экспериментальной модели имплантат-ассоциированной инфекции установлено, что в отсутствие системной антибактериальной терапии хирургическая санация с удалением имплантата и установкой антимикробного спейсера неэффективна. Представлены результаты изучения продолжительности антимикробной активности образцов костного цемента импрегнированных гентамицином или комбинациями гентамицина с ванко- или фосфомицином. Применение фосфомицина позволило существенно увеличить продолжительность антимикробной активности костного цемента в отношении большинства тестируемых возбудителей.

В главе VI С.А. Божкова представила систему мер по повышению эффективности антибактериальной терапии перипротезной инфекции тазобедренного или коленного сустава. На основе представленных результатов автор предложила перечень препаратов для системной антибактериальной терапии в зависимости от установленного возбудителя, а также для эмпирической терапии. Разработанная система состоит из нескольких этапов: стационарного, амбулаторного и этап системного контроля за назначением и потреблением антибиотиков в стационаре. Особое внимание автор уделяет планированию терапии и своевременному выявлению нежелательных лекарственных реакций.

Глава VII диссертационного исследования содержит результаты анализа влияния научно-обоснованной системы оптимизации

антибактериальной терапии на фармакоэкономические и клинико-экономические показатели. За счет изменения структуры потребляемых антибиотиков в отделении гнойной хирургии удалось не только сократить финансовые затраты на данную группу препаратов, но и сократить частоту выделения метициллинорезистентных штаммов стафилококков в стационаре. Расчет фактической «стоимости болезни» показал, что финансовые затраты непосредственно на антибиотики составляют в среднем только 8%, не зависят от типа saniрующей операции и повышаются при лечении инфекции, обусловленной метициллинорезистентными стафилококками. Интраоперационное местное использование разработанной полимерной антимицробной композиции позволило снизить частоту рецидивов инфекции почти в 2 раза с 28 до 13,3%. Разработанная диссертанткой система мер по оптимизации антибактериальной терапии продемонстрировала наибольшую эффективность у пациентов с полимикробной перипротезной инфекции – в проспективной группе при импрегнации спейсера ванкомицином – 67,4%, фосфомицином – 77%, при сравнении с ретроспективной группой, в которой эрадикация инфекции у аналогичной категории пациентов составила только 47,1%. В целом сравнительный анализ эффективности saniрующих операций в ретро- и проспективной группах, показал, что внедрение разработанной системы позволило улучшить результаты лечения и снизить частоту рецидивов перипротезной инфекции с 31,2% до 15,6%.

Заключение полностью отражает содержание работы, включая краткое резюме каждой из глав, содержит подведение общих итогов.

Выводы и практические рекомендации обоснованы полученными результатами, полностью отражают задачи исследования и раскрывают поставленную цель.

При рецензировании диссертации возник вопрос:

1. Существует ли зависимость этиологии инфекции, в частности участие в ней микробных ассоциаций, от типа перипротезной инфекции или сроков существования инфекции?
2. Назовите Ваши приоритеты в вариантах ревизионных вмешательств при перипротезной инфекции?
3. Имеет ли перспективу иммунологическая коррекция у данной группы пациентов?

Замечания по тексту диссертации и автореферата минимальны. Они не имеют принципиального характера.

В целом следует отметить блестящий выбор автором цели, задач и их реализацию. Считаю, что это исследование является одной из лучших квалификационных работ по специальности за последние годы. Необходимо широкое распространение полученных данных и внедрение результатов в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование С.А. Божковой на тему «Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией стафилококковой этиологии (экспериментально-клиническое исследование)» является завершённой самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена проблема, имеющая существенное значение для медицинской науки и клинической практики – повышение эффективности антибактериальной терапии при лечении пациентов перипротезной инфекцией стафилококковой этиологии в области тазобедренного или коленного сустава за счет снижения частоты развития рецидивов инфекции.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация Божковой Светланы Анатольевны полностью соответствует требованиям пункта 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сама автор достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.15 — травматология и ортопедия.

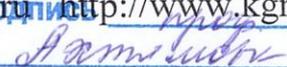
1 сентября 2016 года

Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор  И.Ф. Ахтямов

420012. Казань, Бутлерова, 49.

Тел.+7(843)236 06 52. E-mail: rector@kgmu.kcn.ru <http://www.kgmu.kcn.ru>



Подпись 	И.Ф.
заверяю	
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России	
д.м.н., доцент  О.П. Радченко	
« 1 » сентября 2016 г.	