

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование 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.** Актуальность диссертационного исследования Божковой С.А. определяется невысокой эффективностью лечения одного из наиболее тяжелых осложнений эндопротезирования крупных суставов – перипротезной инфекции, что приводит к хронизации инфекционного процесса в значительной доле случаев. Учитывая ежегодно возрастающее по всему миру количество операций по замене коленного и тазобедренного суставов, в ближайшее десятилетие нас ждет волна пациентов с перипротезной инфекцией. Необходимость выполнения неоднократных санирующих вмешательств при хроническом, часто рецидивирующем, течении перипротезной инфекции приводит в итоге к большим финансовым и социально значимым потерям.

Во многом сложности в лечении перипротезной инфекции связаны с характером возбудителей и особенностями ее патогенеза, в основе которого лежит формирование микробных биопленок на поверхности имплантатов. В настоящее время общемировой тенденцией является рост резистентности микробных патогенов к антибактериальным препаратам. Наиболее частыми возбудителями ортопедической инфекции, включающей и перипротезную инфекцию являются стафилококки. При этом наибольшую сложность вызывает подбор рациональной антибиотикотерапии при инфекции, обусловленной штаммами, резистентными к метициллину. Помимо перекрестной устойчивости к другим группам препаратов данные возбудители, формируя многоуровневые биопленки на компонентах эндопротеза, приобретают еще большую устойчивость к антибиотикам и факторам иммунной защиты организма, что существенно снижает эффективность системного введения антибиотиков.

При лечении перипротезной инфекции ортопеды широко применяют импрегнацию цементных спейсеров ванкомицином или гентамицином, однако в современных условиях указанные антибиотики часто неактивны в отношении штаммов-возбудителей. Таким образом, очевидна необходимость анализа характера возбудителей перипротезной инфекции, их влияния на эффективность санирующих операций и поиск путей для улучшения результатов лечения профильных пациентов. Практическая важность указанных нерешенных вопросов определила выбор автором темы диссертационного исследования.

**Научная новизна.** Впервые диссертанткой изучена структура возбудителей перипротезной инфекции и изменение их антибактериальной резистентности за 8-летний период наблюдения. Кроме того, в результате анализа способности к формированию биопленок у 394 клиническими штаммами стафилококков установлено, что указанным свойством в большей степени обладают эпидермальные стафилококки и штаммы, выделенные из тканевых биоптатов и с удаленных компонентов эндопротеза.

Автор предложила оригинальный способ преодоления устойчивости к гентамицину, позволяющий усилить активность гентамицина в отношении метициллинорезистентных штаммов стафилококков, на который получен патент РФ на изобретение. В ходе исследования диссертанткой было также разработано антимикробное средство для профилактики имплант-ассоциированной инфекции и предложен способ его применения, на что также получен патент РФ на изобретение.

Автор изучила в эксперименте и доказала возможность применения фосфомицина для импрегнации гентамицин-содержащего костного цемента при лечении перипротезной инфекции, что продемонстрировало преимущество в сравнении с ванкомицином.

Божкова С.А. научно обосновала оригинальную систему мер оптимизации антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного или коленного суставов, которая при внедрении в практику позволила контролировать рост резистентности ведущих возбудителей (MRSA) в стационаре и повысить эффективность лечения профильных больных.

**Практическая значимость.** На основании полученных экспериментальных результатов были выявлены комбинации антибиотиков с наибольшей антимикробной активностью в отношении стафилококков в составе микробных биопленок, которые рекомендованы для применения в клинической практике при лечении перипротезной инфекции.

Установленная в ходе исследования высокая эффективность бета-лактамов антибиотиков, аналогичная ванкомицину при лечении инфекции, вызванной метициллиночувствительными штаммами стафилококков позволила существенно снизить финансовые затраты на лечение данной категории пациентов за счет сокращения потребления дорогостоящих препаратов.

В ходе исследования были оптимизированы рекомендации по стартовой антибактериальной терапии, в связи с установленным высоким риском развития рецидива после санлирующей операции в случае, когда перипротезная инфекция вызвана ассоциациями стафилококков с другими патогенными бактериями.

Применение в составе комплексной терапии разработанного автором антимикробного геля позволило достичь эрадикации перипротезной инфекции тазобедренного или коленного сустава в 87,8% случаях. Применение в клинической

практике предложенной автором комплексной антибактериальной терапии, включающую комбинацию системное и локальное введение антибиотиков, обладающих синергидным действием, позволило купировать инфекцию у 77% пациентов с перипротезной инфекцией, вызванной микробными ассоциациями, что достоверно ( $p < 0,05$ ) превысило эффективность лечения в ретроспективной группе (47,1%).

Автор на основании результатов экспериментальных и клинических исследований предложила систему мер по оптимизации антибактериальной терапии, внедрение которой в стационаре улучшило результаты лечения пациентов со стафилококковой перипротезной инфекции тазобедренного или коленного сустава и снижение частоты выделения метициллинорезистентных штаммов возбудителей.

**Достоверность полученных результатов.** Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена корректным дизайном исследования, большим объемом экспериментальных исследований, анализом обширного клинического материала, рациональностью и адекватностью выбранных методов исследования, а также достаточно высоким качеством наглядных графиков и таблиц, логичными заключениями и выводами, вытекающими из представленных результатов, и большим количеством публикаций автора в научных изданиях, рекомендованных ВАК, а также в зарубежной научной печати.

**Оценка структуры и содержание работы.** Работа диссертантки оформлена в классическом стиле в соответствии с требованиями ВАК к докторским диссертациям. Диссертация представлена на 308 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных экспериментальных и клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 73 рисунка и 54 таблицы. Список литературы достаточно современен и включает 290 источников, из них 48 - отечественных и 122 - иностранных авторов.

**Введение** содержит стандартные разделы. Четко отображена актуальность темы, корректно сформулирована цель и для ее достижения адекватно поставлены семь задач исследования, обозначены научная новизна и практическая значимость. Далее диссертантка приводит 5 положений, которые выносит на общественное обсуждение, представляет данные о реализации и апробации работы, об объеме и структуре диссертации.

В **первой главе** «Современное представление об этиологии, патогенезе, принципах диагностики и антибактериальной терапии перипротезной инфекции» представлен обзор научной литературы, отражающий современное состояние анализируемой проблемы. Обращает на себя внимание данные о недостаточной эффективности лечения перипротезной инфекции, которая в большинстве случаев вызывается стафилококками, несмотря на существующие международные рекомендации по лечению данной категории больных, что в значительной степени

определяется недостаточной эффективностью антибактериальной терапии. В связи с чем, обоснована необходимость проведения исследований, направленных на разработку методов оптимизации антибактериальной терапии при лечении стафилококковой перипротезной инфекции тазобедренного или коленного сустава. Обзор литературы показывает, что диссертантка хорошо ориентирована в предмете своего исследования.

Во **второй** главе диссертационного исследования представлены материалы и методы исследования, посредством которых выполнялась работа. Исследование основано на большом экспериментальном и клиническом материале. Основу клинической части исследования составили 476 пациентов с перипротезной инфекцией указанных локализаций, в том числе 252 пациента составили проспективную группу. Экспериментальная часть работы включала *in vitro* и *in vivo* исследования. Используемые методы исследования современные и разнообразны. Выбор статистического аппарата свидетельствует об ориентации автора в вопросах доказательности полученных результатов. Представленный в главе материал указывает на высокий методический и методологический уровень исследования.

В **третьей** главе представлен глубокий анализ роли представителей *Staphylococcus* sp. в этиологии перипротезной инфекции тазобедренного или коленного сустава в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в период с 2007 по 2014 год, а также результаты изучения динамика антибиотикорезистентности у 2286 штаммов стафилококков. Два вида стафилококков занимали ведущие позиции в структуре возбудителей: *S. aureus* и *S. epidermidis*) – 49,9%, далее следовали: *Enterococcus faecalis* – 6,4%, неферментирующие Гр(–) бактерии (*Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*) – 11% и представители семейства энтеробактерий (*E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*) – 4,1%.

Среди включенных в исследование штаммов стафилококков *S. epidermidis* характеризовались большим ( $p < 0,05$ ) уровнем резистентности к метициллину (56,2% vs. 24,9%) в сравнении со *S. aureus*, а значит и большей устойчивостью к антибиотикам и других групп. Наибольшей активностью в отношении изученных штаммов обладали ванкомицин, линезолид, фосфомицин, рифампицин. Установлено, что наиболее значительно за период наблюдения снизилась активность антибиотиков в отношении метициллинорезистентных изолятов: в 1,5-2 раза увеличилась доля устойчивых к ципрофлоксацину, гентамицину и моксифлоксацину MRSA, а также доля резистентных к гентамицину, ко-тримоксазолу и рифампицину MRSE.

Выявлено, что 27,7% изолятов *Staphylococcus* spp. были выделены в ассоциации с другими Гр(+), Гр(–) бактериями и прочими микроорганизмами (анаэробами, грибами). Сравнительный анализ исходов лечения 224 пациентов с перипротезной инфекцией изучаемых локализаций при выполнении saniрующих

операций с удалением эндопротеза и установкой спейсера показал, что участие микробных ассоциаций в этиологии инфекции увеличивает риск развития рецидива после установки цементного спейсера более чем в 3 раза ( $OR=3,1$ ; ДИ 95% 1,998–4,816) у пациентов после первичного эндопротезирования и в 2,5 раза ( $OR=2,6$ ; ДИ 95% 0,992–6,646) после ревизионного. При этом частота выделения ассоциаций колебалась в различные годы от 16,4 до 36%, что необходимо учитывать при назначении стартовой антибактериальной терапии.

В четвертой главе представлены результаты экспериментального исследования способности формировать биопленки у 394 клинических штаммов стафилококков. Около 41% штаммов были сильными биопленкообразователями. Среди штаммов MRSE сильные биопленкообразователи встречались достоверно чаще ( $p<0,05$ ) по сравнению с MRSA (47,9 vs 31,1%). Штаммы, выделенные из биоптатов и с удаленных конструкций, в сравнении с изолятами из аспиратов в 1,5 раза чаще ( $p<0,01$ ) обладали выраженной способностью к формированию биопленок. Изоляты от пациентов с двумя и более saniрующими операциями в анамнезе значимо ( $p<0,05$ ) чаще были сильными биопленкообразователями, чем выделенные из материалов от впервые оперированных пациентов: 28,6 и 3,8%, соответственно.

Для разработки способов преодоления устойчивости стафилококков в составе биопленок автором была изучена эффективность сывороточных концентраций к антибиотикам с разной степенью активности в отношении метициллинорезистентных штаммов. Установлено, что ванкомицин, даптомицин, линезолид, рифампицин, фосфомицин и моксифлоксацин более эффективны ( $p<0,05$ ) в отношении планктонных форм изолятов, в сравнении с бактериями в составе зрелой биопленки. Наибольшую активность в отношении зрелых биопленок продемонстрировали комбинации моксифлоксацина с даптомицином, фосфомицином или линезолидом. Даптомицин и фосфомицин в комбинации с моксифлоксацином продемонстрировали наибольшую эффективность в отношении изолятов с выраженной и слабой способностью к БПО в составе биопленок: 60–80% и 40–60%, соответственно, что позволяет рассматривать указанные комбинации в качестве наиболее предпочтительных для системной терапии перипротезной инфекции, вызванной метициллинорезистентными штаммами стафилококков.

В пятой главе приводится экспериментальное обоснование способов повышения эффективности локальной антибактериальной терапии. Изучение активности различных комбинаций антимикробных препаратов позволило предложить способ преодоления устойчивости к гентамицину у метициллинорезистентных штаммов стафилококка, разработать на его основе полимерную антимикробную композицию и способ ее применения, на которые были получены патенты РФ на изобретение. В модели стафилококковой

имплантат-ассоциированной модели на экспериментальных животных было показано, что, несмотря на выполненную полноценную санацию гнойного очага с удалением имплантата и установкой антимикробного спейсера, локальная антибактериальная терапия при отсутствии системной неэффективна и приводит к развитию остеомиелита.

Далее представлены результаты исследования продолжительности антимикробной активности импрегнированных антибиотиками образцов костного цемента. В эксперименте *in vitro* установлено, что добавление ванкомицина в состав гентамицин-содержащего костного цемента приводит только к кратковременной антимикробной активности цементного спейсера от 2 до 5 дней вне зависимости от тестируемого патогена. Было предложено импрегнировать цемент антибиотиком широкого спектра - фосфомицином, что продемонстрировало значимое увеличение активности образцов цемента в отношении MSSA, *E.coli*, *K.pneumonia* – 17-28 дней.

На основе полученных результатов диссертантка научно обосновала и систему мер по повышению эффективности антибактериальной терапии перипротезной инфекции, которая подробно представлена в **шестой главе** диссертационного исследования. Предложен перечень антимикробных препаратов для этиотропной терапии перипротезной инфекции различной этиологии, представлено обоснование необходимости комплексной (системной и локальной) комбинированной и большедозной терапии. Сочетание системного введения препаратов, в максимальных дозах, рекомендованных инструкцией по применению препаратов, и местного, позволяет создавать на определенный срок необходимые концентрации препаратов, при отсутствии системных нежелательных эффектов. При этом разработанная система мер включает в себя несколько этапов: стационарный, включающий стадии планирования антибактериальной терапии и ее проведения интра- и послеоперационно; амбулаторный: проведение терапии и контроль за нежелательными эффектами, а также этап системного контроля за назначением и потреблением антибиотиков в стационаре.

**Седьмая глава** исследования посвящена изучению влияния предложенных автором мер на фармакоэкономические и клинико-экономические показатели. Внедрение рекомендаций по системной терапии перипротезной инфекции существенно изменило структуру потребления антибиотиков в отделении гнойной хирургии и привело к концу срока исследования 2013-2014 к значимому снижению затрат на антимикробные препараты. Наибольшие результаты были достигнуты в сокращении использования цефалоспоринов III-IV поколения и увеличении препаратов с активностью против метициллинорезистентных штаммов стафилококков, что в конечном итоге привело к достоверному снижению частоты выделения MRSA в стационаре с 32,8% в 2007 г до 20,6% в 2014 ( $p < 0,05$ ). Анализ «стоимости болезни» позволил установить, что в её

структуре затраты на антибиотики составляют только 8%, на прочие лекарственные средства – 5,4% и не зависят от типа saniрующей операции. Основные затраты приходится на обеспечение оперативного пособия и прочие медицинские услуги.

Обращают на себя внимание результаты расчета коэффициента «затраты-эффективность», где за эффективность принята частота рецидива инфекции в анализируемой группе. Установлено, что своевременное в течение 1 мес после эндопротезирования выявление перипротезной инфекции I типа позволяет при saniрующей операции сохранить эндопротез и купировать стафилококковую инфекцию в 82,6% случаях. Применение в комплексном лечении перипротезной инфекции оригинальной полимерной антимикробной композиции позволило снизить частоту рецидивов инфекции с 28 до 13,3% случаев, это при том, что в группе с её применением доля пациентов с двумя и более санациями в анамнезе была в 2 раза больше, чем в контрольной группе и составила 64,7%. Обнадеживающие результаты продемонстрировало применение разработанной системы мер по оптимизации антимикробной терапии. У пациентов с полимикробной этиологией перипротезной инфекции сочетание комбинированной системной терапии и импрегнация спейсера фосфомицином позволили достичь купирования инфекции в 77% случаях, импрегнация ванкомицином в 67,4%, в то время как в ретроспективной группе пациентов данный показатель составил только 47,1% ( $p < 0,05$ ).

Анализ всех клинических наблюдений, включенных в исследование, показал, что внедрение в клиническую практику предложенной диссертанткой системы мер оптимизации антимикробной терапии значимо улучшило ( $p < 0,05$ ) результаты лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного или коленного сустава за счет снижения частоты рецидивов с 31,2% в ретроспективной группе до внедрения разработанной системы ( $n=224$ ) до 15,6% в проспективной группе больных ( $n=252$ ).

В «Заключении» диссертационной работы приведено описание этапов проделанного исследования, подведены общие итоги. На основании анализа собственных результатов диссертантка еще раз демонстрирует целесообразность применения комплексной, комбинированной большедозной антибактериальной терапии при лечении пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного или коленного суставов не только стафилококковой этиологии, но и вызванной микробными ассоциациями.

Результаты исследований доложены на всероссийских и зарубежных конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также научно-практических конференциях с международным участием. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы клиники ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России. 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. По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ, в том числе глава в руководстве, 18 статей, из них 15 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, одна – в зарубежной печати.

Выводы (в количестве 7) и практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненного исследования. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, её основные положения и выводы.

Замечаний принципиального характера по оформлению диссертации нет. В работе имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, на которые автору указано в личном общении, но, в целом, не снижающие значения представленной работы.

При рецензировании диссертации возникли вопросы, обсуждение которых будет способствовать оригинальности диссертации: 1. В одной из практических рекомендаций Вы утверждаете, что «при лечении пациента с ППИ, обусловленной чувствительными к метициллину штаммами стафилококков, препаратом выбора должен быть бета-лактамы антибиотик, в назначение ванкомицина в составе комбинированной системной терапии в указанных случаях нецелесообразно». Однако, разве не является ванкомицин более эффективным в отношении стафилококков препаратом? 2. По какому принципу отбирали пациентов в группы I и II (с сохранением или удалением эндопротеза в ходе санирующей операции)?

**Заключение.** Диссертационное исследование Божковой Светланы Анатольевны 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, – улучшение результатов лечения пациентов со стафилококковой перипротезной инфекцией тазобедренного и коленного сустава путем повышения эффективности антибактериальной терапии и снижения частоты развития рецидивов инфекции.

Диссертационная работа выполнена на высоком современном научно-методическом уровне. По актуальности, объёму выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных диссертационная работа 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 соискатель заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.15 — травматология и ортопедия.

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук,  
директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр  
спортивной медицины и реабилитации» ФМБА России

  
Андрей Петрович Серeda

«29» августа 2016г.

121059, г.Москва, ул.Б. Дорогомиловская. л.5 тел +7-499-795-68-88;  
[fnkcsm@sportfmba.ru](mailto:fnkcsm@sportfmba.ru) <http://www.sportfmba.ru/>

Подпись д.м.н., Серeda А.П. удостоверяю: Заместитель  
директора ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России

  
Виктор Николаевич Орлов

«29» августа 2016г.

