

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ФГБОУ ВО «ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Мурылева Валерия Юрьевича 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 диссертационного исследования Божковой С.А. определена неуклонным ростом количества пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного или коленного сустава. Частота развития указанного осложнения после первичного эндопротезирования крупных суставов не имеет тенденции к росту и составляет от 1,4 до 3,8%, но во всем мире количество операций по замене тазобедренного или коленного сустава неуклонно возрастает, что ведет к ежегодному увеличению абсолютного количества больных с перипротезной инфекцией. При этом в значительной доле случаев (15-35%) течение перипротезной инфекции принимает хроническое рецидивирующее течение, которое ведет к развитию остеомиелита, что требует повторных оперативных вмешательств и приводит в итоге к инвалидизации пациентов, часто трудоспособного возраста. Значительная частота неудовлетворительных результатов лечения свидетельствует о высокой социально-экономической значимости проблемы лечения перипротезной инфекции тазобедренного или коленного суставов

Ведущую роль в успешном лечении перипротезной инфекции, как и любого инфекционного процесса, наравне с качеством выполненной санации играет назначение рациональной антибактериальной терапии. Однако, патогенетические особенности ортопедической инфекции, связанные с формированием микробных биопленок на имплантатах, недостаточное кровоснабжение в очаге инфекции, участие в этиологии полирезистентных штаммов возбудителей существенно снижают эффективность антибиотиков. Лидирующие позиции в спектре возбудителей занимают стафилококки, доля которых составляет около 60%. Наиболее проблемными для выбора

эффективной антибактериальной терапии являются метициллинорезистентные штаммы указанных патогенов, частота которых возрастает во всем мире.

В клинической практике при лечении пациентов с перипротезной инфекции для воздействия на возбудителей в очаге инфекции широко применяют антимикробные спейсеры. Однако важно отметить, что локальная антибактериальная терапия при лечении перипротезной инфекции ограничивается добавлением ванкомицина в гентамицин-содержащий костный цемент, в зарубежной практике ортопеды в ряде случаев применяют вместо гентамицина тобрамицин, но в РФ данный препарат не представлен. В научной литературе в последние годы появились публикации о недостаточной активности спейсеров при использовании указанных препаратов для импрегнации костного цемента и формировании на них в ряде случаев микробных биопленок.

Перечисленные нерешенные вопросы свидетельствуют о том, что разработка научно-обоснованных методов повышения эффективности антибактериальной терапии является крайне актуальной проблемой для травматологии и ортопедии.

Диссертационное исследование Божковой С.А. посвящено улучшению результатов лечения пациентов со стафилококковой перипротезной инфекцией области тазобедренного или коленного сустава путем разработки методов повышения эффективности антибактериальной терапии, основанной 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. Диссертанткой исследована структура ведущих возбудителей перипротезной инфекции, определена роль представителей *Staphylococcus* sp., и изучена динамика антибиотикорезистентности клинических штаммов стафилококков за период с 2007 по 2014 гг.

Впервые получены результаты скрининга способности к формированию биопленок у всех клинических штаммов стафилококков, выделенных от пациентов с перипротезной инфекцией в 2014 г., а также проанализирована зависимость способности к биопленкообразованию от вида возбудителя, источника выделения и чувствительности к метициллину.

На основе экспериментальных данных автор предложила оригинальный способ преодоления устойчивости к гентамицину у метициллинорезистентных штаммов стафилококка, на который был получен патент РФ на изобретение.

Также впервые предложено и внедрено в клиническую практику антимикробное средство для профилактики имплант-ассоциированной инфекции и способ его применения, на что также получен патента РФ на изобретение.

Диссертанткой впервые предложено применение фосфомицина для импрегнации антимикробных спейсеров и экспериментально показано его преимущество по сравнению с ванкомицином и гентамицином.

В ходе исследования автор научно обосновала оригинальную систему мер по повышению эффективности антибактериальной терапии пациентов со стафилококковой перипротезной инфекции области тазобедренного или коленного сустава, которая позволила снизить частоту рецидивов при лечении профильных пациентов и уменьшить частоту выделения полирезистентных штаммов *S.aureus* в стационаре.

Практическая значимость. В ходе большой серии экспериментов установлены комбинации антимикробных препаратов, наиболее активные в отношении стафилококков в составе микробных биопленок, которые рекомендованы для применения в клинической практике при лечении пациентов с перипротезной инфекции стафилококковой этиологии.

Результаты сравнительного анализа эффективности антибактериальной терапии бета-лактамами антибиотиками и ванкомицином при лечении перипротезной инфекции, вызванной чувствительными к метициллину штаммами стафилококков, выявили одинаковую эффективность и отсутствие необходимости применения дорогостоящего препарата у данной категории пациентов, что привело к существенному снижению финансовых затрат ЛПУ.

Установлен высокий риск развития рецидива при выполнении санирующей операции пациентам с перипротезной инфекцией, вызванной стафилококками в ассоциации с другими патогенами, для снижения которого разработаны рекомендации по стартовой антибактериальной терапии.

Локальное интраоперационное применение оригинального антимикробного геля позволило достичь купирования перипротезной инфекции области тазобедренного или коленного сустава в 87,8% случаях. Кроме того, использование в клинической практике научно-обоснованной

автором комплекса системной и локальной антимикробной терапии, позволило существенно повысить эффективность saniрующего этапа у пациентов с перипротезной инфекцией, вызванной микробными ассоциациями, с 47,1% в ретроспективной до 77% в проспективной группе.

Предложенная диссертанткой система мер по оптимизации антибактериальной терапии, разработанная на основании результатов собственных экспериментальных и клинических исследований, позволила улучшать результаты лечения пациентов со стафилококковой перипротезной инфекции тазобедренного или коленного сустава и привела к снижению частоты выделения штаммов MRSA в стационаре.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается представленным большим объемом клинического и экспериментального материала. Из 476 пациентов, включенных в исследование, 224 составили ретроспективную группу и были пролечены до внедрения в клиническую практику разработанной системы мер по оптимизации антибактериальной терапии, и 252 – проспективную, в ходе лечения которых применяли разработанную комплексную антибактериальную терапию. Количество пациентов в группах и подгруппах достаточно для обеспечения достоверности результатов. Исследование структуры ведущих возбудителей, динамика из антибиотикорезистентности, анализ потребления антибактериальных препаратов и финансовые затраты на них проанализированы за большой период наблюдения 2007-2014 гг. Использование современных экспериментальных методик *in vitro* и *in vivo*, выбор соответствующих поставленным задачам статистических методов свидетельствует о высоком методологическом уровне выполненной работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы полученными в ходе исследования данными.

Результаты диссертационного исследования представлены в большом количестве научных публикациях, в том числе 15 статей – в научных журналах из перечня ВАК РФ, одна – в зарубежной печати, получено два патента РФ на изобретения.

Оценка структуры и содержания работы. Диссертационная работа Божковой С.А. оформлена в классическом стиле в соответствии с требованиями ВАК к докторским диссертациям. Материалы представлены на 308 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения,

обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа содержит 73 рисунка и 54 таблицы. Список литературы включает 290 источников, из них 48 отечественных и 242 – иностранных авторов.

Автореферат изложен на 26 страницах и соответствует основным положениям диссертации.

Во введении работы отражена актуальность темы, корректно сформулирована цель исследования, для достижения которой адекватно поставлены задачи, приводится научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, далее представлены данные об апробации, объеме и структуре диссертации.

Первая глава посвящена обзору научной литературы о современном состоянии проблемы по теме диссертации. Глубокий анализ научных публикаций об этиологии, патогенезе, принципам лечения перипротезной инфекции позволил диссертантке адекватно сформулировать цель и задачи исследования.

Традиционно во второй главе автор подробно описывает материалы и методы выполненного исследования. В процессе работы выполнен анализ доли *Staphylococcus spp.* в спектре ведущих возбудителей перипротезной инфекции и антибиотикорезистентности 2268 клинических штаммов, выделенных от 1706 пациентов, проходивших лечение по поводу ППИ в отделении гнойной хирургии РНИИТО им. Р.Р. Вредена в 2007–2014 гг. Исследована способность к формированию биопленок у 394 клинических изолятов стафилококков, протестировано влияние сывороточных концентраций восьми антибиотиков и их комбинаций на зрелые и формирующиеся биопленки MRSA. Выполнено исследование финансовых затрат на лечение стафилококковой перипротезной инфекции тазобедренного или коленного суставов, путем анализа потребления антимикробных препаратов, расчета фактической «стоимости болезни», коэффициента «затраты-эффективность» в зависимости от типа санирующей операций, характера возбудителя инфекции, состава стартовой антимикробной терапии и локального применения антимикробных средств.

В третьей главе автор представляет данные о значимой роли стафилококков в структуре ведущих возбудителей перипротезной инфекции

за восьмилетний период наблюдения. Установлено, что доступные возможности для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами, крайне ограничены из-за их полирезистентности. На основе изученной динамики устойчивости возбудителей к антибиотикам диссертанткой установлен перечень наиболее активных антибиотиков, в который включает ванкомицин, линезолид, и фосфомицин. Определена высокая важность роли микробных ассоциаций в этиологии перипротезной инфекции, в связи с выявленной крайне высокой частотой развития рецидивов инфекции (62,1%), по сравнению с монобактериальной стафилококковой инфекцией (21%).

Пятая глава содержит результаты исследования способности к биопленкообразованию у 394 клинических штаммов стафилококков. Автор выявила, что штаммы эпидермального стафилококка значимо чаще золотистого характеризуются способностью к формированию биопленок. Кроме того, установлено, что штаммы, выделенные из тканевых биоптатов, удаленных компонентов эндопротеза и из биоматериалов пациентов с рецидивирующим характером инфекции также в большей степени склонны к формированию биопленок. Анализ эффективности сывороточных концентраций восьми различных антибиотиков и их комбинаций в отношении штаммов MRSA показал крайне низкую активность монотерапии в отношении зрелых биопленок. Наибольшую активность в отношении зрелых биопленок продемонстрировали даптомицин или фосфомицин в комбинации с моксифлоксацином. Однако при использовании антибиотиков в концентрациях, аналогичных сывороточным при парентеральном введении препаратов, полной эрадикации возбудителей не удалось достичь, что позволило автору сделать заключение о необходимости разработки рекомендаций по комплексной терапии: системной и локальной.

В пятой главе представлены результаты экспериментов по разработке методов повышения активности локальной антибактериальной терапии. В ходе работы автор экспериментально *in vitro* обосновала способ преодоления устойчивости к гентамицину у метициллинорезистентных штаммов стафилококка. На основе полученных результатов была предложена антимикробная композиция, применение которой в эксперименте на кроликах позволило предупредить развитие глубокой инфекции при установке инфицированного имплантата. В результате получены два патента РФ на

изобретения. В другой серии экспериментов на предложенной модели имплантат-ассоциированной инфекции у крыс подтверждена необходимость комплексной антибактериальной терапии, т.к. показана неэффективность санации очага с удалением имплантата и последующей установкой антимикробного спейсера без введения системных антибиотиков. Предложенный автором для импрегнации костного цемента фосфомицин позволил увеличить продолжительность антимикробной активности образцов цемента до 17-28 суток в эксперименте, в то время как максимальная продолжительность активности образцов с ванкомицином составила 5 суток.

В шестой главе изложена предлагаемая Божковой С.А. система мер по повышению эффективности антибактериальной терапии перипротезной инфекции области тазобедренного или коленного сустава. Система основана на разработанных рекомендациях по системной комбинированной большедозной антибактериальной терапии в комбинации с местным применением антимикробных средств в виде оригинальной полимерной антимикробной композиции или антимикробных спейсеров. Предлагаемая система мер состоит из трех этапов: стационарного, включающего планирование системной и локальной терапии на основе результатов бактериального исследования, интраоперационное применение антимикробных средств, послеоперационное введение системной терапии и её коррекцию; амбулаторный и этап системного контроля за назначением и потреблением антибиотиков в стационаре.

Седьмая глава диссертации посвящена оценке внедрения в клиническую практику предлагаемой системы мер по оптимизации антибактериальной терапии. Разработанные рекомендации по комбинированной большедозной системной антимикробной терапии привели к изменению структуры потребления антибиотиков в отделении гнойной хирургии и значимому уменьшению частот выделения *S. aureus* с 32 до 20,6%, что в итоге позволило значимо сократить долю финансовых затрат на данную группу препаратов. Интраоперационное местное использование разработанной полимерной антимикробной композиции позволило в 2,3 раза сократить частоту рецидивов у пациентов с длительно текущей перипротезной инфекцией, а применение фосфомицина для импрегнации цементного спейсера также в 2,3 раза снизило частоту неблагоприятных исходов лечения пациентов с полимикробной инфекцией. В целом с

внедрение в клинику обоснованной системы мер оптимизации антибактериальной терапии позволило существенно улучшить результаты лечения пациентов с рассматриваемой патологией за счет сокращения частоты развития рецидивов инфекции с 31,2% до 15,6%.

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

Представленные результаты полностью отражают задачи исследования и раскрывают поставленную цель. Выводы и практические рекомендации обоснованы.

Принципиальных замечаний по работе нет. В работе имеются единичные опечатки, наличие которых не снижает ее качество.

При рецензировании диссертации возник вопрос:

1. Возможно ли создание официального препарата-геля для локальной обработки раны во время санации с целью разрушения биопленок?
2. Для терапии инфекций, вызванных MRSA, MRSE, ампициллин-резистентными энтерококками, при переходе на пероральный прием антимикробных препаратов какую длительность приема Вы рекомендуете?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Божковой С.А. на тему «Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией стафилококковой этиологии (экспериментально-клиническое исследование)» является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена проблема, имеющая существенное значение для медицинской науки и клинической практики – улучшение результатов saniрующих операций при лечении пациентов со стафилококковой перипротезной инфекцией области тазобедренного или коленного сустава за счет повышения эффективности антибактериальной терапии и частоты купирования инфекции.

Диссертационное исследование выполнено на современном научно-методическом уровне. По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов 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 соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 — травматология и ортопедия.

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук (14.01.15-травматология и ортопедия),

профессор, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии

катастроф

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России

Мурылев Валерий Юрьевич

119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 4.

Телефон 8(499)-762-61-96

Официальный web-сайт: www.mma.ru



Семехина Д.В.
[Signature]