



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)  
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«25» 03 2020 г. № 4/10/281  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук, профессор  
Б.Н. Котив



\_\_\_\_\_ 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Квиникадзе Гурама Элгуджевича «Лечение инфекции области хирургического вмешательства после эндопротезирования тазобедренного сустава» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.15 - травматология и ортопедия, 03.02.03- микробиология.

#### Актуальность темы исследования и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационное исследование Квиникадзе Гурама Элгуджевича «Лечение инфекции области хирургического вмешательства после эндопротезирования тазобедренного сустава» посвящено проблеме хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава.

К настоящему времени артропластика тазобедренного сустава с использованием искусственных суставов (эндопротезов) различных фирм производителей является методом выбора при коксартрозе. Вместе с тем, инфекционные осложнения при первичном эндопротезировании встречаются до 4,0 % наблюдений, из них наиболее тяжелым является перипротезная инфекция.

При глубокой поздней перипротезной инфекции тазобедренного сустава (ТБС) двухэтапное эндопротезирование считают общепризнанным. Однако в 15-20% случаев возникают осложнения, связанные с рецидивом инфекции из-за слабого антибактериального эффекта применяемых спейсеров и их конструктивных особенностей. Поэтому разработка антимикробной композиции с пролонгированным действием для создания спейсеров и усовершенствование их конструкции является актуальной научной задачей, чему и посвящено данное научное исследование.

Диссертация Квиникадзе Гурама Элгуджевича «Лечение инфекции области хирургического вмешательства после эндопротезирования тазобедренного

сустава» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые разработана антимикробная композиция на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками и полимером для формирования спейсера с пролонгированным антимикробным действием в отношении гентамицин-резистентных возбудителей инфекционных осложнений (патент РФ №2707734).

Разработан новый алгоритм лечения больных с глубокой перипротезной инфекцией тазобедренного сустава, предусматривающий достижение ремиссии хирургическими мероприятиями с использованием различных спейсеров и последующего реэндопротезирования.

Установлены связи между видом примененного спейсера и риском развития рецидивов инфекционного процесса после первой saniрующей операции у пациентов с глубокой перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.

Новизна исследования подтверждена 3 патентами Российской Федерации. Материалы исследования доложены на 14 различных научных форумах: съездах, международных и Всероссийских научных конференциях.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Сформулированные выводы и практические рекомендации вытекают из полученных автором результатов и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 4 в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК для публикации материалов кандидатских диссертаций. Результаты исследования внедрены в клиническую практику ряда лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга, а также в учебном процессе на кафедре травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

Результаты и выводы диссертационного исследования целесообразно использовать в работе травматологов-ортопедов и хирургов специализированных отделений, а также в учебном процессе на кафедрах травматологии и ортопедии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность.**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации, обусловлена тем, что работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне, с четкими критериями

включения и исключения, продуманным дизайном исследования. В работе использованы современные научные подходы, методы контроля результатов, большой фактический материал и современные адекватные методы статистической обработки результатов, которые наглядно представлены в табличном и графическом форматах.

Название работы соответствует цели исследования, задачи грамотно и четко сформулированы, выводы логично вытекают из представленного материала и отвечают поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, адекватно отражают содержание работы и логично следуют из представленных данных. Достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в рецензируемых журналах.

Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от разработки идеи исследования, проектирования дизайна работы до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования. Он самостоятельно сформулировал цель и задачи работы, обосновал актуальность темы диссертационного исследования, собрал и проанализировал данные отечественной и зарубежной литературы. Автор лично разработал первичные учетные документы, самостоятельно провел обработку, сопоставление и статистический анализ полученных данных, написал текст диссертации и автореферата.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, состоящего из 305 источников, из них 123 русскоязычных и 182 – на иностранных языках, иллюстрирована 33 рисунками и 35 таблицами.

Введение в полной степени раскрывает актуальность проблемы, научную новизну и практическую значимость, в нем изложены цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы в достаточной мере раскрывает рассматриваемую проблему, в этой главе представлены данные современных исследований, посвященных изучению различных аспектов развития перипротезной инфекции тазобедренного сустава, ее классификации, диагностики и принципов лечения. Также в этой главе изложены данные о конструктивных особенностях применяемых спейсеров, их антимикробных свойствах и проведен анализ литературы, посвященной характеристике микроорганизмов – возбудителей инфекционных осложнений в травматологии и ортопедии, в том числе, их чувствительности к применяемым в клинике антибиотикам.

Во второй главе приведены материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач проведено комплексное исследование, включающее экспериментальный и клинический разделы. В экспериментальных исследованиях проведена разработка состава, изучены безопасность и эффективность антимикробной композиции с пролонгированным действием на



основе костного цемента. Описаны методы оценки токсичности вытяжек из разработанных композиций *in vitro* и *in vivo*, их антимикробное действие; в частности бактерицидное в отношении антибиотикоустойчивого штамма *Staphylococcus epidermidis* и антиадгезивное на модели культуры клеток фибробластов кожи эмбриона человека, а также скорость формирования микробных биопленок.

Клиническая часть исследования базировалась на анализе результатов лечения 111 больных в возрасте от 23 до 94 лет с глубокой перипротезной инфекцией области тазобедренного сустава, которые были разделены на три клинические группы. Пациентам основной группы во время saniрующей операции устанавливали предложенный автором спейсер из разработанной антимикробной композиции с пролонгированным действием; пациентам первой группы сравнения – двухкомпонентный спейсер из цемента с гентамицином; пациентам второй группы сравнения – преформированный спейсер.

Для оценки состояния больных, мониторинга эффективности лечения проведены комплексные клинические, лабораторные, инструментальные исследования с последующей статистической обработкой полученных данных.

В третьей главе диссертации представлены результаты разработки антимикробных композиций для формирования спейсера ТБС на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками и высокомолекулярным полимером поливинилпирролидоном (ПВП). Методами *in vitro* и *in vivo* изучена токсичность вытяжек из полученных композиций, показано, что они не оказывали цитотоксического действия на культуру клеток фибробластов кожи эмбриона человека, а также раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки экспериментальных животных.

Известно, что существует избирательная адгезия микробов к имплантату в зависимости от материала, из которого он выполнен. Например, адгезия штаммов *Staphylococcus epidermidis* лучше происходит к полимерным частям эндопротеза, а штаммов *S. aureus* — к металлическим. В связи с этим автор анализировал результаты микробиологических исследований, выполненных стандартным диско-диффузионным и количественным чашечно-суспензионным методами, с помощью которых оценивали бактерицидную активность вытяжек из разработанных диссертантом композиций в отношении двух тест-штаммов *S. epidermidis*, чувствительного и устойчивого к гентамицину. Проанализированные автором результаты микробиологических исследований свидетельствуют о том, что усиление действия костного цемента с гентамицином за счет введения в него второго антибиотика ванкомицина в отношении чувствительного к гентамицину тест-штамма стафилококка отсутствует, что совпадает с данными литературы. Разработка автором антимикробной композиции на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками повидарголом и диоксидином, полимером высокомолекулярным поливинилпирролидоном позволила достигнуть пролонгированного бактерицидного эффекта в течение 348 суток. При этом отмечено антимикробное действие композиции, в том числе, в отношении устойчивого к гентамицину клинического штамма *S. epidermidis*. Современным

методом с использованием модели культуры клеток фибробластов оценили антиадгезивное действие вытяжки из разработанной композиции в отношении клинического штамма *S. epidermidis*, а также показана ее способность предотвращать формирование микробных биопленок на поверхности спейсера.

Таким образом, автором разработана антимикробная композиция на основе костного цемента с гентамицином, содержащая антисептики повидон-йод и диоксидин, разрешенные для местного применения в клинике, и высокомолекулярный поливинилпирролидон как компонент детоксикации и пролонгации антимикробного эффекта. Антимикробная композиция для формирования спейсера обладает пролонгированным действием в течение 348 дней, достаточным для полноценной эффективной санации гнойного очага до этапа реэндопротезирования.

В четвертой главе диссертации представлено клиническое обоснование и результаты применения различных видов спейсеров в сравниваемых группах пациентов согласно предложенному автором алгоритму лечения перипротезной инфекции. В этой главе автор изучает течение послеоперационного периода с учетом клинико-гематологических и микробиологических данных. Проведен анализ инфекционных и неинфекционных осложнений у больных сравниваемых групп. Полученные данные убедительно доказывают эффективность и статистически достоверные преимущества применения, предложенного автором спейсера на основе разработанной антимикробной композиции пролонгированного действия. Это можно расценивать как важный раздел работы, определяющий с одной стороны новизну представленного исследования, а с другой, является одним из наиболее значимых факторов в выборе тактики лечения.

В этой главе подробно описаны новые варианты лечебных спейсеров тазобедренного сустава, методики изготовления и принципы использования, иллюстрированные показательными клиническими примерами.

Эта же глава содержит сравнение результатов лечения больных. Автором тщательно и всесторонне проанализированы клинические, гематологические, микробиологические и рентгенологические показатели санирующего этапа лечения. Полученные автором среднесрочные результаты подавления инфекции позволили перейти к ортопедическому (второму этапу реэндопротезирования) лечению больных более чем в 91% наблюдений уже через 3-6 месяцев после санации.

В данной главе представлены ближайшие и отдаленные результаты лечения глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава. Применение новых видов спейсера и антимикробной композиции с пролонгированным действием позволило улучшить результаты лечения на 9,9% по сравнению с первой и на 15,9% по сравнению со второй группой сравнения, а неудовлетворительные исходы – на 3,3% меньше, чем в первой группе и на 7,3% – во второй группе сравнения.

В заключении коротко подводится итог проделанной работы с выделением основных наиболее значимых результатов диссертационного исследования.

Автором достигнута приоритетная задача лечения больных с хирургической инфекцией тазобедренного сустава – получение стойкой ремиссии, о чем свидетельствует отсутствие поздних рецидивов инфекции у пациентов в сроки наблюдения от 1 до 3 лет. Таким образом, использование двухкомпонентного спейсера на основе разработанной диссертантом антимикробной композиции с пролонгированным антимикробным действием при глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава обеспечивает более эффективное подавление инфекционного процесса по сравнению с использованием других видов спейсеров.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам, свидетельствуя о научно-обоснованных и доказанных положениях, выносимых на защиту. Диссертационная работа, являясь междисциплинарным исследованием, соответствует формулам специальностей: 14.01.15 - травматология и ортопедия, 03.02.03- микробиология.

Автореферат диссертации полностью отражает основные наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы.

#### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Квиникадзе Г.Э. нет. Имеющиеся недостатки в оформлении, отдельные орфографические ошибки и стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее. Однако в процессе защиты хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Насколько отличается микробный спектр перипротезной инфекции и частота ее возникновения в зоне артропластики тазобедренного сустава от таковых при артропластике других крупных суставов?

2. Какова роль нозокомиальных штаммов микроорганизмов в формировании биопленок на эндопротезах при артропластике крупных суставов?

3. Каковы главные причины развития перипротезной инфекции в зоне артропластики тазобедренного сустава?

Ссылка на Приказ МЗ РФ № 8 от 1995 г. не уместна, поскольку в этом приказе перечислены только должностные обязанности специалистов лаборатории.

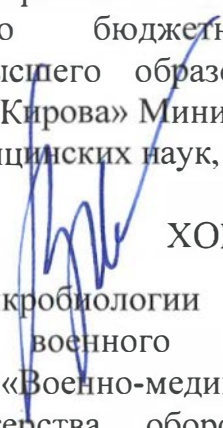
#### **Заключение**

Диссертация Квиникадзе Гурама Элгуджевича «ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с глубокой перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. По



своей актуальности и научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в редакции, утвержденной Правительством РФ №335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Квиникадзе Гурам Элгуджевич заслуживает присуждения искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.15 - травматология и ортопедия, 03.02.03 - микробиология. Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры военной травматологии и ортопедии и кафедры микробиологии (протокол № 7 от 17.03.2020 г.).

Начальник кафедры военной травматологии и ортопедии  
Федерального государственного бюджетного военного  
образовательного учреждения высшего образования «Военно-  
медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны  
Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

 ХОМИНЕЦ Владимир Васильевич

Заведующий кафедрой микробиологии Федерального  
государственного бюджетного военного образовательного  
учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия  
имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской  
Федерации доктор медицинских наук, доцент

 ГУМИЛЕВСКИЙ Борис Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение  
высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации  
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6  
Телефон: +7 (812) 292-32-01  
E-mail: vmeda-nio@mail.ru  
<https://www.vmeda.org>

Подписи Хоминца Владимира Васильевича и Гумилевского Бориса  
Юрьевича заверяю.

Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова  
Д.Е. Гусев

Дата: «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020г.

