

## **В І Д Г У К**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу  
Олексія Полікарповича Марущака "Діагностика ранньої перипротезної  
інфекції після ендопротезування колінного та кульшового суглобів  
(клінічне дослідження)" на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук за спеціальністю 14.01.21 - «травматологія та ортопедія».**

**Актуальність теми.** Перипротезна інфекція (ППІ) є одним з провідних чинників, що обумовлюють негативні результати ендопротезування колінного та кульшового суглобів та займає перше місце серед причин ранніх ревізійних втручань. Частота перипротезної інфекції становить до 4% при первинному ендопротезуванні та сягає до 14% при повторних оперативних втручаннях (P.Lichstein, 2014). В джерелах літератури основна увага приділяється пізній (хронічній) перипротезній інфекції, а проблема діагностики ранньої перипротезної інфекції залишається не вивченою. Це призводить до несвоєчасного розпізнавання інфекційних ускладнень, активізації та ранньої інфекції процесу, формуванню та ущільненню біоплівки на поверхні ендопротезу, і, як результат, погіршенню результатів лікування.

Зважаючи на постійне збільшення кількості ендопротезувань та, як наслідок, кількості випадків перипротезної інфекції проблема діагностики ранньої перипротезної інфекції набуває особливої актуальності.

Тому напрямок дисертаційної роботи є актуальним, відповідає викликам сьогодення та потребує на вирішення поставлених завдань.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України" ("Дослідити причини розвитку та удосконалити методи профілактики і лікування контрактур колінних суглобів при гонартрозах, наслідках травматичних пошкоджень та після операцій ендопротезування", шифр теми ЦФ.2018.3.НАМНУ, номер держреєстрації 0118U003214. Автором проаналізовано причини ускладнень після первинного ендопротезування колінного суглоба, які призводять до

ревізійних втручань, проведено аналіз збудників перипротезної інфекції та хірургічне лікування пацієнтів; розроблено методика моніторингу післяопераційного періоду).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому та методологічному рівні. Основні наукові положення закономірно випливають із змісту дисертації, обґрунтовані та базуються на вірогідних результатах дослідження. Обсяг фактичного матеріалу дослідження є достатнім для проведення повноцінного аналізу та отримання вірогідних результатів. В роботі проведений проспективний аналіз 61 випадку ендопротезування колінного та кульшового суглобів, серед яких в 15 випадках мала місце перипротезна інфекція, а у 46 випадках неускладнений перебіг післяопераційного періоду. При проведенні ретроспективного аналізу структури збудників інфекційних ускладнень досліджено та проаналізовано 68 випадків перипротезної інфекції з архівних матеріалів за період 2015–2017 роки.

Використанні в роботі методи дослідження є сучасними та адекватними до поставленої мети та відповідальності завдань дисертації. Автором проведений ґрунтовний аналіз діагностичних характеристик використаних методик та розроблено алгоритм діагностики ранньої перипротезної інфекції на належному науковому рівні.

Висновки та запропоновані для впровадження до клінічної практики практичні рекомендації логічно пов'язані з результатами досліджень, проведених дисертантом, коректно та послідовно сформульовані та підтверджені їх клінічною апробацією.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримано нові знання про динамічні зміни клітинного складу рідини з порожнини оперованого колінного та кульшового суглобів у ранньому післяопераційному періоді.

Уперше шляхом мікроскопічних досліджень визначені нормативні показники кількості лейкоцитів у рідині з порожнини оперованого суглоба на 2, 7 і 14-ту добу неускладненого інфекцією післяопераційного періоду.

Уперше на підставі біохімічних досліджень отримані знання про рівень гіалуронової кислоти в рідині з порожнини оперованого суглоба на 2, 7 і 14-ту добу неускладненого інфекцією післяопераційного періоду і за наявності інфекційних ускладнень.

Автором на підставі ґрунтового наукового аналізу визначені діагностичні характеристики використаних методик.

Уперше на підставі імунологічних досліджень встановлено дисбаланс у рівні аутоімунних лімфоцитотоксичних і гранулоцитотоксичних антитіл зі зниженням їхнього співвідношення менш ніж 2 у хворих із розвитком інфекційних ускладнень. Встановлено, що збільшення рівня аутоімунних гранулоцитотоксичних антитіл, неспецифічної продукції фактору інгібування міграції лейкоцитів і поява аутоімунної реактивності до антигенів синовіальної оболонки та патогенного агенту *Staphylococcus epidermidis* у вигляді зниження специфічної продукції фактору інгібування міграції лейкоцитів є ознаками розвитку інфекційних ускладнень після ендопротезування.

**Практичне значення результатів дослідження.** Розроблена методика моніторингу раннього післяопераційного періоду спрямована на діагностику ранньої перипротезної інфекції після ендопротезування колінного та кульшового суглобів для раннього лікування, попередженню прогресування та покращення результатів лікування. Апробація методики свідчить про її високу ефективність.

Розроблено систему бального оцінювання відхилень від референтних значень гематологічних, біохімічних та імунологічних показників сироватки крові та рідини з порожнини оперованого суглоба для об'єктивізації різниці в динаміці цих показників у різних групах, що дає змогу покращити діагностику ранньої перипротезної інфекції.

**Основні положення дисертації та їх загальна оцінка.** Дисертація побудована за класичною схемою, викладена українською мовою. на 201 сторінці друкованого тексту.

Робота містить вступ, аналітичний огляд наукової літератури, розділ "Матеріал та методи", розділ власних досліджень, який містить 8 підрозділів,

розділ аналізу отриманих результатів, висновки, перелік літератури, додатки. Список літератури включає 211 джерел, із яких 30 викладені кирилицею, 181 – латиницею. Для ілюстрацій використано 34 таблиці та 34 рисунка. Структура роботи відповідає основним вимогам щодо дисертацій та авторефератів.

**Вступ** містить всі потрібні структурні частини: актуальність, мету й задачі дослідження, його об'єкт та предмет, наукову новизну та практичне значення, апробацію результатів. Актуальність та мета роботи науково обгрунтовані, завдання дослідження конкретно сформульовані та повністю виплавають із поставленої мети.

При аналізі сучасної наукової літератури з приводу перипротезної інфекції приділено увагу таким аспектам, як класифікація даного ускладнення, частота його виникнення в різні терміни після операції, види збудників перипротезної інфекції, сучасні методи діагностики, методи лікування, їх вартість та ефективність.

Представлений огляд літератури дозволив автору визначити актуальність обраної проблеми діагностики ранньої перипротезної інфекції та визначити напрямки подальших досліджень.

Дослідження базується на матеріалах обстеження 53 пацієнтів, яким проведено 61 хірургічне втручання на колінному та кульшовому суглобах. Методи дослідження що застосовувалися: клінічний, рентгенологічний, загальний, біохімічний, імунологічний аналіз крові, цитологічний, біохімічний, імунологічний аналіз, та мікробіологічне дослідження рідини з порожнини оперованого суглоба, статистичний аналіз.

В результаті дослідження особливостей клінічного перебігу раннього післяопераційного періоду в неускладнених випадках ендопротезування і за наявності перипротезної інфекції автором встановлено, що клінічна картина ранньої перипротезної інфекції залежить від виду збудника. Інфекція викликана коагулазо-негативними стафілококами має дуже мляві клінічні прояви і часто залишається не діагностованою.

Проведений аналіз динаміки гематологічних показників у хворих на 2, 7, 14 добу після ендопротезування колінного та кульшового суглобі дав можливість автору прийти до висновку, що окремі цитологічні параметри загально-клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів та ШОЕ) та інтегральні показники лейкограми мають низьку специфічність, не відображають характер запальних процесів, які відбуваються в ділянці імплант-кістка і мають бути надійним інструментом на високу діагностику, цінність у виявленні перипротезної інфекції в ранньому післяопераційному періоді.

Дослідження динаміки біохімічних маркерів крові у хворих після ендопротезування колінного та кульшового суглобів на 2, 7, 14 добу продемонструвало високу чутливість С-реактивного білку, хондроїтинсульфатів, глікопротеїнів сироватки крові.

В висновках автор відмічає, що дані параметри в значній мірі відображають рівень запалення, але недостатньо диференціюють загально-запальну реакцію, не є специфічними для мікробного запалення та діагностики ранньої перипротезної інфекції.

Проведено вивчення особливостей імунологічних маркерів крові та рідини з порожнини колінного та кульшового суглобів після ендопротезування на 2, 7, 14 добу. Для визначення наявності аутоімунного ушкодження клітин імунної системи проаналізовано рівні аутоімунних лімфоцитотоксичних і гранулоцитотоксичних антитіл, а також здатність лейкоцитів до неспецифічної та специфічної (за наявності антигенів синовіальної оболонки та *Staphylococcus epidermidis*) продукції фактора інгібіції міграції лейкоцитів. Також наведені результати дослідження рівня прозапальних інтерлейкінів 1 $\beta$ , 6.

В висновках автор підкреслює, що наявність підвищеної продукції фактору інгібіції міграції лейкоцитів, високого рівня аутоімунних гранулоцитотоксичних антитіл та специфічна аутоімунна реактивність до синовіальної оболонки та *Staphylococcus epidermidis* на 14-ту добу після ендопротезування є ознакою перипротезної інфекції.

По результатам дослідження рівня інтерлейкінів 1 $\beta$ , 6 доведено, що їх можна розцінювати, як надійний інструмент діагностики ранньої перипротезної інфекції завдяки спроможності цих параметрів не лише віддзеркалювати загально-запальні реакції після ендопротезування, а й диференціювати інфекційне запалення від запалення внаслідок операційної травми. Слід акцентувати, що рівні інтерлейкінів 1 $\beta$ , 6 в рідині з порожнини оперованого суглоба відображають картину більш суттєво, ніж в крові.

В проспективному та ретроспективному аналізі результатів бактеріологічного дослідження суглобової рідини пацієнтів після ендопротезування колінного та кульшового суглобів встановлено, що в 60% випадків збудниками перипротезної інфекції були коагулазо-негативні стафілококи.

Цитологічні та біохімічні дослідження рідини з порожнини оперованих суглобів після ендопротезування на 2, 7, 14 добу дали можливість досліднику розробити нормативні показники кількості лейкоцитів в рідині з порожнини оперованого суглоба в вищезгадані терміни та визначити темпи їх регресії при неускладненому післяопераційному періоді. Визначені зміни цих показників при наявності специфічного запалення. Автор робить наголос, що кількість лейкоцитів в рідині з порожнини оперованого суглоба є одним з провідних діагностичних параметрів при діагностиці ранньої перипротезної інфекції.

Визначення діагностичної чутливості і специфічності досліджуваних лабораторних маркерів крові та рідини з порожнини оперованих колінних і кульшових суглобів дозволило виділити найбільш ефективні критерії для діагностики перипротезної інфекції.

Застосування розробленої автором бальної системи оцінки лабораторних показників покращило аналіз змін в динаміці лабораторних показників крові та рідини з порожнини оперованих суглобів.

Все це дозволило автору розробити і використати у своїй роботі методику моніторингу післяопераційного періоду, яка показала високу ефективність і дала

можливість вдосконалити діагностику ранньої перипротезної інфекції у ранньому післяопераційному періоді.

Використаний в роботі комплекс методів дослідження сучасний та адекватний поставленим меті та завданням. Дослідження проведені на сучасному методичному рівні, а статистична обробка результатів клінічних досліджень підтверджує їх інформативність та достовірність, яка не викликає сумнівів.

Основні положення дисертації аргументовані, висновки достатньо обґрунтовані і відповідають одержаним результатам і завданням роботи. Автореферат відображає основні положення дисертації. У роботі зустрічаються окремі невідповідності або технічні помилки, які доведені до відома автора, але вони ніяким чином не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Результати роботи потребують на широке впровадження в профільних відділеннях, що підвищить якість ранньої діагностики інфекційних ускладнень в ендопротезуванні.

Матеріали дисертації опубліковано в 12 наукових роботах, із них 10 статей у наукових фахових журналах, і 2 роботи в матеріалах наукових конференцій.

*Під час ознайомлення з дисертацією виникли питання до автора:*

1. Які особливості клінічних проявів перипротезної інфекції викликані коагулазо-негативними стафілококами і чим вони обумовлені?

2. Однією з тенденцій сьогодення є відмова від традиційного відокремлення гострої та хронічної інфекції (ICM, 2018), оскільки ППІ – безперервний процес, що призводить до утворення біоплівки. Яка думка автора з огляду на проведені власні дослідження?

3. Яке місце та роль займає визначення L-дифензину в системі діагностики ППІ?

4. Чи можливо, на думку автора, розглядати проведені дослідження як уніфікацію (доповнення) до адаптованого алгоритму діагностики ППІ представленою Американською академією хірургів-ортопедів?

## Висновок

Дисертаційна робота Олексія Полікарповича Марущака "Діагностика ранньої перипротезної інфекції після ендопротезування колінного та кульшового суглобів (клінічне дослідження)" на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеною, самостійно виконаною науковою роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що містять вирішення завдання сучасної ортопедії - вдосконалення діагностики ранньому клінічному періоді перипротезної інфекції після ендопротезування колінного та кульшового суглоба.

Таким чином, дисертаційна робота Марущака О.П. за актуальністю, методологічним та методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія, а її автор гідний присудження цього наукового ступеня.

Завідувач кафедри травматології та ортопедії

Національного медичного університету  
імені О. О. Богомольця МОЗ України,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор



О.А.Бур'янов



Надійшов до  
ради 12.02.20р.