

## ВІДЗИВ

на дисертаційну роботу Колова Геннадія Борисовича «Інфекційні ускладнення після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок: діагностика, лікування, прогнозування перебігу», представлену до спеціалізованої вченої ради Д 26.606.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія 222 - медицина

### Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність теми обраного автором дослідження не викликає заперечень. Незважаючи на досягнення травматології та відновної хірургії, інфекційні ускладнення після остеосинтезу кісток залишаються однією з актуальних та важливих проблем сучасної медицини. Залежно від ступеня тяжкості ушкоджень кінцівок і часу надання допомоги після травматичного впливу, виникнення гнійних ускладнень відзначається в 5,3–75,4 % випадків. Доволі часто це завершується розвитком остеомієліту – найбільш тяжкого та складного ускладнення, яке потребує тривалого та фінансово витратного лікування. Понад 70% хворих з остеомієлітом довгих кісток піддаються численним оперативним втручанням та мають стійку втрату працездатності.

Незважаючи на удосконалення профілактичних заходів, суттєвого зменшення кількості інфекційних ускладнень після остеосинтезу не спостерігається. Причинами цього є збільшення кількості складних операцій, зростання частки пацієнтів старшої вікової групи з важкою супутньою патологією та імунодефіцитними станами, операції з імплантацією масивних конструкцій, необґрунтована та несвоєчасна зміна методу фіксації, впровадження нових інвазивних діагностичних та лікувальних втручань, зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків.

Новий етап у лікуванні хворих з інфекцією після остеосинтезу пов'язаний як з поглибленням знань про патогенез, так і з широким впровадженням новітніх бактеріологічних, імунологічних й цитохімічних методик ідентифікації збудників, сучасних технологій променевої діагностики, що дозволить удосконалити методи діагностики та лікування.

Незважаючи на те, що в діагностиці інфекції після остеосинтезу зроблені значні кроки, розроблені комплексні програми і системи, в багатьох випадках результати ідентифікації є неінформативними та сумнівними, що призводить до вибору неефективної тактики лікування.

Саме тому, розуміння фундаментальних положень даної проблеми та удосконалення підходів до діагностики, лікування та прогнозування розвитку інфекційних ускладнень після остеосинтезу є необхідними та важливими.

Виходячи з вищевикладеного, дисертаційна робота Колова Г.Б. є актуальною та необхідною.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Значення результатів дослідження**

Дисертаційне дослідження виконувалось відповідно до основного плану комплексної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» «Розробити тактику та принципи лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток», № держреєстрації 0114U003010, роки виконання 2014-2016 рр. Автором проведено систематизацію та удосконалення методів діагностики, консервативного і хірургічного лікування пацієнтів із інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток кінцівок, взято участь у лікуванні та вивченні його результатів у ближньому та віддаленому періодах.

**Мета дослідження:** покращення результатів лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток шляхом розробки та впровадження науково обгрунтованої уніфікованої системи лікування та прогнозування виникнення інфекційного процесу.

### **Ступінь обгрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Всі наукові положення та висновки дисертації є вірогідними, тому що

базуються на достатній кількості клінічного матеріалу. Висновки об'єктивні, мають теоретичне та практичне значення. Використані методики є загальноприйнятими, адекватними щодо поставлених задач, відображають сучасний методичний рівень досліджень. Автором застосовуються адекватні клініко-анамнестичний, рентгенологічний, клініко-лабораторні, імунологічні, генетичні, морфологічні методи досліджень. Вірогідність результатів підтверджено статистичною обробкою отриманих даних за допомогою варіаційного, кореляційного та непараметричного аналізу із використанням програм Microsoft Excel Pro Plus 2016 та SPSS v.27.

Все це однозначно свідчить, що висунуті автором наукові положення і висновки достатньо обґрунтовані і вірогідно впливають із проаналізованих фактичних матеріалів.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

На основі проведених клінічних досліджень вперше визначено зв'язок між механізмом травми та розвитком інфекційних ускладнень у пацієнтів з різними видами остеосинтезу довгих кісток. Автором отримані нові наукові дані, щодо впливу основних факторів ризику виникнення інфекційного процесу та оцінено їх прогностичний вплив. При аналізі чотирнадцяти ймовірних факторів ризику при застосуванні пластин для остеосинтезу в лікуванні закритих переломів встановлено, що більшість з них мають низький вплив на розвиток ускладнень, у порівнянні з БІОС. Відповідно, ключову роль відіграють тактичні й технічні помилки. В свою чергу при відкритих – більшість з досліджуваних параметрів асоціюються з підвищеним ризиком інфекційних ускладнень при застосуванні остеосинтезу пластинами у порівнянні з БІОС.

Дисертантом вперше визначено прогностичний вплив клініко-нозологічної характеристики переломів на розвиток інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток та встановлено закономірності між локалізацією, типом перелому, видом його остеосинтезу і термінами

розвитку інфекційного процесу. Виявлено особливості при дослідженні видового складу мікрофлори залежно від локалізації та виду остеосинтезу.

На основі морфологічних досліджень періімплантатних тканин показано, що між такими показниками, як склад капсули, вид ексудативного та продуктивного запалення окремих градацій, існують сильні позитивні залежності, з високо вірогідними значеннями коефіцієнта асоціації.

Поглиблено знання у вивченні імунного статусу хворих з інфекційним процесом після остеосинтезу. Відмічено, що в прогностичному плані перспективним є визначення загальної кількості Т-лімфоцитів, їх регуляторних субпопуляцій та рівнів імуноглобулінів. Моніторинг імунологічних показників дозволяє проводити оцінку ефективності запропонованої комплексної терапії гнійно-запальних процесів після остеосинтезу.

Дисертантом вперше досліджена поширеність генетичного поліморфізму генів PON1 (C108T, rs705379) та IL1B (C3954T, rs1143634) у осіб з інфекційними ускладненнями після металоостеосинтезу довгих кісток. Встановлено асоціацію гомозиготного генотипу 108TT за геном PON зі зростанням ризику остеомієліту у пацієнтів та асоціацію гомозиготного генотипу 3954TT за геном IL1B зі зниженням ризику його ускладненого перебігу у загальній групі пацієнтів. Оцінені гендерні відмінності у клінічних ефектах варіанта гена IL1B. Отримані показники є важливими для профілактики виникнення інфекції при остеосинтезі, створення груп ризику та врахуванні під час лікування.

Вперше розроблена, науково обґрунтована та впроваджена лікувальна програма при розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток з аналізом результатів її використання.

На підставі прогностичної оцінки впливу досліджуваних клінічних параметрів та генетичного аналізу автором розроблено та впроваджено науково обґрунтовану систему прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.

## Практичне значення результатів дослідження

Практична значимість роботи безсумнівна. Дисертантом розроблено диференційований підхід до діагностики пацієнтів із інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, що включає комплексну оцінку загального стану пацієнта, факторів ризику, локалізації пошкодження, гемодинамічних, імунологічних, морфологічних та мікробіологічних показників. Запропонований підхід є основою профілактики інфекційних ускладнень, і будується на аналізі факторів ризику та виявленні предикторів їх розвитку. Визначені в роботі значимі клініко-рентгенологічні критерії, які свідчать про початок остеомієлітичного процесу, незалежно від типу остеосинтезу, можуть застосовуватись у повсякденній клінічній практиці.

Отримані результати мікробіологічних досліджень з осередків інфекції після остеосинтезу, дають змогу застосувати вчасну адекватну профілактику та лікування. Врахування результатів серологічних досліджень можуть бути використані для уточнення збудника інфекційного ускладнення та підтвердження етіологічної ролі деяких бактерій.

Визначення в динаміці кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів є варіантом лабораторного критерію контролю за інфекційним процесом.

Впровадження системи прогнозування дозволяє у ранньому післяопераційному періоді після остеосинтезу довгих кісток передбачити виникнення інфекційних ускладнень та профілакувати їх розвиток.

Всі наукові та практичні положення дисертаційної роботи переконливо обґрунтовані у використаних клінічних, імунологічних, генетичних, морфологічних, інструментальних методах дослідження та репрезентативністю вибірок. Практичне значення результатів даного дослідження підтверджується Патентом України на корисну модель. Автором видані методичні рекомендації, результати дослідження впроваджені в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів України.

## Характеристика роботи та її розділів

Дисертація викладена на 325 сторінках машинописного тексту, написана літературною українською мовою. Вона побудована за загальноприйнятим планом і складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, висновків, переліку використаних джерел, додатків. Всі розділи роботи викладені послідовно, ґрунтовно, у науковому стилі. Дисертація проілюстрована 40 рисунками та 31 таблицею. Список використаних джерел включає 304 публікації, з них – 84 кирилицею і 220 – латиницею. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом основного змісту.

У **“Вступі”** обґрунтовується актуальність обраної теми дисертації. Чітко сформульована мета роботи. Задачі дослідження адекватні поставленій меті. З урахуванням результатів дослідження, визначена їх наукова новизна. Переконливо викладене практичне значення отриманих результатів.

Не викликає ніякого сумніву особистий внесок автора у виконанні дисертаційної роботи. Заслуговує на увагу і значний об’єм апробації результатів роботи. Матеріали дисертації представлені у численних доповідях на вітчизняних та закордонних науково-практичних конференціях.

Всі основні положення роботи повністю викладені в авторефераті дисертації та у 43 наукових працях, у тому числі в 33 статтях у наукових фахових виданнях (з них 2 англійською мовою), 1 методичних рекомендаціях, 1 патенті України, 7 наукових роботах в матеріалах і тезах з’їздів та конференцій.

У **першому розділі** дисертації «Аналітичний огляд джерел наукової інформації» висвітлені сучасні питання розвитку, етіопатогенезу, діагностики та лікування інфекційних ускладнень остеосинтезу. Наведено сучасні відомості щодо факторів ризику розвитку ускладнень, класифікацій, суперечливі результати лабораторних досліджень.

Аналітичний огляд літератури за змістом узгоджується з темою дисертації, добре систематизований. Переважна більшість цитованого



літературного матеріалу є англомовними статтями.

**Розділ 2-й** «Програмно-методологічне забезпечення дослідження» висвітлює характеристику лікувальної бази та дизайн роботи. Автор детально зупиняється на клінічній характеристиці 423 пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, що відповідали критеріям включення у дослідження та методах їх обстеження. Для оцінки перебігу інфекційних ускладнень після металоостеосинтезу використані клініко-анамнестичний, рентгенологічний, клініко-лабораторний, патоморфологічний, імунологічний, генетичний методи досліджень. Описано та обґрунтовано використання методів статистичної обробки даних, які є сучасними та відповідають вирішенню поставленої мети.

Обсяг клінічних та інструментальних даних та їх рівень достатні для отримання інформативних висновків.

**Третій розділ** «Аналіз причин розвитку інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток» складається з 4-х підрозділів, в яких автор проводить аналіз причин та обставин, які призвели до перелому кістки. Встановлено, що інфекційні ускладнення після синтезу уламків кісток пластиною виникали переважно при високоенергетичній травмі; при цьому дорожньо-транспортні пошкодження мали місце у 58,8 % пацієнтів, саме у 44,6 % випадків механізмом травмування був прямий удар. Натомість, після остеосинтезу БІОС інфекційні ускладнення мали місце у пацієнтів з низькоенергетичним механізмом травмування, при цьому переважала побутова травма (42,4 %) та падіння з висоти власного росту (59,3 %).

Автором проведений поглиблений аналіз факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень серед пацієнтів з остеосинтезом довгих кісток при різних типах переломів. З'ясовано найбільш значимі фактори ризику розвитку інфекційних ускладнень при остеосинтезі пластинами та БІОС.

Розділ написано ґрунтовно та грамотно.

**Розділ 4** складається із 2-х підрозділів і присвячений клінічній характеристиці пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу

довгих кісток. Автором були враховані вид перелому, його локалізація, терміни розвитку патологічного процесу, варіант маніфестації інфекції, ступінь активності процесу та ступінь відповіді макроорганізму на захворювання, виразність рентгенологічних проявів інфекції та можливість при цьому консолідації перелому. З'ясовано, що у пацієнтів після остеосинтезу закритих переломів великогомілкової кістки пластиною, частота розвитку ускладнень майже однакова у всі періоди спостереження. Після остеосинтезу закритих переломів стегнової кістки найвища частота виникнення інфекційних ускладнень у період після 1 року (60,0 %), значно менше у ранньому післяопераційному періоді і майже у чотири рази менша в середні терміни після операції. Після остеосинтезу пластиною закритих переломів плечової кістки інфекційні ускладнення частіше виявлялись у ранньому післяопераційному періоді, а після переломів кісток передпліччя частота виникнення остеомієліту була майже однакова як в ранні, так і пізні строки після оперативного лікування. Прогностична оцінка виникнення інфекційних ускладнень свідчить про їх найбільшу ймовірність у пацієнтів з переломами середньої третини плечової кістки типу В після МОС пластиною та з переломами середньої третини великогомілкової кістки (також типу В) після БІОС.

Розділ добре сприймається за рахунок цифрового матеріалу, наведеного в таблицях.

У **п'ятому розділі** представлені аспекти клінічної діагностики інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток. Автором проведено поглиблений аналіз клініко-рентгенологічної характеристики пацієнтів та біохімічні, імунологічні, морфологічні та мікробіологічні дослідження з діагностики інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток. Встановлено, що найбільш частими рентгенологічними ознаками інфекційного процесу після остеосинтезу пластиною були периостит (24,7 %), нестабільність або резорбція навколо гвинтів (17,4 %) та остеосклероз (14,5 %), а після БІОС – остеосклероз (22,9 %) та остеонекроз



(19,4 %) в ділянці блокуючих гвинтів та нестабільність фіксатора (17,4 %). Виділені значимі клініко-рентгенологічні критерії, які можуть свідчити про розвиток остеомієлітичного процесу.

При вивченні біохімічних досліджень автором показано, що у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток при виникненні запального процесу активізуються деструктивні процеси у кістковій тканині. Ці процеси асоціюються зі зростанням активності колагенази, підвищенням вмісту в сироватці крові концентрації вільної фракції гідроксипроліну, глікозаміногліканів та СРБ.

Проведені імунологічні дослідження засвідчили, що у хворих з ІОХВ після остеосинтезу уламків довгих кісток нижніх кінцівок має місце порушення функцій клітинного та гуморального імунітету, які є ознакою розвитку вторинного комбінованого імунодефіцитного стану I-II ступеня недостатності, з дисбалансом та дисфункцією клітинних і гуморальних факторів захисту, що веде до порушення умов регенерації кісткової тканини. На думку автора, моніторинг імунологічних показників дозволяє діагностувати синдром вторинної імунної недостатності та виявляти його динаміку, а також, проводити оцінку ефективності лікування.

На великій кількості спостережень доведена цінність серологічних досліджень, важливих для уточнення етіології патологічного процесу, особливо стрептококового генезу та підтвердження етіологічної ролі грамнегативних бактерій.

Розділ написаний ґрунтовно, грамотно, цікаво.

В **6-му розділі** дисертаційної роботи автором представлений алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Загальні принципи лікування імплант-асоційованої інфекції у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток включали радикальну некректомію рани, санацію або вилучення імплантатів, системну та місцеву антибіотикотерапію, реконструкцію дефектів кістки та м'яких тканин, функціональне відновлення. Автором сформовано та запропоновано

до використання уніфіковану протокольну схему лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток. Лікувальні заходи передбачають диференційований підхід до застосування сучасних хірургічних технологій (лікування ранового процесу, досягнення консолідації уламків, заміщення крайових та критичних кісткових дефектів), а також заходів консервативної терапії із застосуванням як системної, так і локальної антибактеріальної терапії, методів корекції порушених гомеостатичних функцій організму пацієнтів та інших лікувальних заходів як при ранніх, так і пізніх проявах інфекції або рецидивах процесу. Запропонований і впроваджений комплекс заходів у роботу спеціалізованого відділення інфекції кісток та суглобів дав змогу покращити результати лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною на 10,3 %, а пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС – на 12,4 %.

**Розділ 7** присвячений прогнозуванню виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. На основі вивчення факторів ризику та клініко-лабораторних даних розроблена система прогнозування вірогідності виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. На основі результатів генетичних досліджень пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу дисертантом виявлена асоціація гомозиготного генотипу 108ТТ за геном PON зі зростанням ризику остеомієліту у пацієнтів та асоціацію гомозиготного генотипу 3954ТТ за геном IL1B зі зниженням ризику його ускладненого перебігу у загальній групі пацієнтів. Були встановлені гендерні відмінності у клінічних ефектах варіанта гена IL1B та його зв'язок з перебігом захворювання. Отримані дані є перспективними для прогнозування ризику розвитку остеомієліту та його ускладнень і розробки персоналізованих стратегій профілактики.

Розділ написано ґрунтовно, грамотно, цікаво. Він добре ілюстрований.

У **розділі 8** «Узагальнення результатів дослідження» дисертантом окреслені основні теоретичні здобутки та результати проведених досліджень.

На основі аналізу та оцінки основних важливих факторів розвитку і перебігу інфекційного процесу в кістках після остеосинтезу уламків кісток із застосуванням накісткових та внутрішньокісткових фіксаторів обґрунтована, розроблена та впроваджена алгоритмізована система лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів.

Висновки роботи витікають з її змісту і відповідають поставленим завданням.

### **Недоліки дисертації щодо вмісту і оформлення**

Суттєвих зауважень до роботи немає. Разом з тим, серед недоліків слід відзначити дещо збільшений огляд літератури, дублювання цифрового матеріалу деяких таблиць у тексті. В роботі зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки. Відзначені зауваження та недоліки несуттєві, носять технічний характер і, в цілому, не знижують загальної цінності дисертаційного дослідження.

Зміст автореферату співпадає з основними положеннями дисертації.

### ***Питання до дисертанта:***

1. Яка причина розвитку пізніх інфекційних ускладнень після металоостеосинтезу довгих кісток?
2. В чому полягають особливості хірургічного лікування хворих з остеомієлітом довгих кісток та генетичним поліморфізмом генів PON1 та IL1B?
3. Які на Вашу думку лабораторні дослідження слід включити до обов'язкових для виявлення осіб з високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень після проведеного остеометалосинтезу?

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота кандидата медичних наук Колова Геннадія Борисовича «Інфекційні ускладнення після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок: діагностика, лікування, прогнозування перебігу», яка представлена

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія 222 – медицина є закінченим, самостійно виконаним дослідженням на важливу і актуальну тему, в якому вирішено важливу наукову і практичну проблему – покращення результатів лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток шляхом розробки та впровадження науково обгрунтованої уніфікованої системи лікування та прогнозування виникнення інфекційного процесу.

Дисертація виконана на достатній кількості клінічного матеріалу, результати наведено у повній відповідності до робіт подібного рівня, висновки роботи повністю відповідають меті та завданням дослідження. Матеріали дослідження впроваджені в практичну роботу спеціалізованих клінік України. Робота має важливе значення для розвитку теоретичних знань із медицини, а також й для практичної ортопедії.

Автореферат за змістом повністю відображує основний зміст роботи.

Таким чином, дана дисертаційна робота за науковою новизною, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор, кандидат медичних наук Колов Геннадій Борисович, досвідчений лікар з багорічним стажем, заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – “травматологія та ортопедія”.

#### Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,  
завідувач відділу реабілітації

Науково-дослідного інституту реабілітації осіб  
з інвалідністю Вінницького національного  
медичного університету імені М.І. Пирогова

Ю.О. Безсмертний



*Підпис Ю.О. Безсмертного*  
*завірено.*  
*ст. инсн. з кадрів О.В. Фізьмис*

