

ВІДГУК

офіційного рецензента

завідувача науково-практичного центру регенеративної ортопедії та інноваційних біомедичних технологій Голюка Євгена Леонтійовича

на дисертаційну роботу здобувача ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» САБАДОША ВАСИЛЯ ІВАНОВИЧА **«Перебіг та лікування інфекційних артритів після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів (експериментально-клінічна робота)»**

представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю

222 – Медицина

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Актуальність теми дослідження.

Застосування ін'єкцій стероїдних протизапальних препаратів в ортопедо-травматологічній практиці, зокрема в артрології, вже давно викликає численні дискусії щодо показань та протипоказань.

Так, внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів включені до клінічних протоколів лікування остеоартриту та ревматичних захворювань суглобів. Локальне введення гормональних препаратів дозволяє отримати швидкий знеболювальний ефект. В той же час лікарі рідко враховують коморбідний стан організму пацієнта при застосуванні зазначеного лікування. Зачасту ігноруються протипоказання до застосування глюкокортикостероїдних препаратів, що призводить не тільки до відсутності ефекту від їх локального введення, але й до розвитку різного роду місцевих та системних ускладнень. Серед найбільш важких – розвиток інфекційного процесу. При застосуванні локальних ін'єкцій глюкокортикостероїдів інфекція може вражати не тільки тканини в місці введення препарату (абсцес, флегмона), суглоб (остеомієліт, артрит), але також може призводити навіть до септичних станів.

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

Дисертаційна робота виконана на базі ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» та є фрагментом науково-дослідної роботи державний реєстраційний № 0119U003163: «Вивчити механізми розвитку та перебіг скелетно-м'язової інфекції при локальному введенні глюкокортикоїдних препаратів (експериментально-клінічне дослідження)», співвиконавцем якої був здобувач.

Достовірність положень та висновків роботи верифікована результатами експериментального дослідження на щурах, а також результатами клінічних, патоморфологічних, рентгенологічних та статистичних досліджень. Клінічне та патоморфологічне дослідження є багатоплановим та масштабним за об'ємом використаного матеріалу, які послідовно розкриті і є складовими загальної проблеми. Робота ґрунтується на принципах доказовості, системного підходу з позицій сучасних знань та положень. Автором використані сучасні методи дослідження. Поставлені завдання в повному об'ємі вирішені і дозволили сформулювати наукові положення і дати практичні рекомендації.

Наукова новизна досліджень та одержаних результатів

- ✓ Розроблено експериментальну модель інфекційного артрити у щурів для детального вивчення патоморфологічних та біохімічних процесів в тканинах суглоба, в який проводились ін'єкції глюкокортикостероїдів.
- ✓ Вперше, як результат проведення експериментального дослідження на щурах, було доведено, що локальне введення глюкокортикостероїдів не є фактором прямої дії та провідним чинником розвитку інфекційного артрити, а лише сприяє виникненню і прогресуванню септичного артрити, негативно впливає на перебіг інфекційного процесу, приводить до більш важких клінічних проявів при наявності та / або потраплянні збудника в суглоб.
- ✓ Вперше встановлено, що у пацієнтів після локального введення

глюкокортикостероїдів, активність процесу захворювання є більш довготривалою у зв'язку з пригніченням місцевого імунітету, тому, відповідно, процес переходить в хронічну стадію захворювання.

✓ При проведенні імунологічного дослідження вперше встановлено, що наслідки перебігу та лікування гнійного запалення суглобів залежать від наявності у хворих супутніх захворювань, які здійснюють свій внесок у зміни імунологічної реактивності, а також від стану місцевого та системного протиінфекційного імунітету, який був у пацієнта до локального застосування глюкокортикостероїдів. Моніторинг показників після хірургічної санації вогнища запалення показав, що локальний процес у більшості випадків супроводжується системною запальною реакцією протягом 2-4 тижнів після оперативного втручання.

Практичне значення дисертаційної роботи

Встановлено статистично достовірну різницю тривалості захворювання у пацієнтів з інфекційним артритом внаслідок локального введення глюкокортикостероїдів та при гематогенних артритах. Так, при інфекційному артриті внаслідок локального введення глюкокортикостероїдів запальний процес характеризувався хронічним перебігом у фазі нестійкої ремісії, при цьому у випадках гематогенних артритів переважали хворі із хронічним перебігом у активній норицевій фазі захворювання.

За результатами проведеного мікробіологічного дослідження встановлено, що у пацієнтів після локального введення глюкокортикостероїдів інфекційний артрит найчастіше був спричинений *Staphylococcus aureus* (49 %), при цьому у групі пацієнтів з гематогенним артритом - 31%, грам-негативну резистентну мікрофлору після внутрішньосуглобового введення глюкокортикостероїдів було виявлено у 6% пацієнтів, при гематогенних артритах - у 22% хворих.

При дослідженні імунного стану пацієнтів із септичними артритами встановлено, що локальний інфекційно-запальний процес в суглобах перебігає

на фоні змінених імунологічних та гематологічних показників. Так, встановлено статистично достовірне зниження показників клітинної ланки імунітету – кількості Т-лімфоцитів ($42,00 \pm 3,22\%$), Т-хелперів ($28,93 \pm 3,44\%$) та Т-супресорів 141 ($13,07 \pm 1,24\%$); зниження рівня гуморальних факторів імунного захисту – IgA ($1,92 \pm 0,14$ г/л), IgM ($1,10 \pm 0,10$ г/л), IgG ($10,59 \pm 0,51$ г/л). Встановлено, що наслідки перебігу та результати лікування гнійного запалення суглобів в значній мірі залежать від наявності у пацієнтів супутніх захворювань, що впливає на імунологічну реактивність, знижуючи антибактеріальну резистентність.

Оприлюднення результатів дослідження

За матеріалами дисертаційного дослідження було опубліковано 7 наукових праць, що відображають основні результати роботи. З них 3 - у виданнях, що індексуються у реферативній базі Scopus, 4 - у виданнях включених до переліку наукових фахових видань ДАК МОН України. Сама ж дисертація відповідає стандартам академічної доброчесності та не містить плагіату чи ознак фальсифікації.

Обсяг та структура дисертаційної роботи

Зміст і структура дисертаційної роботи, повністю відповідають встановленим вимогам до оформлення дисертацій. Робота написана українською мовою за загальноприйнятою схемою, включає анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, два розділи наукових досліджень, висновки та список використаних джерел.

Загальний обсяг дисертації становить 155 сторінок машинописного тексту і складається зі вступу, 6 розділів та висновків. Ілюстрована 41 рисунком, містить 27 таблиць. Список літератури містить 81 джерело інформації (4 кирилицею та 77 латиницею).

Анотація подана українською та англійською мовами з коротким викладом основного змісту.

У першому розділі дисертаційної роботи, присвяченому аналізу сучасного стану проблеми інфекційних ускладнень артритів після локального введення глюкокортикоїдів, здобувачем проведено ґрунтовний огляд наукової літератури, як вітчизняної, так і зарубіжної.

Другий розділ присвячений обґрунтуванню матеріалів і методів дослідження. Важливою перевагою роботи є поєднання експериментальної та клінічної частин. Запропонований дизайн дослідження передбачає порівняльний аналіз пацієнтів із інфекційними ускладненнями після локальної стероїдної терапії та контрольної групи хворих із бактеріальними артритами, що забезпечує достовірність і наукову обґрунтованість отриманих результатів.

У третьому розділі представлено результати експериментального дослідження на лабораторних тваринах (щурах) із моделюванням патологічних процесів у суглобах. Для вивчення етіопатогенетичних механізмів розвитку уражень здобувач застосував комплексний підхід, який включав морфометричне дослідження суглоба та визначення біохімічних маркерів запалення (гострофазних білків) у крові.

Розділ 4 містить результати аналізу інфекційних ускладнень, що розвиваються внаслідок локального введення глюкокортикостероїдів. Особливу увагу приділено порівнянню клінічної картини постін'єкційних септичних та класичних бактеріальних артритів.

Результати лабораторних досліджень, викладені у розділі 5, включають результати комплексного аналізу мікробіологічних, імунологічних та патоморфологічних показників. Автором детально вивчено спектр збудників інфекційного процесу, особливості імунної відповіді пацієнтів та структурні зміни тканин суглобів.

Шостий розділ присвячено узагальненню результатів роботи та науковому обґрунтуванню стратегій хірургічного лікування інфекційних артритів. Комплексний аналіз експериментального та клінічного матеріалу дозволив

дисертанту визначити диференційовану тактику оперативних втручань з урахуванням етіологічного чинника, стадії захворювання та локалізації вогнища запалення.

Висновки роботи повністю дають відповідь на поставлені завдання, мають теоретичне та практичне значення та повністю відображають результати проведених досліджень.

Список джерел інформації оформлений відповідно до стандартів. Дисертація відзначається логічною структурою, науковою аргументацією та достатньою кількістю ілюстрацій.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Сабадоша Василя Івановича «Перебіг та лікування інфекційних артритів після внутрішньо-суглобового введення глюкокортикоїдних препаратів (експериментально-клінічна робота)» є завершеним самостійним дослідженням, виконана в ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України» під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора, Грицяя Миколи Павловича є закінченою, самостійною роботою, яка містить нове рішення актуальної проблеми.

Висновки роботи достовірні, обґрунтовані, мають теоретичне та практичне значення і повністю відображають результати проведених досліджень. Матеріали дисертації оприлюднені в друкованих роботах.

Зауваження полягають у тому, що в тексті дисертаційної роботи зустрічаються орфографічні, граматичні та стилістичні помилки. Але вони не впливають на наукову цінність проведеного дослідження.

Під час рецензування виникли наступні запитання до дисертанта, на які прошу відповісти:

1. Як Ви можете екстраполювати результати проведеного експериментального дослідження на клініку? Чи можливо це взагалі?

2. На Вашу думку, чи може широке впровадження застосування навігації, зокрема ультразвукової, зменшити ризики ускладень при внутрішньосуглобовому застосуванні глюкокортикоїдів?

3. За результатами проведених досліджень, які практичні рекомендації щодо застосування глюкокортикоїдів Ви могли б надати широкому загалу ортопедів-травматологів?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Сабадоша Василя Івановича «Перебіг та лікування інфекційних артритів після внутрішньо-суглобового введення глюкокортикоїдних препаратів (експериментально-клінічна робота)», представлена на здобуття наукового ступеню доктора філософії, виконана в ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України» під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Грицяя Миколи Павловича є завершеним самостійним дослідженням. Дисертаційна робота містить рішення актуальної науково-практичної проблеми — розвитку септичних ускладнень внаслідок внутрішньосуглобового введення глюкокортикостероїдів. Встановлено, що системна імуносупресія та локальне пригнічення захисних механізмів під впливом локальної гормональної терапії сприяють хронізації патологічного процесу. Експериментальним шляхом на моделі щурів доведено, що місцеве застосування стероїдів не є самостійним етіологічним чинником інфекції, проте за умов бактеріальної контамінації суттєво підвищує ризик виникнення та обтяжує перебіг септичного артриту.

Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну, теоретичне та практичне значення, висвітлена в публікаціях та апробована на наукових конференціях з дотриманням академічної доброчесності та повною мірою відповідає вимогам пункту 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої

освіти», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року. Також робота оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

З огляду на вказане вище, автор роботи Сабадош Василь Іванович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

Завідувач науково-практичного центру
регенеративної ортопедії та інноваційних
біомедичних технологій ДУ «Національний
інститут травматології та ортопедії НАМН України»,
д. мед. н., ст. досл.

Євген ГОЛЮК