

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу кандидата медичних наук

Головіної Яніни Олександрівни

«БІОРЕКОНСТРУКЦІЯ СЕГМЕНТАРНИМИ КІСТКОВИМИ

АЛОІМПЛАНТАТАМИ ПІСЛЯРЕЗЕКЦІЙНИХ ДЕФЕКТІВ ДОВГИХ КІСТОК

У РАЗІ ЇХ ПУХЛИННОГО УРАЖЕННЯ»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за

спеціальністю 14.01.21 - травматологія та ортопедія.

Актуальність теми дисертаційного дослідження. Реконструкція післярезекційних дефектів довгих кісток - визначальний етап у органозберігаючому хірургічному лікуванні пацієнтів з пухлинним ураженням довгих кісток. Відновлення цілісності кістки та прилеглих суглобів, а також м'яких тканин, що оточують дану зону - визначальний фактор для відновлення функції ураженої кінцівки пацієнта з пухлинами кісток. Біологічна реконструкція кісток має ряд переваг перед іншими штучними імплантатами. Отримання кістково-пластичного матеріалу - трансплантатів, які за своїми якостями були б ідентичними до аутокістки - одна з основних задач у разі застосування біологічної реконструкції довгих кісток. Кісткова алопластика застосовується в онкоортопедії вже довгий час, але й досі має низку ускладнень та незадовільних результатів. Одним з найпоширеніших методів заміщення великих післярезекційних дефектів довгих кісток є модульне, індивідуальне ендопротезування, застосування якого дозволяє найбільш швидко відновлення функції ураженої кінцівки. В процесі розвитку та удосконалення методик заміщення післярезекційних дефектів кісток було розроблено алокомпозитне ендопротезування. Поєднання сегментарної кісткової алопластики кістки та металевих конструкцій, які фіксують імплантат дозволяє застосовувати ранню реабілітацію та функцію ураженої кінцівки. Застосування сегментарних алоімплантатів супроводжується низкою ускладнень, які характерні саме для цього методу заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток. Найчастішими з них є відсутність зрощення кістки реципієнта й алоімплантата, його лізис і переломи, а в разі

алокомпозитного ендопротезування — нестабільність ендопротеза. На теперішній час не існує чітких показань до застосування сегментарної кісткової алопластики у пацієнтів з пухлинами кісток, залишається невирішеним питання найбільш стабільної та надійної фіксації алоімплантата у кістці реципієнта. Крім того, не вирішені питання поєднання використання сегментарних алоімплантатів, що були консервовані різними методиками та застосування поліхіміотерапії у пацієнтів зі злоякісними пухлинами кісток, а саме вплив цих факторів на остеорепарацію алокістки та кістки реципієнта.

Виходячи з вищевикладеного, актуальність представленої дисертаційної роботи беззаперечна.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України» згідно з планом науково-дослідних робіт:

- «Розробити нові та удосконалити існуючі методики алокомпозитного ендопротезування при лікуванні хворих з пухлинами довгих кісток», шифр теми ЦФ.2014.4.НАМНУ Держреєстрація № 011411003018. Автором запропоновано мету та дизайн експерименту, розроблено моделі методик фіксації алоімплантата та кістки реципієнта у випадках алокомпозитного ендопротезування, проведено експеримент на тваринах з морфологічним дослідженням процесів репарації алоімплантатів і кістки реципієнта.
- «Розробити методики біорекострукції дефектів довгих кісток та суглобів при хірургічному лікуванні хворих з кістковими пухлинами», ЦФ.2018.4.НАМНУ, держреєстрація № 011811003215. Докторантом проведено порівняльний аналіз і метааналіз різних досліджень застосування модульного та алокомпозитного ендопротезування в разі онкологічних захворювань довгих кісток кінцівок. Запропоновано ідею та взято участь у біомеханічних дослідженнях і

вивченні рентгенологічної оптичної щільності кісток (експериментальні препарати та клінічні дані пацієнтів).

- «Розробити диференційовані підходи до хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами кісток тазу», шифр теми ЦФ.2021.4.НАМНУ, держреєстрація № 012011103048. Автором взято участь у розробленні та клінічній апробації методики заміщення післярезекційних дефектів кісток тазу зі застосуванням комбінованого імплантата з кістковими алоімплантатами.

Наукова новизна дисертаційної роботи. Авторкою на підставі проведеного порівняльного аналізу та метааналізу даних результатів хірургічного лікування хворих на пухлини кісток встановлено, що застосування методики алокомпозитного ендопротезування для заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток дає змогу отримати кращі функціональні результати лікування та меншу кількість інфекційних ускладнень, ніж за умов виконання ендопротезування. Метод алокомпозитного ендопротезування має суттєву перевагу за функціональними результатами за шкалою M8T8 над методом модульного ендопротезування в разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки.

Дисертанткою уперше доведено найбільшу ефективність для процесів перебудови та васкуляризації кісткового алоімплантата застосування східцеподібної остеотомії у зоні контакту алоімплантата й кістки реципієнта, використання безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткового застосування кісткових автотрансплантатів у разі алокомпозитного ендопротезування.

На підставі біомеханічних досліджень визначено найбільшу міцність системи «кістковий алоімплантат - металевий імплантат - кістка реципієнта» за умов виконання східцеподібної остеотомії й алокомпозитного ендопротезування.

Крім того, доведена ефективність застосування розробленої методики (східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта в разі алокомпозитного ендопротезування, використання безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткове застосування кісткових

автотрансплантатів у зоні з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта) шляхом дослідження оптичної рентгенологічної щільності кісток, як у експериментальних моделях, так і в пацієнтів, яким застосовувано методику сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток.

На підставі вивчення в експерименті *in vivo* інкорпорації кісткових алоімплантатів, стерилізованих за різних умов, з післяопераційним введенням цитостатичного препарату вперше показано його негативний вплив на остеогенез, що призводить до відсутності зрощення алоімплантата з кісткою реципієнта.

В роботі визначено ефективність методики алокомпозитного ендопротезування та застосування східцеподібної остеотомії у зоні з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта на підставі розроблених математичних моделей за різних варіантів алокомпозитного ендопротезування та на різних термінах розвитку регенерату між алоімплантатом та кісткою реципієнта.

Практична значимість. Результати роботи впроваджені у клінічну та наукову діяльність та полягають у розробці експериментальної моделі способу фіксації імплантованого алокомпозитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки, що дає змогу вивчати репаративний остеогенез за різних умов (патент України № 137301);

- розробці способу алокомпозитного ендопротезування (патент України № 145498), що дозволяє проводити органозбережне хірургічне лікування пацієнтів із пухлинами кісток. Застосування запропонованої методики дає змогу покращити результати хірургічного лікування хворих із пухлинами кісток та великими дефектами довгих кісток;
- розробці індивідуального ендопротеза для алокомпозитного ендопротезування післярезекційних дефектів проксимального відділу стегнової кістки, застосування якого дозволяє виконати безцементну фіксацію алоімплантата та кістки реципієнта, що сприяє зменшенню ризику розвитку таких ускладнень, як нестабільність ніжки ендопротеза та його механічні пошкодження;

- розробці універсального шаблону для виконання східцеподібної остеотомії, який уможливило виконання ідентичної остеотомії кістки реципієнта і кісткового сегментарного алоімплантата, що сприяє найщільнішому контакту між ними та створенню найкращих умов для успішного остеогенезу (зрощення та перебудови алоімплантата та кістки реципієнта).

Докторантом запропоновано та удосконалено методики алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики для хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток. Розроблено та втілено в практику охорони здоров'я показання та систему хірургічного лікування пацієнтів на пухлинні ураження довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів.

Результати дослідження впроваджено в науковий процес кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Полтавського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України та клінічну практику Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», Комунального некомерційного підприємства «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги», Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна лікарня № 18» Харківської міської ради, Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку».

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи. Дисертація виконана на високому методичному та методологічному рівні на основі аналізу сучасного стану проблеми та має логічну побудову. Матеріал, представлений в роботі достатній. Використані методики експериментальних, клінічних, лабораторних, інструментальних, променевих досліджень відповідають сучасним вимогам, а достовірність отриманих результатів не викликає сумніву. Дисертація містить достатній обсяг клінічних досліджень і спостережень. Виконана робота забезпечує належний рівень обґрунтування основних наукових положень, висновків і рекомендацій.

Усі дослідження проводилися з дотриманням міжнародних принципів Статуту Української асоціації з біоетики і норм СЕР (1992) та законодавства України. Достовірність первинних матеріалів перевірена при попередньому розгляді роботи. Робота виконана з повним дотриманням докторантом принципів академічної доброчесності. Завдання, поставлені в роботі, вирішені. Висновки повністю обґрунтовані у розділах власних досліджень і відповідають завданням. Мету роботи досягнуто. Дисертаційна робота повністю відповідає кваліфікаційним вимогам згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 № 1197 «Порядок присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук».

Особистий внесок дисертанта Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором обрано напрямок роботи, визначені мета і завдання дослідження, проаналізовано стан проблеми. Автором особисто проведено експериментальну частину роботи на тваринних моделях. Узагальнено результати та інтерпретовано висновки; узагальнено результати клінічних, рентгенологічних, комп'ютерно-томографічних, лабораторних досліджень пацієнтів та експериментальних даних. Розроблено систему хірургічного лікування пацієнтів зі застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів і визначено показання до її використання для лікування пацієнтів із пухлинами кісток. Розроблено методики алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики після-резекційних дефектів довгих кісток. Автором запропоновано ідею створення індивідуального ендопротеза для алокомпозитного ендопротезування й універсального шаблону для східцеподібної остеотомії. Інтерпретація отриманих результатів належить авторові, нею сформульовано висновки роботи.

Публікації і обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи.

За темою дисертації опубліковано 31 наукова праця, із них 19 статей у наукових фахових виданнях, 2 патента України, 10 тез і матеріалів доповідей на наукових з'їздах, конгресах, конференціях.

Загальні характеристики дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Яніни Головіної «Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження» подана за традиційною схемою, викладена українською мовою і складається з анотації, вступу, розділу аналізу джерел наукової літератури, розділу матеріалів та методів, 8 розділів результатів експериментальних та клінічних досліджень, висновків, списку використаних джерел із 158 джерел, з яких 42- викладено кирилицею. Робота ілюстрована 35 таблицями та 126 рисунками.

Вступ викладено на 17 сторінках машинописного тексту. У вступі дисертації висвітлюється актуальність і мета роботи, наукова новизна і практична значущість роботи, особистий внесок автора, представлені данні про публікації матеріалів роботи та апробацію результатів роботи на конференціях та з'їздах, а також про об'єм і структуру дисертації. Апробація результатів дисертаційної роботи проведена відповідно до вимог ДАК України. До вступу зауважень немає.

Розділ 1 «Хірургічне лікування пацієнтів із пухлинними ураженнями довгих кісток зі застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів: аналіз наявних методів хірургічних утручань (аналітичний огляд літератури)» викладено на 21 сторінці машинописного тексту. В даному розділі проведено аналіз існуючих методик алокомпозитного ендопротезування, висвітлено переваги та недоліки різних видів кісткових алоімплантатів, що були заготовлені різними методами. Проведено аналіз ускладнень алокомпозитного ендопротезування та сегментарної кісткової алопластики за даними літературних джерел і визначено основні проблеми алокомпозитного ендопротезування та сегментарної кісткової алопластики у разі їхнього застосування у пацієнтів з пухлинами кісток.

Розділ 2 «Матеріали та методи» викладено на 35 сторінках машинописного тексту. У розділі 2 описано методики всіх експериментальних, статистичних, клі-

нічних досліджень та математичного моделювання, що використовувались у роботі. Представлено ретельний дизайн всіх цих досліджень. Експериментальні дослідження на тваринах (білих щурах) згідно положень Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26, 31), наказу МОНмолодь-спорт України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

Розділ 3 «Метааналіз і системний порівняльний аналіз ефективності використання методики алокомпозитного ендопротезування на основі дослідження джерел літератури» викладено на 17 сторінках машинописного тексту. В даному розділі представлено дані статистичного порівняльного аналізу результатів різних досліджень алокомпозитного ендопротезування та модульного, індивідуального ендопротезування, проведено метааналіз, який виявив перевагу методу алокомпозитного ендопротезування над методом модульного ендопротезування у разі лікування пухлин довгих кісток.

Розділ 4 «Репаративний остеогенез зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного ендопротезування (in vivo)» викладено на 15 сторінках машинописного тексту. Автором представлено результати експериментального дослідження (на тваринах) та виявлено найбільш ефективну методику алокомпозитного ендопротезування, у разі виконання якої застосування східцеподібної остеотомії у зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта, використання ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткове застосування кісткових аутотрансплантатів у зоні з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта показало найкращі результати.

Розділ 5 «Біомеханічне обґрунтування методики фіксації алоімплантата та кістки реципієнта (in vivo)» викладено на 17 сторінках машинописного тексту. У даному розділі продовжується експериментальне дослідження різних методик

алокомпозитного ендопротезування та представлено результати біомеханічних параметрів стійкості до навантаження зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта. Проведено порівняння даних різних методик та виявлено найбільш міцну фіксацію алоімплантата та кістки реципієнта. Представлена кореляція експериментальних та клінічних даних.

Розділ 6 «Рентгенологічна щільність кісткової тканини у зоні контакта алоімплантата та кістки реципієнта (in vivo)» викладено на 8 сторінках машинописного тексту.

Даний розділ є логічним продовженням результатів, висвітлених у попередніх розділах. Вивчено та визначено рентгенологічну щільність кісткової тканини у разі алокомпозитного ендопротезування в експерименті. Доведено, що застосування східцеподібної остеотомії для з'єднання кістки реципієнта з кістковим сегментарним алоімплантатом сприяє скорішому набуванню щільності кісткового регенерату.

Розділ 7 «Особливості інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів із післяопераційним введенням цисплатину» викладено на 18 сторінках машинописного тексту. Автором представлено важливі результати експериментального (морфологічного та біохімічного) дослідження впливу цитостатичного препарату та вибору метода консервування алокісткового імплантата на репаративний остеогенез, що дало можливість виявити найкращі умови застосування кісткової алопластики у пацієнтів з злоякісними пухлинами кісток.

Розділ 8 «Математичне моделювання алокомпозитного й індивідуального ендопротезування» викладено на 23 сторінках машинописного тексту.

Дисертантом доведено, що методика алокомпозитного ендопротезування має біомеханічні переваги перед індивідуальним ендопротезуванням у разі після-резекційних дефектів довгих кісток. Доведено, що застосування східцеподібної остеотомії кісткового алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного

ендопротезування дозволяє вдвічі знизити рівень механічних напружень в зоні їхнього з'єднання.

Розділ 9 «Розроблення й удосконалення методик алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики» викладено на 9 сторінках машинописного тексту. Враховуючи всі результати експериментальних досліджень, автором розроблено нові та вдосконалено існуючі методики сегментарної кісткової алопластики та алокомпозитного ендопротезування, розроблено інструменти та ендопротези для найбільш швидкого та зручного проведення цих оперативних втручань.

Розділ 10 «Система хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів» викладено на 9 сторінках машинописного тексту. В розділі 10 автором систематизовано всі отримані дані попередніх досліджень та розробок та представлено систему показань до застосування кісткової сегментарної алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток в залежності від виду пухлини, а також показання до конкретних хірургічних методик.

Розділ 11 «Клінічна апробація методик алокомпозитного ендопротезування та сегментарної алопластики» викладено на 26 сторінках машинописного тексту.

Автором представлено результати клінічної апробації запропонованих методик алокомпозитного ендопротезування та сегментарної кісткової алопластики у разі заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток різних локалізацій та розмірів. Доведено клінічну ефективність даних методик за умов чіткого дотримання розроблених вимог до біореконструкції довгих кісток.

Розділ 12 «Результати застосування розроблених методик» викладено на 15 сторінках машинописного тексту. Автором представлено результати клінічної апробації розроблених методик та системи, проаналізовано ускладнення. За допомогою проведеного рентгенологічного дослідження щільності кісткової тканини доведено, що застосування сегментарних кісткових алоімплантатів для заміщення

післярезекційних дефектів довгих кісток, виконання фіксації алоімплантата за допомогою інтрамедулярного блокованого стрижня зменшує кількість ускладнень, пов'язаних з порушенням процесу консолідації алоімплантата та кістки реципієнта.

Висновки викладено на 4 сторінках машинописного тексту.

Висновки відповідають поставленим завданням дослідження, обґрунтовані та чітко сформульовані і впливають із результатів дослідження дисертаційної роботи.

Зауваження та дискусійні питання.

Принципові зауваження до дисертаційної роботи відсутні, але виникають наступні запитання:

1. В чому перевага запропонованого авторкою універсального шаблону перед пацієнт-специфічними інструментами?
2. У дослідженні представлено 2 клінічних випадка рідких злоякісних пухлин, де були виконані ампутації кінцівок. Чи могла нозологічна форма цих пухлин вплинути на результат хірургічного лікування?
3. Які особливості інкорпорації кісткових алотрансплантатів стерилізованих за різних умов, у щурів із післяопераційним введенням цисплатину?
4. Авторкою проведено біомеханічне дослідження та математичне моделювання при алокомпозитному та індивідуальному ендопротезуванні. В чому вбачаються переваги алокомпозитного ендопротезування та східцеподібної остеотомії в порівнянні з поперечною остеотомією?

Заклучення:

Дисертаційна робота Яніни Олександрівни Головіної «Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження» виконана за спеціальністю 14.01.21 - травматологія та ортопедія, є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову проблему

суттєвого значення для ортопедії та травматології - удосконалення медичної допомоги пацієнтам із пухлинами довгих кісток.

Таким чином, за актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів робота відповідає вимогам п. 7 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17.11.2021 р. (зі змінами та доповненнями), до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її авторка гідна присудження цього наукового ступеня у галузі медицини за спеціальністю 14.01.21 - травматологія та ортопедія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри травматології та ортопедії

Національного медичного університету імені О.О.Богомольця,

Заслужений діяч науки і техніки України,

Лауреат Національної премії України імені Бориса Патона

доктор медичних наук, професор

О.А.Бур'янов



*Надійшов до
ради 10.08.2023 р.*