

ВІДГУК

на дисертаційну роботу к.мед.н. Головіної Яніни Олександрівни "Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження" на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 "травматологія та ортопедія" 222 – медицина

Актуальність теми дисертаційного дослідження На теперішній час використовуються безліч технік для реконструкції великих дефектів кісток і суглобів у пацієнтів з пухлинами кісток (кісткова пластика з використанням авто-, ало- та ксенотрансплантатів, дистракційний остеосинтез, заміщення дефектів біоматеріалами, модульне та індивідуальне ендопротезування). Поєднання сегментарної кісткової алопластики кістки та металевих конструкцій, які фіксують імплантат (алокомпозитне ендопротезування) дозволяє застосовувати ранню реабілітацію та функцію ураженої кінцівки. Ця методика має ряд переваг, але й значний відсоток ускладнень. Найчастіше в пацієнтів виникають інфекційні ускладнення, переломи алоімплантатів, переломи або нестабільність металевих конструкцій, відсутність зрощення алоімплантата й кістки реципієнта. Важливим питанням у разі алокомпозитного ендопротезування постає надійність методу фіксації сегментарного алоімплантата та кістки реципієнта. Для цього існують декілька способів, використовують різні види остеотомії кісток. Проте на сьогодні відсутні чіткі показання для застосування конкретного виду алокісткової пластики, тому удосконалення методики та показань до неї в разі заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними алоімплантатами є одним із основних завдань наукових досліджень. Інший актуальний аспект щодо кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток - це покращення якості кісткових алоімплантатів. Відомо, що для сегментарних кісткових алоімплантатів, стерилізованих за допомогою γ -випромінювання, характерним є знижені механічні властивості, що призводить до їхніх переломів. Застосування алоімплантатів, стерилізованих за допомогою глибокого заморожування, часто призводить до

інфекційних ускладнень. Враховуючи ці дані, методики стерилізації алоімплантатів продовжують удосконалювати.

Дуже важливим чинником ризику розвитку ускладнень після застосування сегментарних алоімплантатів у пацієнтів зі злоякісними пухлинами кісток, які отримують хіміотерапію, є вплив цитостатиків на процеси репаративного остеогенезу. Таким чином, основними проблемами, які потребують вирішення, є удосконалення та розроблення нових методик фіксації сегментарних алоімплантатів і кістки реципієнта, вивчення процесів ремоделювання кісткової тканини за умов кісткової алопластики та впливу на ці процеси цитостатиків (хіміотерапевтичних препаратів), а також поліпшення якості сегментарних алоімплантатів.

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": "Розробити нові та удосконалити існуючі методики алокомпозитного ендопротезування при лікуванні хворих з пухлинами довгих кісток", шифр теми ЦФ.2014.4.НАМНУ держреєстрація № 0114U003018. 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 біореконструкції дефектів довгих кісток та суглобів при хірургічному лікуванні хворих з кістковими пухлинами", ЦФ.2018.4.НАМНУ, держреєстрація № 0118U003215. 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). Автором

сформульовано мету, дизайн експерименту з вивчення процесів інкорпорації кісткових алоімплантатів з післяопераційним введенням цитостатичного препарату за різних умов стерилізації алоімплантата, виконано експеримент та взято участь у інтерпритації результатів. Запропоновано ідею і взято участь у створенні методик алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики у разі хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами довгих кісток, індивідуального ендопротеза для алокомпозитного ендопротезування та універсального шаблону для східцеподібної остеотомії. Автором розроблено показання та систему хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами довгих кісток з застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів для заміщення післярезекційних дефектів кісток. Взято участь у проведенні клінічної апробації розроблених методик та проаналізовано її результати. "Розробити диференційовані підходи до хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами кісток тазу", шифр теми ЦФ.2021.4.НАМНУ, держреєстрація № 0120U103048. Автором взято участь у розробленні та клінічній апробації методики заміщення післярезекційних дефектів кісток тазу зі застосуванням комбінованого імплантата з кістковими алоімплантатами.

Наукова новизна. Дисертантом уперше на підставі проведеного порівняльного аналізу та метааналізу даних результатів хірургічного лікування хворих на пухлини кісток встановлено, 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 MSTS над методом модульного ендопротезування в разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки.

Дисертантом 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.

Вперше біомеханічно доведено найбільшу міцність системи "кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка реципієнта" за умов виконання східцеподібної остеотомії й алокомпозитного ендопротезування.

Вперше 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 доведено його негативний вплив на остеогенез, що призводить до відсутності зрощення алоімплантата з кісткою реципієнта.

Дисертантом уперше доведено 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. Розроблена експериментальна модель способу фіксації імплантованого алокомпозитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки дає змогу вивчати репаративний остеогенез за різних умов (патент України № 137301).

Розроблено спосіб 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.

Розроблено індивідуальний ендопротез 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.

Розроблено універсальний шаблон для виконання східцеподібної остеотомії, який уможлиблює 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).

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.

Доведено ефективність застосування розробленої системи хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням розроблених методик сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток.

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. Дисертаційна робота виконана на достатньому масиві фактичного матеріалу, що забезпечує можливість проведення повноцінного аналізу та отримання вірогідних результатів. Аналіз проведено на достатньому методологічному рівні та відповідно до критеріїв та вимог доказової медицини. Усі дослідження проводилися з дотриманням міжнародних принципів Статуту Української асоціації з біоетики і норм GLP (1992) та законодавства України. Вищевикладене обумовлює високий рівень ймовірності та обґрунтованості основних положень висновків та рекомендацій даного дисертаційного дослідження. Достовірність первинних матеріалів перевірена при попередньому розгляді роботи.

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. Нею 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 післярезекційних 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.

Наукові дослідження виконані в Державній установі "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка НАМН України": морфологічні дослідження зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта за умов алокомпозитного ендопротезування на тваринних моделях та інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів з післяопераційним введенням цисплатину - у лабораторії морфології сполучної тканини за консультативної допомоги завідувачої к.б.н. Ашукіної Н.О.; біомеханічні дослідження міцності системи "сегментарний кістковий алоімплантат - металевий імплантат – кістка реципієнта" (на експериментальних тваринах), обґрунтування методики фіксації алоімплантата та кістки реципієнта, дослідження напружено-деформованих стану у системі кістковий алоімплантат – металевий алоімплантат – кістка реципієнт" за різних умов, вивчення рентенологічної оптичної щільності кісткової тканини у зоні контакту алоімплантата й кістки реципієнта - в лабораторії біомеханіки за консультативної допомоги наукових співробітників Карпинського М.Ю., Карпінської О.Д.; біохімічні дослідження маркерів остеогенезу в разі інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів за різних умов експерименту - в лабораторії клінічної діагностики за консультативної допомоги завідувачої к.б.н. Леонтьєвої Ф.С.

Участь співавторів відображено в спільних наукових публікаціях.

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 статей у матеріалах наукових з'їздів, конгресах, конференціях.

Загальні характеристики дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Я.О.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 відомості про реалізацію і апробацію роботи, 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. Розділ побудований на аналізі значної кількості вітчизняних та іноземних джерел наукової інформації, що відповідає існуючим вимогам. У цьому розділі представлені сучасні уявлення про основні проблеми, які потребують вирішення. А саме удосконалення та розробка нових методів фіксації сегментарних алоімплантатів та кістки реципієнта.

До даного розділу є зауваження – в тексті присутні стилістичні помилки і повтори даних, що певною мірою утруднює сприйняття інформації. Зауваження має дидактичний та технічний характер.

Розділ 2 "Матеріали та методи" викладено на 35 сторінках машинописного тексту. Розділ присвячений загальній характеристиці клінічного матеріалу та

описанню використаних методів дослідження. Досить ретельно та повно надані статистичні, експериментальні дослідження, а також математичне моделювання.

До даного розділу зауважень немає.

Розділ 3 "Метааналіз і системний порівняльний аналіз ефективності використання методики алокомпозитного ендопротезування на основі дослідження джерел літератури" викладено на 17 сторінках машинописного тексту. Враховуючи мету та завдання дисертаційної роботи, даний розділ є важливим, оскільки в ньому був проведений порівняльний аналіз різних досліджень, щодо ендопротезування та алокомпозитного ендопротезування. Було проаналізовано окремі локалізації, де найбільш часто застосовувалися ці методики.

До даного розділу є зауваження – у розділі велика кількість таблиць, частину яких доцільно було б замінити на діаграми, для більш легкого сприйняття інформації. Дане зауваження носить дидактичний характер.

Розділ 4 "Репаративний остеогенез зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного ендопротезування (in vivo)" викладено на 15 сторінках машинописного тексту.

Аналізуючи цей розділ можна зробити висновок, що застосування східцеподібної остеотомії у зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного ендопротезування, використання ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткове застосування кісткових аутотрансплантатів у зоні з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта експериментально показало найкращі результати.

До даного розділу зауважень немає.

Розділ 5 "Біомеханічне обґрунтування методики фіксації алоімплантата та кістки реципієнта (in vivo)" викладено на 17 сторінках машинописного тексту. Розділ присвячений дослідженню стійкості до навантаження зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта у разі застосування різних методик алокомпозитного ендопротезування.

До даного розділу зауважень немає.

Розділ 6 "Рентгенологічна щільність кісткової тканини у зоні контакта алоімплантата та кістки реципієнта (in vivo) Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження" викладено на 8 сторінках машинописного тексту.

Даний розділ є логічним продовженням результатів, висвітлених у попередніх розділах. На підставі результатів проведеного дослідження автором висвітлено той факт, що при алокомпозитному ендопротезуванні довгої кістки, виконання східцеподібної остеотомії для з'єднання кістки реципієнта з кістковим сегментарним алоімплантатом сприяє скорішому набуванню щільності кісткового регенерату.

До даного розділу зауважень немає.

Розділ 7 "Особливості інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів із післяопераційним введенням цисплатину" викладено на 18 сторінках машинописного тексту.

Аналізуючи даний розділ, можна зробити висновок, що саме хіміотерапевтичний цитостатичний препарат (цисплатин) негативно впливає на процес остеогенезу, що призводить до відсутності їхнього зрощення з кісткою реципієнта.

До даного розділу зауважень немає.

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

У цьому розділі автором доведено, що методика алокомпозитного ендопротезування має біомеханічні переваги перед індивідуальним ендопротезуванням у разі післярезекційних 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.

До даного розділу зауважень немає.

Розділ 9 "Розроблення й удосконалення методик алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики" викладено на 9 сторінках машинописного тексту. Аналізуючи даний розділ, можна зробити висновок про те, що автором доведено, що біорекострукція сегментарних післярезекційних дефектів довгих кісток сприяє відновленню кісткової тканини та прилеглих м'яких тканин. Розроблення власних інструментів та ендопротезів дозволяє покращити результати хірургічних втручань.

До даного розділу зауважень немає.

Розділ 10 "Система хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів" викладено на 9 сторінках машинописного тексту.

Аналізуючи даний розділ, можна зробити висновок про те, що сегментарна кісткова алопластика великих післярезекційних дефектів довгих кісток залишається актуальною та перспективною методикою біорекострукції кісток у разі їхнього пухлинного ураження.

До даного розділу зауважень немає.

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

Автором проведена клінічна апробація 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 дотримання розроблених вимог до подібного виду біорекострукції довгих кісток скелету.

До даного розділу зауважень немає.

Розділ 12 "Результати застосування розроблених методик" викладено на 15 сторінках машинописного тексту.

Автором 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.

До даного розділу зауважень немає.

Висновки викладено на 4 сторінках машинописного тексту.

Висновки відповідають завданням дослідження, сформульовані та коректно, логічно впливають з результатів дослідження та тексту дисертаційної роботи.

До висновків є зауваження – висновки доцільно викласти більш коротко та чітко з наведенням конкретних результатів. Дане зауваження має технічний та дидактичний характер.

Список використаних джерел викладено на 24 сторінках машинописного тексту. Перелік є достатньо повним.

Додатки викладені на 9 сторінках машинописного тексту.

Зауваження та дискусійні питання.

Принципові зауваження до дисертаційної роботи відсутні, але у плані дискусії бажано було б отримати відповідь на наступні запитання:

1. Чому у морфологічних дослідженнях використовували три групи тварин з трьома типами з'єднання кістки та алоімплантату, а у біомеханічних дослідженнях досліджували тільки 2 типи з'єднання?

2. За рахунок чого оптична щільність кісткової тканини у тварин 2 групи була вищою? Що може впливати на різницю показників?

3. Чому обрано саме цисплатин для дослідження впливу хіміотерапії на кісткову репарацію?

Окремі зауваження, переважно дидактичного характеру, зроблені під час аналізу кожного з розділів, не впливають на науково-практичне значення дослідження. У дисертації є окремі стилістичні недоліки і друкарські помилки.

Однак слід відзначити, що вказані зауваження ні в якій мірі не пригнічують загальної значущості роботи.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Яніни Олександрівни Головіної "Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження" є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову проблему суттєвого значення для медицини, а саме створити систему хірургічного лікування хворих із пухлинними ураженнями довгих кісток кінцівок.

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. до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора наук, а автор гідна присудження наукового ступеня за спеціальністю 14.01.21. "травматологія та ортопедія" 222 – медицина.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри травматології,
ортопедії та військово-польової хірургії
Донецького національного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Ф.В.Климовицький



*Надійшов до ради
09 серпня 2023р.*