

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Литвишко Валерія Олександровича «Закономірності утворення кісткового регенерату після діафізарного перелому за умов функціонального лікування з використанням пружно-стійкого з'єднання відламків» подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.607.01 у ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія

1. Актуальність.

Дисертаційна робота Литвишко Валерія Олександровича присвячена вирішенню важливої науково-прикладної задачі: підвищенню ефективності лікування пацієнтів із діафізарними переломами довгих кісток кінцівок шляхом встановлення закономірностей формоутворення кісткового регенерату та удосконалення методики функціонального лікування з використанням апаратів зовнішньої фіксації та ортезів.

Метою ефективного лікування переломів є досягнення зрощення кісток у біологічно оптимальні терміни з найменшою кількістю ускладнень, відновлення функції кінцівки та повернення пацієнта до активного життя. На жаль, часто на заваді цьому є сповільнена консолидація переломів, що має високу частоту, від 15,7% до 47,7% у залежності від локалізації перелому, за даними проведеного клініко-епідеміологічного дослідження.

Вивчення причин сповільнення консолидації та факторів, що впливають на процес кісткової регенерації є важливими завданнями для подальшої розробки технологій впливу на даний процес. Досі залишаються невизначеними механізми та фактори, що впливають на формування повноцінного кісткового регенерату, на відміну від добре описаних у літературі морфологічних стадій регенераторного процесу. Традиційно, найбільш висвітленими у літературі причинами незрощення або його сповільнення є порушення методики фіксації уламків, значне пошкодження тканин, вплив супутньої патології та внутрішніх факторів. Останнім часом, все більша увага дослідників приділяється ролі клітинних факторів, що регулюють міжклітинні взаємодії та процеси консолидації.

2. Загальна характеристика дисертаційної роботи.

Дисертацію викладено українською мовою, робота складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних позначень, вступу, розділу аналітичного огляду літератури, розділу матеріалу та методів, семи розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та п'яти додатків. Загальний обсяг дисертації становить 351 сторінку друкованого тексту (з урахуванням анотацій, таблиць та додатків). Робота ілюстрована 91

рисунком, 32 таблицями. Список використаних джерел нараховує 199 найменувань, в тому числі 85 латиною.

У вступі на 15 сторінках визначено актуальність проблеми, детально сформульовані мета, завдання, а також подано новизну та практичне значення проведеного дослідження.

Розділ 1 викладено на 23 сторінках друкованого тексту, репрезентує повноцінний аналіз сучасних наукових джерел щодо частоти незрощення уламків після діафізарних переломів довгих трубчатих кісток кінцівок. Чітко викладені алгоритми та результати пошуку літератури у відкритих базах Google Scholar та PubMed. Відмічається, що «достовірними» можна вважати дані, отримані із «незалежних досліджень», однак не вказується загальноприйнятий рівень достовірності проаналізованих досліджень від 1a – систематичні огляди до 5 – думка експертів. Висновок, що частота незрощень вказаних переломів при застосуванні апаратів зовнішньої фіксації (АЗФ) не вища ніж при застосуванні внутрішнього остеосинтезу може бути правомочним при прямому порівнянні даних методів у межах однієї когорти пацієнтів.

В розділі 2 «Матеріал та методи дослідження», який викладено на 28 сторінках друкованого тексту, автор ретельно описує визначення необхідного та достатнього масиву дослідження, формування фактичної бази даних дослідження, методи дослідження, методологію аналізу фактичного матеріалу дослідження. Клінічний масив пацієнтів виглядає досить гетерогенним, відсутній чіткий розподіл пацієнтів за віком, обставинами травми, наявністю супутньої патології та іншими факторами, які потенційно могли б вплинути на зрощення перелому. Описані методи дослідження рухомості уламків викликають запитання щодо можливого вторинного зміщення або руйнування вже сформованого регенерату при їх застосуванні. Можливо, варто спиратися в дослідженні на більш об'єктивні методи діагностики: рентгенографія, КТ, МРТ, УЗД.

Розділ 3 «Визначення термінів щодо властивостей з'єднання відламків і характеристики регенерату після перелому кістки», який розміщено на шести сторінках друкованого тексту, присвячено обговоренню термінології репаративного остеогенезу. Вважаємо, що даний розділ органічніше виглядав би підрозділом розділу 2 «Матеріал та методи».

У розділі 4 «Аналіз результатів лікування пацієнтів із діафізарними переломами кісток кінцівок за даними міжрайонної спеціалізованої травматологічної МСЕК», який розташовано на 10 сторінка друкованого тексту, автором представлені результати описового ретроспективного дослідження на великому масиві гетерогенних даних. За наявними даними, неможливо було встановити частоту відкритих переломів у когорті пацієнтів. Таким чином, пряме порівняння відносних величин, а саме відсотків незрощення без урахування інших факторів, не дає підстав вважати АЗФ більш

ефективним методом лікування ніж внутрішній остеосинтезу.

Розділ 5 «Експериментально-клінічні дослідження процесу формоутворення регенерату після діафізарного перелому» надруковано на 23 сторінках. У першій частині розділу на пацієнтах детально досліджено розташування фібрин-кров'яного згустка у навколівідламковій зоні та вивчено його морфологічну структуру протягом перших трьох тижнів після перелому. Друга частина розділу присвячена експерименту на вівцях, у якому детально досліджено розташування фібрин-кров'яного згустка у навколівідламковій зоні та вивчено його морфологічні особливості впродовж перших двох тижнів після перелому. У результаті проведених досліджень отримані нові дані щодо особливостей формування та розташування фібрин-кров'яного згустка, доведено його важливу роль у розгортанні процесу регенерації кістки.

Розділ 6 «Вплив механічних факторів на структуру та механічні властивості фібрин-кров'яного згустку за умов його формування *in vitro*» розміщено на 9 сторінках друкованого тексту і присвячено експериментальному дослідженню швидкості утворення фібрин-кров'яного згустку навколо кісткових уламків, а також факторів впливу на даний процес *in vitro*.

Розділ 7 «Вплив переміщень відламків і напружень навколівідламкових тканин на процес загоєння перелому» викладено на 32 сторінках друкованого тексту. У даному розділі встановлено клінічні терміни зникнення симптому кутової рухомості уламків під час лікування діафізарних переломів довгих трубчастих кісток, а також переміщення відламків у разі лікування АЗФ та пов'язками. За допомогою методу скінчено-елементного аналізу встановлені особливості напружено-деформованого стану фібрин-окісного веретена за різних умов з'єднання уламків, саме фіксації пластиною, інтрамедулярним стержнем та АЗФ.

У розділі 8 «Клініко-морфологічні стадії процесу утворення кісткового регенерату після діафізарного перелому та наші принципи лікування» на 8 сторінках друкованого тексту запропоновано уточнений варіант стадійності процесу утворення кісткового регенерату після діафізарного перелому довгої трубчастої кістки. Окрім того, на основі особистих наукових досліджень та досвіду автором сформульовано три принципи лікування діафізарних переломів довгих трубчастих кісток.

Розділ 9 «Результати лікування пацієнтів із діафізарними переломами кісток кінцівок» розміщено на 95 сторінках друкованого тексту, що робить його наймасивнішим у рукописі. Перші чотири підрозділи присвячені характеристиці постраждалих та ушкоджень, вибору та опису методики лікування, результатам лікування та їх обговоренню окремо за кожним сегментом перелому. У окремих підрозділах наведено особливості лікування багатоуламкових переломів, порівняльному аналізу отриманих даних із іншими

багатоцентровими дослідженнями та лікуванню незрощень. У розділі багато клінічних прикладів, але якість рентгенограм не дозволяє оцінити кінцеві результати лікування. Ми також не можемо оцінити функцію великих суглобів у віддаленому періоді.

Висновки повністю відповідають задачам дослідження, конкретні, сформульовані досить чітко.

Зауваження до змісту і оформлення дисертації: в дисертації зустрічаються окремі стилістичні помилки.

Зауваження до дисертації не носять принципового характеру та не знижують наукову та практичну цінність дослідження.

У порядку дискусії бажано отримати відповідь на такі запитання:

1. Як Ви вважаєте, чи впливає на терміни зрощення і розвиток хибних суглобів такі фактори як загальний стан організму, наявність політравми або множинних переломів, іпсилатеральні ушкодження кінцівки?

2. Ви вказуєте на важливість збереження кровообігу після перелому кістки. Чому в дослідженні Ви не враховуєте тяжкість ушкодження м'яких тканин при відкритих і закритих переломах?

3. Чи зустрічалися у Вашому дослідженні гнійні ускладнення або інфіковані хибні суглоби? Яка була Ваша тактика в подібних випадках і який відсоток позитивних результатів?

4. Однією з проблем зовнішньої фіксації є розвиток контрактур великих суглобів. Одним із виходів з даної ситуації є заміна методу. На вашу думку, яка роль заміни методу лікування із зовнішньої фіксації на внутрішню? Чи застосовували Ви дану методiku і наскільки успішно?

5. Ми знаємо, що прості діафізарні переломи зростаються в середньому до 4 місяців. Поясніть, будь ласка, коректність вибірки МСЕК в яку не включені переломи які зрослися без ускладнень.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

У процесі дослідження були отримані нові наукові дані, які розширюють розуміння закономірностей утворення кісткового регенерату після діафізарних переломів довгих трубчастих кісток.

Уперше доведено роль фібрин-кров'яного згустка, утвореного в навколівідламковій ділянці, як первинного біологічно активного механічного каркасу, у якому відбувається проліферація та диференціація клітин із подальшим утворенням кісткової тканини. Показано, що низькодиференційовані клітини розміщуються на фібринових перетинках із віссю, спрямованою паралельно фібриновим волокнам. Уперше встановлено особливості утворення фібрин-кров'яного згустку і впливу механічних факторів на нього *in vitro*.

Вперше за допомогою УЗД дослідження встановлено, що форма та локалізація кісткового регенерату відповідає формі та локалізації фібрин-

кров'яного згустку. Уперше визначено особливості напружено-деформованого стану фібрин-кров'яного згустку та окістя в навколівідламковій зоні. Вперше встановлено вплив величини лінійних переміщень уламків під час функціонального лікування на утворення суцільного кісткового регенерату протягом перших трьох тижнів після перелому.

4. Практичне значення отриманих результатів.

Ґрунтуючись на аналізі отриманих даних, сформульовано принципи та удосконалено методики лікування діафізарних переломів довгих трубчастих кісток. Розроблено методики мінімальноінвазивного функціонального лікування таких пацієнтів із використанням стрижневих АЗФ. Використання розроблених методик дозволило знизити частоту незрощення уламків. Розроблена технологія виготовлення та налагоджено виробництво пристроїв зовнішньої фіксації.

5. Зв'язок з плановими науково-дослідними роботами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України»: «Дослідити ефективність і розробити критерії лікування травматичних та вогнепальних ушкоджень грудного та поперекового відділів хребта і їх наслідків» (шифр теми ЦФ2015.1, державний реєстраційний номер 0115U003023). У межах теми автором проведено експериментальні дослідження щодо визначення формоутворення, механічних властивостей та структури фібрин-кров'яного згустка.

6. Особистий внесок дисертанта.

Автором спільно з науковим керівником були намічені основні напрямки досліджень, сформульовані цілі і завдання роботи. Дисертант самостійно розробив програму дослідження, провів інформаційний пошук і аналітичний огляд літератури, визначив мету та завдання дослідження, методичний підхід до їх реалізації, повністю провів збір та аналіз матеріалу дослідження, розробив та сформулював положення, висновки дисертаційної роботи та рекомендації щодо впровадження результатів роботи в практичну охорону здоров'я. Провів аналіз матеріалу, основних положень і сформував висновки роботи, підготував статті та тези для публікації.

7. Апробація результатів дисертації.

Результати дисертаційного дослідження оприлюднені на достатній кількості наукових форумів, у тому числі на XV з'їзді ортопедів-травматологів України (Дніпро, 2010), 18-ому та 19-ому Європейських конгресах ортопедів травматологів (Відень, 2017; Барселона, 2018).

8. Публікації.

Матеріали роботи у повній мірі висвітлені у 21 науковій праці, із них 20 статей в наукових виданнях, що включені до переліку наукових фахових видань України МОН України та до міжнародних наукометричних баз.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного

дослідження в практиці.

Результати даного дисертаційного дослідження доцільно застосовувати в умовах спеціалізованих структурних підрозділів багатопрофільних лікарень, військово-медичних клінічних центрів, науково-дослідних інститутів, кафедр ортопедії і травматології закладів вищої медичної освіти.

10. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Литвишко Валерія Олександровича «Закономірності утворення кісткового регенерату після діафізарного перелому за умов функціонального лікування з використанням пружно-стійкого з'єднання відламків», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є завершеною самостійною науковою роботою, що повністю відповідає спеціальності 14.01.21 – «травматологія та ортопедія», у якій на основі проведених досліджень на високому науковому та методологічному рівні з високим ступенем вірогідності розроблено та обгрунтовано наукові положення та нові науково обгрунтовані результати, які у сукупності вирішують важливу наукову проблему підвищення ефективності лікування пацієнтів із діафізарними переломами довгих кісток кінцівок шляхом встановлення закономірностей формоутворення кісткового регенерату та удосконалення методики функціонального лікування з використанням апаратів зовнішньої фіксації та ортезів.

За актуальністю, рівнем та обсягом проведених наукових досліджень, важливістю та цінністю отриманих результатів, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю дисертаційна робота Литвишко Валерія Олександровича «Закономірності утворення кісткового регенерату після діафізарного перелому за умов функціонального лікування з використанням пружно-стійкого з'єднання відламків» цілком відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», що затверджено Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 до докторських дисертацій, а сам дисертант заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – «травматологія та ортопедія».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри
ортопедії та травматології № 2
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика МОЗ України
доктор медичних наук, професор



В. В. Толкач
М. Л. Анкін

М. Л. Анкін

*Надійшов до
ради 18.01.19 р.*