

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу к.мед.н. **МАКАРОВА Василя Борисовича «Хірургічне лікування переломів проксимального відділу плечової кістки (експериментально-клінічне дослідження)»**, яку подано на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 64.607.01 Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України» з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження

Актуальність проблеми лікування переломів проксимального відділу плечової кістки полягає в складності діагностики та вибору методів лікування цих переломів, зокрема у пацієнтів похилого віку на фоні остеопорозу. Важливим є розробка і впровадження індивідуальних підходів до лікування з урахуванням стану кісткової щільності та характеристик перелому. Зворотне тотальне ендопротезування плечового суглоба (RTSA) є одним з таких хірургічних втручань, яке з часом еволюціонувало та адаптувалося до різних клінічних ситуацій.

Зміни включали варіації в розміщенні та орієнтації компонентів протеза, а також використання нових матеріалів та технологій виробництва. Окрім дизайну протезів, значний прогрес було досягнуто у технологіях імплантації. Розвиток комп'ютерного моделювання, 3D навігації та 3D друку сприяє точнішій імплантації протезів, що може знизити ризик ускладнень та покращити функціональні результати. Актуальність використання імплантатів з полімолочної кислоти (PLA) в ортопедії та травматології полягає в їх потенційних перевагах у порівнянні з традиційними матеріалами. Імплантати з PLA мають більшу біосумісність, зменшують ризик відторгнення та імунологічних реакцій, а також сприяють швидшому зростанню тканин. Крім

того, вони забезпечують більшу міцність та стабільність, що є важливими аспектами в ортопедії та травматології. Дослідження показують, що імпланти з PLA можуть бути успішно використані в реконструктивних операціях на суглобах, в травматологічних хірургічних втручаннях та в лікуванні переломів. Актуальність використання DLC (diamond-like carbon) покриттів в ортопедії та травматології полягає в низці переваг, а саме: DLC покриття, відомі своєю високою твердістю, низьким коефіцієнтом тертя, хорошою біосумісністю та антикорозійними властивостями, привертають значну увагу в медицині, зокрема в ортопедії та травматології. Використання DLC покриттів в ортопедії та травматології має значний потенціал завдяки здатності покращувати зносостійкість, біосумісність та корозійну стійкість імплантів. Ці властивості можуть суттєво підвищити якість життя пацієнтів, зменшити частоту ревізійних операцій та сприяти більш швидкому відновленню після травм. Однак, для визначення довгострокової ефективності та безпеки DLC покриттів необхідні подальші дослідження та клінічні випробування.

Нагальною потребою сучасної травматології та ортопедії є розробка пацієнт-орієнтованих технологій хірургічного лікування при патології в ділянці плечового суглоба, що супроводжуються остеопорозом та дефектами кісткової тканини з застосуванням сучасних регенераторних технологій, скаффолдів, технологій медичного матеріалознавства.

З огляду на вищевикладене, актуальність представленого дослідження беззаперечна.

2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт) ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України» («Експериментальне вивчення реакцій кісткової тканини та біомеханічних властивостей системи «імплантат – кістка» у разі використання інноваційних 3D-друкованих матеріалів з полімолочної кислоти та

трабекулярного титану», держреєстрація № 0119U102449). Дисертант був співвиконавцем зазначеної НДР.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Експериментальні дослідження проведено на 199 білих лабораторних щурах відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, щовикористовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Сформовані автором групи спостережень відповідають вимогам репрезентабельності та відтворюваності. Імпонує широкий арсенал методичних заходів, залучених для виконання цієї наукової роботи, оскільки отримані із застосуванням традиційних суто патофізіологічних методик результати доводяться даними морфологічних, гістоморфологічних, біохімічних та біомеханічних методів дослідження з ретельною статистичною обробкою, що унеможлиблює будь-які неточності та помилки при викладенні фактичного матеріалу та його аналізі. Обрані методи дослідження сучасні, високоінформативні і повністю достатні для вирішення поставлених завдань. Клінічні дослідження базуються на результатах хірургічного лікування 102 пацієнтів віком від 45 до 78 років із три- або чотирифрагментарними переломами за класифікацією Neer (11-B та 11-C за класифікацією АО/ОТА) на фоні остеопорозу. Пацієнти розподілені в трьох групах: 1 — 50 осіб (16 чоловіків, 34 жінки), виконано відкриту репозицію й остеосинтез пластиною PHILOS; 2 — 44 (6 чоловіків, 38 жінок), відкриту репозицію й остеосинтез пластиною PHILOS з використанням надрукованих на 3D-принтері імплантатів з PLA; 3 — 8 (2 чоловіки, 6 жінок), первинну реверсивну тотальну артропластику плечового суглоба в якості клінічної апробації з використанням вдосконаленого тотального реверсивного ендопротеза або пористих елементів, виконаних із титанового порошку за технологією 3D-друку, та нових пар тертя. У розділі «Матеріали і методи дослідження» чітко та структуровано описано усі методи дослідження.

Об'єм проведених досліджень дозволив автору дослідити проблему, вирішити поставлені завдання та обґрунтувати висновки. Отримані результати викладені в тексті роботи, оброблені методами математичної статистики, що представлені у таблицях, а також рисунками, які повністю відображають обсяг проведених досліджень. Цифрові дані не лише статистично опрацьовані, але й достатньо проаналізовані. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел.

Наукові положення та висновки дисертації, що впливають із фактичного матеріалу наукової роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення. Усі етапи дослідження виконані з дотриманням біоетичних норм та вимог.

4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Уперше в експериментах *in vivo* обґрунтовано високу osteointegration пористого PLA, надрукованого на 3Dпринтері, не залежно від структури кісткової тканини (компактна чи губчаста): індекс osteointegration через 9 міс. після імплантації дорівнював $(97,1 \pm 6,2)\%$ в метафізарному дефекті стегнової кістки щурів, $(94,3 \pm 5,1)\%$ — в діафізарному. Визначено відсутність деградації імплантатів із PLA на кінцевий термін дослідження (9 міс.), збереження ними форми, що дає змогу використати його як армуючий osteoplastic матеріал для заповнення порожнин у компактній і губчастій кістках на тривалий термін або в якості фіксаторів. Уперше в експериментальні на тваринах доведено біосумісність DLCпокривів, нанесених на сталеві імплантати з фільтрованих потоків вакуумнодугової плазми; встановлено їхні високі адгезивні (про що свідчить прикріплення клітин до поверхні на ранніх термінах дослідження) та osteointegration (показник osteointegration через 3 міс. — $(88,1 \pm 3,5)\%$) якості.

Уперше доведено, що 3D-імплантати з шорсткою поверхнею і макропористою структурою, виготовлені з титанового порошку марки Ti6Al4V,

є біосумісними, але мають різні остеointегративні якості: індекс остеointеграції був більшим в імплантатах із макропористою структурою через 3 міс. - $(66,8 \pm 2,7)\%$ проти $(51,3 \pm 2,7)\%$ для титанових зразків із шорсткою поверхнею. За індексом остеointеграції $((70,4 \pm 4,3)\%)$ та відносною площею новоутвореної кісткової тканини $((51,2 \pm 3,1)\%)$ імплантати з пористого танталу і макропористого титану через 3 міс. не відрізнялися. На підставі проведеного порівняльного біомеханічного дослідження жорсткості фіксації трифрагментарного перелому ПБПК на стандартизованих моделях з остеопоротично зміненою кісткою уперше встановлено найбільшу носійну здатність і величину енергії деформування (на 40 % і 60 % залежно від кута прикладання зусиль) у системі «кістка – фіксатор» у разі використання пластини з кутовою стабільністю PHILOS з іржостійкої сталі та додатковим армуванням фрагмента головки двома імплантатами з PLA. Уперше за допомогою методу скінченних елементів доведено поліпшення жорсткості фіксації трифрагментарного перелому ПБПК після накісткового металоостеосинтезу за умов використання пористих імплантів із PLA.

Визначено, що технічні особливості авторського реверсивного тотального ендопротеза дозволяють отримати достатню площу контакту зі зменшенням максимальних і мінімальних напружень на контактних поверхнях.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

На підставі отриманих експериментальних і клінічних даних впроваджено використання пористих 3Dімплантів із PLA, що покращило результати хірургічного лікування пацієнтів із переломами ПБПК типів AO/OTA 11-B, 11-C.

Упровадження в клінічну практику вдосконаленого реверсивного ендопротеза з елементами з трабекулярного титану та різними поліпшеними парами тертя дало змогу покращити результати хірургічного лікування пацієнтів із переломами ПБПК. Експериментально обґрунтовано та впроваджено в клінічну практику нові DLC-покриття для пар тертя штучних ендопротезів, що

збільшить термін служби ендопротезів завдяки зменшенню утворення продуктів зносу покриттів.

Упровадження в клінічну практику диференційованого підходу до вибору методу лікування пацієнтів із переломами ПВПК згідно з класифікацією АО/ОТА і кортикального індексу дозволило проводити ранню дозовану активну реабілітацію, скоротити терміни повернення пацієнта до праці або повсякденних побутових функцій.

6. Загальна характеристика роботи

Робота виконана на достатньому методичному та методологічному рівні. Основні її положення обґрунтовані та базуються на вірогідних результатах дослідження. Отримані результати дослідження достовірні, завдяки використанню сучасних, адекватних меті, завданням роботи, методам дослідження. На основі даних наукової літератури та детального аналізу сучасного стану проблеми хірургічного лікування хворих з переломами проксимального відділу плечової кістки у осіб похилого та старечого віку, автор визначив цілу низку невирішених питань по даній проблемі, які лягли в основу даного дослідження.

На основі морфологічного та гістоморфометричного аналізу доведено особливості остеointegraції надрукованих на 3D-принтері імплантатів із PLA у стегнову кістку щурів. Вивчення біохімічних маркерів і клініко-лабораторних показників біосумісності досліджуваного PLA та репаративного остеогенезу не виявило негативного впливу. Всі досліджувані імплантати з PLA демонструють високі показники остеointegraції та є біосумісними – не справляють токсичного впливу на організм тварин, не викликають системної та локальної запальної реакції, не порушують перебіг репаративного остеогенезу. Визначено відсутність біодеградації імплантатів із PLA на кінцевий термін дослідження (9 міс.), що надає змогу рекомендувати його як армуючий остеопластичний матеріал для заповнення кісткових порожнин на тривалий термін або в якості фіксаторів.

Обґрунтовано в експерименті на щурах можливість використання надрукованих на 3D-принтері імплантатів із трабекулярного титану з різною

структурою поверхні на основі морфологічного та гістоморфометричного дослідження структури стегнових кісток щурів після заміщення створених у метафізі дірчастих дефектів імплантатами з шорсткою або макропористою поверхнею, що надруковані на 3D-принтері з титанового порошку Ti6Al4V, і проведеного порівняння з контрольною групою щурів, яким імплантовані зразки зі стандартного пористого танталу, виявлено ознаки їхньої високої біосумісності, але різних остеointегративних якостей.

Вивчення біохімічних маркерів сполучної тканини та репаративного остеогенезу після імплантації надрукованих на 3D-принтері титанових зразків і зразків з пористого танталу дозволило встановити підвищення вмісту перших трьох маркерів на 7-у і 14-ту добу після операції у порівнянні з інтактними тваринами (за виключенням хондроїтинсульфатів на 14-у добу). Всі підвищені показники з часом мали тенденцію до зниження відповідно стадійно-часовим закономірностям перебігу репаративного остеогенезу.

Таким чином, можна зробити загальний висновок, що досліджувані імплантати, надруковані на 3D-принтері з титанового порошку, є біосумісними та демонструють остеointегративні якості, які у зразків із макропористою поверхнею більш виражені та наближені до показників зразків із стандартного пористого танталу. Це надає підстави рекомендувати створення 3D-моделей ендопротезів і друк складових його частин за допомогою 3D-принтерів із титанового порошку Ti6Al4V, сертифікованого в Україні, для подальшого клінічного впровадження з індивідуальним підходом до пацієнта.

Оцінювання в експерименті на щурах біосумісності й остеointегративної якості сталевих імплантатів із DLC-покриттям для пар тертя штучних суглобів довело шляхом морфологічного та гістоморфометричного дослідження ознаки високих остеointегративних якостей у порівнянні зі зразками без покриття. Визначені високі адгезивні властивості розробленого покриття. Вивчення клініко-лабораторних і біохімічних показників біосумісності розробленого DLC-покриття довело, що у щурів на встановлення у стегнову кістку сталевих імплантатів з DLC-покриттям відзначено менш виражену токсичну реакцію організму порівняно з тваринами, яким вводили

імпланти без покриття. Отримані в експерименті результати надають підстави рекомендувати до клінічного використання DLC покриття.

Проведене дослідження механічних властивостей надрукованих на 3D-принтері імплантів із PLA довело, що їх можна рекомендувати для заповнення кісткових порожнин в якості армуючого матеріалу. Отримані показники механічних властивостей досліджуваних зразків із PLA можна використати у математичному моделюванні.

Біомеханічне обґрунтування методики фіксації трифрагментарного перелому ПБПК з армуванням імплантами, надрукованими на 3D-принтері з PLA довело, що на фізичній моделі порівняльного біомеханічного дослідження різних способів остеосинтезу переломів ПБПК на фоні остеопору існує доцільність застосування армуючих імплантів, надрукованих на 3D-принтері з PLA Ingeo™ Biopolymer 4032D, для посилення жорсткості фіксації конструкції, що є підставою рекомендувати їх для клінічного використання як армуючого матеріалу.

У результаті тестування за допомоги штифтодискової машини зносостійкості DLC-покриття, нанесеного на кобальт-хром-молібденівідиски з шаром титану як прокладкою (група 1) та без нього (група 2), доведено що отримане за розробленою технологією DLC-покриття має стабільну поведінку у випробуванні на зносостійкість у парі тертя і може бути рекомендованим для клінічної апробації в парі тертя штучних суглобів.

Морфометричне обґрунтування типорозмірів нового модульного реверсивного ендопротеза плечового суглоба на основі даних спіральної комп'ютерної томографії склало підґрунтя для визначення типорозмірів компонентів нового модульного реверсивного ендопротеза плечового суглоба й їх виготовлення на 3D-принтері з метою подальшого клінічного застосування.

Математичне моделювання елементів структури плечового суглоба при імплантації реверсивних тотальних ендопротезів плечового суглоба, остеосинтезу трифрагментарного перелому ПБПК пластиною PHILOS довело:

- технічні особливості запропонованого авторами реверсивного тотального ендопротеза дозволяють отримати достатню площу контакту із незначним

зменшенням максимальних і мінімальних напружень у контактуючих поверхнях;

- результати порівняльного аналізу напружено-деформованого стану в системи «кістка – імплантат» на математичній моделі накісткового остеосинтезу трифрагментарного перелому ПВПК з остеопоротичними властивостями свідчать про перспективність клінічного використання надрукованих на 3D-принтері пористих імплантатів із PLA для армування фрагмента головки плечової кістки за умов стабілізації пластиною з кутовою стабільністю PHILOS і блокованими гвинтами.

На клінічному матеріалі 102 пацієнтів із три- та чотирифрагментарними переломами проксимального відділу плечової кістки (ПВПК), базуючись на виборі показників, від яких можуть залежати результати лікування, а саме: вік, стать, типу перелому за класифікацією АО/ОТА, анатомічна сторона ушкодження, кортикальний індекс (КІ), термін від моменту травми до операції, тип та відсоток післяопераційних ускладнень, спосіб і вид металоконструкцій, використання конструктивних елементів, отриманих за допомогою адитивних технологій розроблений диференційований підхід до хірургічного лікування пацієнтів з переломами ПВПК. Проведено порівняльний аналіз анатоμο-функціональних результатів хірургічного лікування відібраних пацієнтів у трьох групах: I — виконано відкриту репозицію та накістковий остеосинтез стандартною пластиною PHILOS; II — виконано відкриту репозицію та накістковий остеосинтез пластиною PHILOS із клінічною апробацією розробленими 3D імплантатами із PLA; III — виконано первинну реверсивну тотальну артропластику з використанням комерційного ендопротеза та вдосконаленого ендопротеза з розробленими 3D імплантатами із титанового порошку та DLC-покриттям гленоїдальної головки у 8 пацієнтів. Автором отримано позитивні результати клінічної апробації пористих 3D-імплантатів із PLA в разі проведення ORIF і реверсивного модульного ендопротеза плечового суглоба з конструктивними елементами із пористого титану, виготовленого за допомогою адитивних технологій, що дає змогу отримати позитивні найближчі результати з мінімальною кількістю ускладнень.

Важливо підкреслити, що в даній дисертаційній роботі використано критерії, які є об'єктивними, вони мають необхідний статистично доведений ступінь доказовості. Аналіз результатів проводився за допомогою сучасних методик статистичної обробки, які дозволили об'єктивно оцінити отримані результати. Висновки роботи повністю відповідають поставленим завданням.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях

За матеріалами дисертації опубліковано 43 друковані праці, серед яких – 26 статей, із них 22 публікацій у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 4 в іноземних журналах, і 14 тезів у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. Отримано 3 патенти України на корисну модель. Дані про публікації наведені у кінці кожного розділу дисертації.

8. Питання, пропозиції та зауваження

Принципові зауваження та заперечення, які здатні вплинути на наукову та практичну цінність дисертаційної роботи, відсутні. Мають місце недоліки дидактичного та технічного характеру, що ніяким чином не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

У порядку дискусії було б бажано отримати відповідь на такі запитання:

1. Згідно представленого автором диференційованого підходу до вибору способів хірургічного лікування пацієнтів з переломами проксимального відділу плечової кістки пропонується застосування остеосинтезу чи первинного реверсивного тотального ендопротезування. Чи можливо застосування геміартропластики у хворих похилого та старечого віку?
2. В яких випадках, на думку автора, є покази до виконання кісткової пластики та застосування конструкцій армуючих 3D пористих імплантатів?
3. Автором розроблено технології хірургічного лікування пацієнтів з переломами проксимального кінця плечової кістки. Яке місце займають і

які особливості застосування малоінвазивних технологій лікування із проведенням інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу у пацієнтів похилого віку із остеопорозом?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Розроблені автором 3D пористі імпланти з полілактиду, реверсивний ендопротез плечового суглобу з вдосконаленими парами тертя з використанням алмазоподібних вуглеводних плівок, а також диференційований підхід до вибору способів хірургічного лікування пацієнтів з переломами проксимального відділу плечової кістки мають бути втілені в сучасну практику травматології та ортопедії шляхом розробки стандартів і протоколів надання травматологічної допомоги. Запропоновані автором методи мають знайти застосування в медичних закладах України та в навчальному процесі для студентів та лікарів.

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація МАКАРОВА Василя Борисовича «Хірургічне лікування переломів проксимального відділу плечової кістки (експериментально-клінічне дослідження)», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеною, самостійно виконаною науково-дослідною роботою, у якій на основі проведених досліджень на високому науковому та методологічному рівні з високим ступенем вірогідності містить наукові положення та нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують наукову проблему сучасної ортопедії та травматології – покращання результатів лікування пацієнтів з переломами проксимального відділу плечової кістки, що супроводжуються остеопорозом і дефектами кісткової тканини.

Тема дисертації є актуальною, а науковий напрям досліджень – оригінальним. Автор застосував сучасні методи наукового дослідження, які є адекватними та достатніми для вирішенню поставлених у роботі задач.

Проведено достатній об'єм експериментальних та лабораторних досліджень, які дозволили отримати нові, науково обґрунтовані результати для подальшого клінічного впровадження армуючих імплантатів з полімолочної кислоти, партертя з алмазоподібними вуглецевими плівками, а також вдосконаленого реверсивного ендопротезу плечового суглоба з елементами з пористого 3D друківаного титану.

Аналіз матеріалу дисертації, опублікованих робіт дозволяє зробити висновок, що рецензована робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає вимогам пунктів 7 і 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17.11.2021 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри травматології та ортопедії
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
заслужений діяч науки і техніки України,
лауреат Національної премії України
імені Бориса Патона,
доктор медичних наук, професор

Олександр БУР'ЯНОВ



*Надійшов до
ради 08.01.2024р.*