

В І Д Г У К

офіційного опонента на дисертаційну роботу Меклеш Юрія Юрійовича «ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ БАГАТОУЛАМКОВИХ ПЕРЕЛОМІВ ДОВГИХ КІСТОК НИЖНІХ КІНЦІВОК ІЗ ДОДАТКОВИМ ВИКОРИСТАННЯМ β -ТРИКАЛЬЦІЙФОСФАТУ(клініко-експериментальне дослідження)» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

1. Актуальність теми виконаної роботи.

Наукова задача, яку вирішує дисертаційна робота є надзвичайно актуальною. Це пов'язано з метою покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із багатоуламковими переломами довгих кісток з імплантацією в дефект β -трикальційфосфатної кераміки (Біомін ТГг-2).

Прагнення дисертанта до покращення результатів лікування, важливість прогностичних даних стосовно очікуваних результатів лікування, спроби вирішити проблему, яка поєднує як медичну так і соціальну складову, дослідження здобувача є безумовно актуальним, обґрунтованим та доречним.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії наук України відповідно до договору про наукову співпрацю між Державним вищим навчальним закладом «Ужгородський національний університет" МОН України та «Державною установою Інститутом патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України», який передбачив спільне виконання науково-дослідної роботи («Розробити методики біорекострукції дефектів довгих кісток та суглобів при хірургічному лікуванні хворих з кістковими пухлинами», шифр теми ЦФ.2018.4.НАМНУ, держреєстрація № 0118U003215.

2. Новизна і ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації.

Результати проведених досліджень слід визнати такими, що містять наукову новизну. Уперше в експерименті вивчено регенерацію стегнової кістки щурів в умовах імплантації β -трикальційфосфату (Біомін ТГг-2) у діафізарній

та метафізарні дефекти. Доведено біосумісні та високі остеокондуктивні якості матеріалу, про що свідчить розташування клітин та формування кісткової тканини на поверхні гранул. Біорезорбція гранул відбувалася за рахунок дії клітин макрофагального диферону, танинної рідини та проростання поміж ними фіброретикулярної тканини остеогенного характеру. На кінцевий термін дослідження (56-та доба) площа гранул в ділянці дефекту біла більшою за 60 % його території, що відображує низьку біорезорбційну активність дослідженого біоматеріалу та дає змогу його використання для заповнення великих дефектів кістки.

Уперше на підставі аналізу максимальних величин еквівалентних напружень на розроблених математичних моделях з використанням методу скінченних елементів доведено ефективність використання β -трикальційфосфату Біомін ТГГ-2 для заміщення дефектів кістки з метою відновлення її цілісності.

На підставі проспективного дослідження в клінічних групах пацієнтів з багатоуламковими переломами кісток кінцівок доведено, що використання в хірургічному лікуванні β -трикальційфосфату Біомін ТГГ-2 для пластики дефектів кісток у комбінації з остеосинтезом дає змогу отримати в 1,12 раза більше добрих результатів порівняно з остеосинтезом без заміщення дефектів.

Всі наукові положення обґрунтовані достатнім масивом обстежень та методологічно правильно побудованим підходом до їх статистичного аналізу.

3. Практичне значення одержаних результатів. В експерименті in-vivo та за допомогою математичного моделювання з використанням методу скінченних елементів обґрунтовано доцільність використання для пластики дефектів кісток остеопластичного матеріалу β -трикальційфосфат Біомін ТГГ-2. Проведена клінічна апробація підтвердила ефективність використання досліджуваного матеріалу для заміщення дефектів кісток у комбінації з остеосинтезом у хірургічному лікуванні пацієнтів із багато уламковими переломами кісток кінцівок.

Доведені остеоіндуктивні й остеокондуктивні якості матеріалу дозволять розширити показання до малоінвазивного використання β -трикальційфосфат Біомін ТГг-2 у хворих похилого віку з супутніми захворюваннями на етапах контролю з прогнозуючими ризиками порушення регенеративного остеогенезу в разі багатоуламкових переломів довгих кісток кінцівок.

Результати дослідження впровадження впроваджені в клінічну практику Київської міської лікарні № 3, Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1, Комунального некомерційного підприємства «Рахівська районна лікарня» Рахівської районної ради, Комунального некомерційного підприємства «Хустська центральна районна лікарня імені Віцинського Остапа Петровича» Хустської районної ради Закарпатської області, Комунального некомерційного підприємства «Іршавська районна лікарня» Іршавської районної ради Закарпатської області, Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна травматологічна лікарня» (м. Лиман).

4. Оцінка структури дисертації та стилю викладення.

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим для клінічних робіт планом. Дисертаційна робота представлена на 196 сторінках та складається зі вступу, розділу «Матеріал та методи», 4 розділів результатів дослідження, висновків та з 210 використаних джерел (135 – кирилицею, 75– латиницею), додатків. Робота містить 15 таблиць та 74 рисунка.

Робота оформлена охайно, дотримані вимоги. Поля рівні, відступи дотримані. Нумерація малюнків та таблиць співпадає із текстом роботи. Підписи малюнків та таблиць наведені чітко.

За останні десятиріччя значно збільшилася кількість багатоуламкових переломів довгих кісток і продовжує зростати у зв'язку із збільшення середньої тривалості життя населення й, відповідно, чисельності людей похилого віку в структурі травматизму.

На сьогодні підходи до лікування багатоуламкових переломів довгих кісток є неоднозначні через високий рівень інвалідності, затрати на лікування тощо. Особливо це відмічається у хворих похилого віку, тому проводяться пошуки вдосконалення й оптимізації варіантів лікування.

Перспективним напрямком у лікуванні дефектів кісток є спосіб використання для їхнього заміщення матеріалів на основі β -трикальційфосфатної кераміки.

В експериментальній частині роботи дисертантом проведено дослідження на 48 лабораторних щурах-самцях 6-місячного віку. Тваринам відтворювали метафізарні та діафізарні дефекти в ділянках стегнової кістки з наступним заповненням керамічним біоматеріалом — β -кальційфосфатною керамікою Біомін ТТг-2. Це двофазний фосфат кальцію зі складом гідроксилапатиту та β -трикальційфосфату. Цей синтетичний кістковий імплантат є аналогом кісткового мінералу. Особливістю біоматеріалу є голчаста структура гранул, розмір яких від 0,8 до 1,0 мм.

Експериментальні дослідження були проведені у двох серіях експерименту (по 24 щури в кожній):

1-ша – відтворення дефекту в діафізі стегнової кістки та заповнення його керамічним біоматеріалом;

2-га – відтворення дефекту в метафізі дистального відділу стегнової кістки та заповнення його керамічним біоматеріалом.

Тваринам контрольної та дослідної груп відтворювали дефекти стоматологічним бором діаметром 3 мм. Для дослідження регенерації кістки, що відбулася в дефекті, щурів дослідної групи виводили з експерименту на 7, 14, 28 та 56-ту добу шляхом передозування наркотичного препарату.

Для гістологічного дослідження використовували метафізарну та діафізарну частини стегнової кістки тварин з імплантованим біоматеріалом.

В групах щурів визначали відносну площу новоствореної кісткової та фіброретикулярної тканин, площу гранул керамічного біоматеріалу, що залишився в дефектах на кінцевий термін дослідження – 56-та доба.

Поляризаційне дослідження було проведено за постановою реакції з пікросіріусом червоним колагену I типу, що є основою органічного матриксу кісткової тканини та колагену III типу, який бере участь в організації I типу колагену, а також його присутність на значних площах кістки свідчить про незрілу кісткову тканину.

У результаті проведеного експериментального дослідження встановлено, що новий керамічний біоматеріал β -кальційфосфатної кераміки Біомін ТГг-2 – має біосумісні та високі остеокондуктивні якості, про що свідчить розташування клітин на поверхні гранул та формування кісткової тканини в ділянках дефектів. Біоматеріал не викликає хронічної запальної реакції. На всі терміни дослідження керамічний біоматеріал у вигляді гранул виявляється в дефектах кістки. Частково резорбція біоматеріалу відбувається за рахунок макрофагів та клітин на чужорідне тіло, які часто визначають як остеокласти, бо вони мають спільний характер формування, а саме, утворюються з макрофагів й, як у разі резорбції кістки, їх визначають на поверхні синтетичного біоматеріалу. Безумовно, в резорбції гранул певну роль відіграє й біологічна рідина. Особливістю реакції кістки на керамічний імплантат, як і після травми, є послідовність формування тканин: фіброретикулярної та кісткової з подальшим підвищенням її зрілості. Оскільки дослідження проведено з 7-ї доби, грануляційну тканину не досліджували. Відомо, що «критичні» дефекти, у щурів (3 мм і більше), заповнюються фіброзною тканиною з поодинокими кістковими трабекулами в крайових відділах, що призводить до низьких міцнісних якостей кістки. У проведеному дослідженні на 7, 14, 28 та 56-ту добу визначено особливості формування тканин навколо гранул кераміки: фіброретикулярної – з високою густиною фібробластів і наявністю макрофагів, останні були розташовані поблизу керамічного матеріалу. На деяких ділянках визначено фіброретикулярну тканину остеобластичного характеру, на основі якої формувалася кісткова тканина безпосередньо на гранулах дослідженого біоматеріалу. Проте перебудова гранул проходила й за рахунок вrostання фіброретикулярної тканини в їхні

крайові відділи. Формування кісткової тканини в регенераті проміж гранулами кераміки сприяє міцності кістки. За наявності гранул у ділянках дефекту, які займали понад 60 % його площі, можна заключити, що досліджений біоматеріал має низьку біорезорбційну активність, що дає змогу його використання для заповнення великих дефектів кістки.

Враховуючи позитивні якості β -кальційфосфатної кераміки Біомін ТГГ-2, аналогічну динаміку регенерації метафізарних і діафізарних дефектів, біосумісність та остеокондуктивність, відсутність запальної реакції в ділянках імплантації, цей біоматеріал може бути використано в ортопедії та травматології.

У другій частині роботи за допомогою математичного моделювання методом скінченних елементів дисертант дослідив напружено-деформований стан та оцінено максимально допустиме навантаження на елементи нижньої кінцівки. Дослідження складалося з двох етапів досліджень. На першому розглянуто п'ять різних розрахункових схем: перша – інтактна (без патологічних змін і захворювань із вихідними властивостями матеріалів відповідних частин досліджуваної конструкції), друга і четверта – моделі з моделюванням різних характерів осколкового руйнування діафізарної частини кістки, третя і п'ята – модель, які описують хірургічне лікування зі застосуванням фіксувальних систем. Для проведення другого етапу інтактну модель перебудували: була виділена ділянка з ушкодженими кістковими тканинами в діафізарній частині кістки, яка має циліндричну форму. У дослідженні розглянуто моделі з різними діаметрами циліндричної області.

Встановлено, що за умов моделювання дефектів у стегновій кістці людини відбувається перерозподіл напружень, оскільки за деяких видів дефектів відбувається зміна фізико-механічних властивостей тканин стегнової кістки (спостерігається зменшення міцності тканин). При розподілі навантаження найбільш навантаженими ділянками виявляються здорові ділянки кістки, при цьому відбувається зменшення напружень на ділянці кістки з дефектними тканинами. Крім перерозподілу напружень на здорові ділянки кістки, спостерігали

збільшення податливості всій стегнової кістки за умов деяких видів дефектів для моделей першого етапу досліджень. У процесі розгляду напружень і переміщень, отриманих на другому етапі досліджень, визначено, що заміщення дефектів кістки пористим гідроксилапатитом не призводить до суттєвих змін у напружено-деформованому стані утвореної біомеханічної системи, при цьому найбільші значення отриманих напружень відповідають елементам з пористого гідроксилапатиту. Аналіз отриманих максимальних величин еквівалентних напружень для елементів стегнової кістки показав, що вони не перевищують меж міцності, які становлять для коркової кістки 160 МПа, для губчастої – 16-22 МПа. Проте максимальні еквівалентні напруження для губчастих тканин 3-ї розрахункової схеми рівні 42 МПа і відповідають ділянці, зоповненій керамічним матеріалом, при цьому межа міцності його становить понад 50 МПа. Таким чином, на підставі проведеного математичного моделювання можна стверджувати, що використання пористого гідроксилапатиту для заміщення дефектів кістки є ефективним способом відновлення її цілісності.

Матеріалом для клінічного дослідження послужили 67 пацієнтів із багатоуламковими переломами довгих кісток нижніх кінцівок, яким проведено хірургічне лікування зі встановленням фіксувальних пристроїв та імплантацією в дефект кістки гранул Біомін ТГГ-2. Контрольну групу склали 20 хворих, в лікуванні яких застосовано стандартні методики фіксації відломків кістки без пластики дефектів керамічним біоматеріалом.

У результаті лікування хворих основної групи з використанням Біомін ТГГ-2 нам вдалося досягти 95,5 % добрих результатів; 2,98 % – задовільних, 1,49 % – незадовільних. У хворих контрольної групи отримано 85,0 % добрих результатів, що значуще менше в 1,12 раза порівняно з основною групою, задовільних результатів отримано 10,0 %, незадовільних – 5,0 %.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження, сформульовані чітко.

Викладення матеріалу послідовне, згідно плану, що забезпечує легке сприйняття.

5. Рекомендації щодо використання результатів і висновків дисертації.

Матеріали дисертації докладено та обговорено на науково-практичних конференціях за участю міжнародних спеціалістів: «Актуальні проблеми ортопедії та травматології» (Чернігів, 2017); «Trikalcium-fosfat hidroxiapatit kompozit anyag controtlo tujdosagainak riserleti tanulmanyozasa» (PECZ, Угорщина, 2017); «Прикладні аспекти морфології» (Вінниця, 2017); присвяченій 110-й річниці заснування ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (Харків, 2017); «Ушкодження: соціальні, морфологічні та клінічні аспекти» (Вінниця, 2017); 1-ій міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (Ужгород, 2019); науково-практичній конференції «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я» (Київ, 2019).

6. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації дисертації опубліковано 7 наукових робіт, із них 6 статей у наукових фахових виданнях, 1 патент України, 1 наукова робота, у журналі *Scientific Journal, ScienceRise:Medical Science 1*. Опубліковані за матеріалами дисертації роботи у достатній мірі відображають її зміст, дозволяють відтворити основні здобутки, предметно обговорювати запропоновані положення.

Автореферат повністю відповідає змістові дисертації.

У тексті зустрічаються окремі стилістичні помилки, невдалі звороти, які суттєво на впливають на зміст роботи.

Всі наведені зауваження не зменшують наукового значення та практичної цінності роботи.

Принципових зауважень по роботі немає. Під час знайомства з дисертаційною роботою виникло ряд запитань до автора.

1. Яка особливість підшивання надкисниці в операційній рані.
2. Чи має відношення стабілізація перелому з дефектом кісткової тканини (конструкціями та β -кальційфосфату та його особливість).

3. Скажіть, будь ласка на Вашу думку, чи можливий керований остеосинтез β -кальційфосфатом на етапах лікування.

4. Чи враховані у вашому хірургічному лікуванні дані математичного моделювання та в профілактиці ускладнень і реабілітації хворих.

7. Висновок.

Дисертаційна робота Меклеш Юрія Юрійовича «ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ БАГАТОУЛАМКОВИХ ПЕРЕЛОМІВ ДОВГИХ КІСТОК НИЖНІХ КІНЦІВОК ІЗ ДОДАТКОВИМ ВИКОРИСТАННЯМ β -ТРИКАЛЬЦІЙФОСФАТУ (клініко-експериментальне дослідження)» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові, науково обґрунтовані і практично значимі результати, що дозволили вирішити важливу задачу – покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із багатоуламковими переломами довгих кісток з імплантацією в дефект β -трикальційфосфатної кераміки (Біомін ТГГ-2). Дослідження проведені на достатньому за обсягом клінічному матеріалі, з використанням сучасних, інформативних методів, які дали можливість отримати вірогідні, репрезентативні результати. За своєю актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю дисертаційна робота повністю відповідає нормативним вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника" (№567 від 24 липня 2013), а автор заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри травматології, ортопедії
та ВПХ Донецького національного медичного
університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор

Ф.В.Климовицький



*Надійшов до
ради 21.08.2018 р.*