

## **В І Д Г У К**

на дисертаційну роботу Палкіна Олександра Вікторовича "Оцінка кісткового блоку після поперекового задньо-бокового міжпоперечного спондилодезу з використанням кістково пластичних матеріалів (експериментально-клінічне дослідження)" на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

### **Актуальність теми дисертації**

Наукова задача, яку вирішує дисертаційна робота є надзвичайно актуальною, особливо на теперішній час. Останні роки характеризуються постійним зростанням хірургічної активності для лікування хворих на поперековий остеохондроз. Зокрема, у США частота виконання поперекового спондилодезу збільшилася на 62,3 % (або 32,1 % на 100 тис. дорослого населення), із 122 679 випадків (60,4 на 100 тис.) у 2004 році до 199 140 (79,8 на 100 тис. людей) у 2015 році. Однією з найчастіше виконуваних операцій у цього контингенту хворих є задньо-боковий інструментальний спондилодез з використанням кісткових трансплантатів або їхніх замінників. Незважаючи на розроблення нових способів хірургічного лікування хворих на поперековий остеохондроз, засобів фіксації та вдосконалення оперативної техніки, істотного підвищення частоти кісткового зрощення в зоні спондилодезу не відзначено. Частота утворення кісткового блоку в середньому становила 88 % у 1980-х роках і 85 % – у 1990-х; при цьому в разі використання кісткових автотрансплантатів – у середньому у 87 %, алотрансплантатів – у 86 % виконаних операцій спондилодезу. За період із 2000 по 2015 роки результати порівнянних хірургічних втручань суттєво не змінилися. Це спонукає дослідників до пошуку нових форм і поєднань кістковопластичних матеріалів. Все це підтверджує актуальність обраної автором теми та необхідність подальшого детального вивчення даної проблеми.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Державного закладу "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України"

("Дослідити ефективність і розробити критерії лікування травматичних та вогнепальних ушкоджень грудного та поперекового відділів хребта і їх наслідків", шифр теми ЦФ.2015.1.НАМНУ, держреєстрація № 0115U003023. Автор проаналізував тенденції розвитку цього напрямку експериментальної ортопедії, провів рентгенологічні (у тому числі рентгенометричні) та статистичні дослідження, брав участь у розробленні нового способу реконструктивно-відновлювального лікування вибухових переломів хребців і композиту для його здійснення).

### **Оцінка наукових положень, висновків, їх достовірності та новизни**

Дисертаційна робота побудована за класичною формою та складається із вступу, розділів власних досліджень, висновків, списку наукової літератури та додатків. Наукова робота базується на результатах клінічного, комп'ютерного-томографічного, експериментального, гістологічного, біохімічного.

Матеріалом клінічного дослідження стали протоколи клініко-рентгенологічного обстеження 8 хворих на остеохондроз, спондилоартроз поперекового відділу хребта. У 3 пацієнтів діагностовано грижу  $L_{IV}-L_V$  міжхребцевого диска з нестабільністю  $L_{IV}-L_V$  сегмента (рис. 2.3). У 5 хворих поєднання грижі міжхребцевого диска з нестабільністю сегмента виявлено на рівні  $L_V-S_I$ .

Усі пацієнти були чоловіками віком 23–46 років, у середньому —  $(32,8 \pm 3,6)$ . Лікування отримали в клініці вертебрології Державного закладу "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України"

Критерії включення в дослідження: остеохондроз поперекового відділу хребта без стенозу хребтового каналу.

Критерії виключення з дослідження: переломи хребта й операції на хребті в анамнезі, наявність спондилолітезу.

В першому розділі за результатами аналітичного огляду літератури, частота застосування операцій спондилодезу в пацієнтів із дегенеративними захворюваннями поперекового відділу хребта неухильно зростає. Утворення

кісткового зрощення в скомпрометованому хребтовому руховому сегменті дозволяє суттєво знизити інтенсивність больового синдрому та пов'язаний з поперековим болем рівень дисабілітації, створити умови для самообслуговування, підвищити якість життя.

Однією з невирішених проблем поперекового спондилодезу є розвиток псевдоартрозу, який спостерігають у 5–35 % хворих після хірургічного лікування. Для зниження частоти кісткового незрощення на рівні оперованих хребтових рухових сегментів для їхньої внутрішньої фіксації вдосконалено наявні та розроблено нові модифікації конструкцій. Проте біомеханічне посилення зони формування кісткового регенерату не призвело до суттєвого зменшення частоти кісткового незрощення в зоні спондилодезу. Наслідком цього стала інтенсифікація досліджень у галузі регенеративної медицини для "біологічного посилення" спондилодезу.

На сьогодні найчастіше застосовуваними в разі спондилодезу остеопластичними матеріалами залишаються кісткові авто- і алотрансплантати. Проте жоден із цих варіантів кісткової пластики не дозволяє досягти успішного спондилодезу в усіх клінічних спостереженнях. Частота утворення кісткового блоку на рівні оперованих сегментів у разі використання авто- або алокістки ідентична — 87% і 86% відповідно. Отже, підвищення остеогенного потенціалу кісткових авто- або алотрансплантатів і, таким чином, покращення результатів операцій спондилодезу можливо шляхом застосування кісткових замінників. В якості останніх сьогодні використовують різні види кераміки, демінералізований кістковий матрикс, рекомбінантні кісткові морфогенетичні білки, концентрати тромбоцитів. Ідеальним біоматеріалом для тканинної інженерної терапії є аутологічний збагачений тромбоцитами фібрин, який відповідає всім ідеальним характеристикам пластичного матеріалу: має високий остеоіндуктивний і ангиогенний потенціал, біологічно безпечний, оскільки має повну біосумісність і не призводить до трансмісії захворювань, сприяє консолідації фрагментів кісткових трансплантатів.

PRF широко і з успіхом застосовують в стоматології, щелепно-лицевій і пластичній хірургії. Є поодинокі клінічні спостереження успішного використання PRF в поєднанні з аспірованим кістковим мозком і місцевими автотрансплантатами в разі виконання задньобочкового спондилодезу. Проте остеогенний потенціал PRF за умов ізольованого застосування, а також комбінації PRF з кістковопластичними матеріалами під час проведення поперекового інструментального задньо-бчкового спондилодезу не вивчений ані в експериментальних, ані в клінічних умовах.

У **другому** розділі автором описано методи, за допомогою яких було проведено обстеження хворих.

Була розроблена методика експериментального моделювання поперекового моносегментарного двостороннього міжпоперечного спондилодезу і дрібних лабораторних тварин (кролів), яка забезпечує відтворення реальних умов формування кісткового зрощення між поперечними відростками хребців за рахунок прямого контакту трансплантованого біологічного матеріалу з оголеним періостом поперекового відростка, відсутності механічних навантажень у зоні спондилодезу, мінімальній травматизації м'яких тканин і елементів хребтового рухового сегмента під час виконання хірургічного втручання.

У **третьому** розділі автором розроблено дизайн експерименту з моделювання поперекового моносегментарного міжпоперечного спондилодезу на кролях на основі метааналізу 25 релевантних джерел літератури. За результатами метааналізу встановлена відсутність значного впливу віку, статі, ваги піддослідних тварин, а також рівня оперованих поперекових хребтових рухових сегментів на результати спондилодезу.

У результаті якісного оцінювання оглядових поперекових спондилограм у стандартних проекціях встановлено, що рентгенографічні ознаки сформованого кісткового блоку найчастіше виявили у групах кролів, де застосовано поєднання аутологічного PRF з місцевими автотрансплантатами (група 3) та ліофілізованою алокісткою (група 5) — 85,7 % спостережень.

Співставлення результатів рентгенологічних і гістологічних (у тому числі морфометричних) досліджень встановлено виражені остеогенні властивості притаманні кістково-пластичному матеріалу у вигляді місцевих автотрансплантатів в комбінації з PRF. У тварин із цієї групи найбільш часто реєструвався сформований спондилодез (85,7 %), у зоні якого виявлено достовірно ( $p < 0,001$ ) менший регенерат, утворений зрілою кістковою тканиною.

У **четвертому** розділі, автором проведено клінічну апробацію застосування аутологічного фібрину, збагаченого тромбоцитами, в поєднанні з кістковими місцевими автотрансплантатами (4 спостереження) та з кістковими ліофілізованими алотрансплантатами (4 випадки) під час поперекового інструментального моносементарного задньобоківого спондилодезу у хворих на остеохондроз хребта.

Результати клінічного та рентгенологічного обстеження хворих у динаміці до хірургічного лікування та через 3, 6, 12 місяців після операції виявили кісткове зрощення в зоні спондилодезу через 6 міс. після операції та статистично вірогідне зменшення інтенсивності місцевого ( $p < 0,01$ ) і відображеного ( $p < 0,01$ ) болю за ВАШ, зниження індексу дисабілітації ODI ( $p < 0,05$ ). Такі клінічні і рентгенологічні показники свідчать про успішність формування спондилодезу.

Результати досліджень біохімічних маркерів мінерального обміну й обміну сполучної тканин виявили підвищення вмісту всіх досліджених показників після хірургічного втручання порівняно з передопераційними величинами, що свідчить про активацію процесів метаболізму, у тому числі ранніх стадій процесу репаративної регенерації кістки.

**Висновки** логічно зроблені згідно результатів проведеного дослідження. Викладення матеріалу послідовне, згідно плану, що забезпечує легкість сприйняття.

**Наукову новизну** підтверджено 2 патентами України та публікаціями у провідних виданнях. Уперше в експерименті *in vivo* доведено формування

кісткового блоку в 64,3 % спостережень після експериментального поперекового моноsegmentарного міжпоперечного спондилодезу з використанням кісткових ало- та місцевих автотрансплантатів ізольовано та в поєднанні з аутологічним збагаченим тромбоцитами фібрином.

Уперше встановлено підвищення репаративного потенціалу остеопластичного матеріалу (авто- і алокістки) в зоні спондилодезу за умов поєднання з аутологічним фібрином, збагаченим тромбоцитами.

Уперше досліджено динаміку маркерів мінерального обміну та метаболізму сполучної тканини в сироватці крові кролів до і після поперекового міжпоперечного спондилодезу з використанням різних кістковопластичних матеріалів і встановлено значуще збільшення концентрації глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів і  $\beta$ -ліпопротеїнів, що відображує активне формування органічного матриксу кісткової тканини в зоні спондилодезу.

Уперше визначено співставлення результатів рентгенологічних (у тому числі рентгенометричних), гістологічних і біохімічних досліджень у кролів під час утворення кісткового регенерату в зоні спондилодезу.

**Практичне значення.** Експериментально обґрунтовано доцільність застосування під час виконання міжпоперечного спондилодезу остеопластичного матеріалу, який поєднує ало- або місцеві автотрансплантати з аутологічним фібрином, збагаченим тромбоцитами, що сприяє формуванню у зоні зрощення зрілої кісткової тканини. Проведена клінічна апробація підтвердила остеогенні властивості зазначеного біоматеріалу.

Використання комплексної оцінки результатів експериментального міжпоперечного спондилодезу на кролях (обзорна рентгенографія з тест-об'єктом для стандартизації оптичної щільності хребтових структур, морфологічні дані стану регенерату та біохімічні дослідження вмісту показників мінерального обміну і обміну сполучної тканини в сироватці крові кролів) в експерименті дозволяє охарактеризувати якість, кількість, зрілість новоутвореної кісткової тканини.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в наукову та клінічну роботу Державної установи "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка НАМН України", у науковий процес кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Результати досліджень повідомлені на XVII з'їзді ортопедів-травматологів України (Київ, 2016); I та II Всеукраїнських симпозіумах з міжнародною участю з біомеханіки (Дніпро, 2015, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні дослідження в ортопедії та травматології", (треті та четверті наукові читання, присвячені пам'яті академіка О.О. Коржа) (Харків, 2016, 2018).

### **Структура та обсяг дисертації**

Робота містить вступ, аналітичний огляд літератури, розділ «Матеріал і методи», два розділи власних досліджень, висновки, список використаної літератури з 262 джерела (240 латиницею та 22 – кирилицею), додатки. Робота викладена на 177 сторінках машинописного тексту, містить 10 таблиць, 16 рисунків.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автор вивчив стан наукової проблеми, провів інформаційно-патентний пошук з аналізом тенденцій розвитку досліджуваного напрямку експериментальної ортопедії. Ним особисто визначено методи дослідження, розроблено дизайн експериментальної моделі поперекового міжпоперечного спондилодезу на кролях, самостійно виконано операції на піддослідних тваринах. Усі рентгенологічні (у тому числі рентгенометричні) та статистичні дослідження автор виконав особисто.

Наукові дослідження виконані в Державній установі "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України": морфологічні з визначення перебігу процесів регенерації в зоні спондилодезу в кролів за умов використання різного кістковопластичного матеріалу — на базі лабораторії морфології сполучної тканини за консультативної допомоги завідучої к.б.н.

Ашукіної Н. О., наукового співробітника Данищук З. М.; біохімічні з вивчення маркерів кісткового метаболізму й обміну сполучної тканини після операції спондилодезу — на базі відділу лабораторної діагностики та імунології за консультативної допомоги старшого наукового співробітника д.вет.н. Морозенка Д. В. Автор самостійно проаналізував і інтерпретував отримані результати і сформулював висновки дисертації.

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

1. Чи лікували Ви хворих з енервацією дуговідросткових суглобів?

2. В розділі 4 наводиться серія спондилограм, які вдало ілюструють 2 клінічних спостереження хірургічного лікування остеохондрозу поперекового відділу хребта застосуванням інструментального кістково-пластичного задньобочкового спондилодезу ( рис. 4.2, с.121; рис. 4.3, с.122). Проте доцільно було б навести опис цих клінічних випадків, як це зазвичай прийнято в науковій літературі?

3. Чи спостерігалася міграція частин PRF при виконанні між поперекового спондилодезу в групах експериментальних тварин та у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта? Як співвідносяться ваші результати з літературними даними?

4. Які чинники, за даними дисертаційного дослідження, впливали на результат інструментального кістково-пластичного задньобочкового спондилодезу у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта?

5. Який метод променевої діагностики формування кісткового зрощення на рівні спондилодезу, за даними дисертаційної роботи, Ви вважаєте найбільш доцільним?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Палкіна Олександра Вікторовича "Оцінка кісткового блоку після поперекового задньобочкового міжпоперекового спондилодезу з використанням кістково-пластичних матеріалів (експериментально-клінічне дослідження)" на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук



є завершеним, самостійно виконаним на сучасному науковому рівні дослідженням, сукупність наукових та практичних результатів якого вирішує завдання хірургічного лікування хворих з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями поперекового відділу хребта. Результати проведеного дослідження повністю вирішують поставлені задачі. Мета досягнута.

Вище викладене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота за актуальністю, методичним рівнем і обсягом досліджень, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів, обґрунтуванням висновків повністю відповідає встановленим вимогам п. 11 "Порядку присудження ...".

#### Офіційний опонент

Завідувач кафедри загальної хірургії  
з курсами травматології, оперативної хірургії  
та судової медицини медичного факультету  
Державного вищого навчального закладу  
"Ужгородський національний університет"  
МОН України, доктор медичних наук, професор

  
В.М.Шимон



*Надійшов до  
ради 12.02.2012р.*