

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу к.мед.н. Побела Євгена Анатолійовича «Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих після переломів довгих кісток: профілактика та лікування (експериментально-клінічне дослідження)» представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – «травматологія та ортопедія»

Актуальність теми. Проблема підвищення ефективності профілактики та лікування хворих після перелому довгих кісток на підставі визначення механізмів порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини має велике медико – соціальне значення, яке обумовлено низкою факторів.

У структурі первинної інвалідності наслідки травм опорно-рухової системи досягають в середньому від 30 до 44 %. І якщо до 50 років у великому відсотку випадків лідирують представники чоловічої статі, то після 50 років, різко зростає кількість переломів у жінок. При цьому, більш ніж 90% переломів виникають після падінь з висоти, що не перевищує зріст людини.

Однією з причин можуть бути остеопоротичні зміни кісткової тканини внаслідок фізіологічної втрати жінками естрогену, який чинить анаболічну дію на кісткову тканину.

Вищесказані факти безпосередньо вказують на актуальність теми, що вивчається дисертантом, а саме.

Вищевикладене обумовлює актуальність обраної автором теми дисертаційної роботи, доцільність та перспективність досліджень зв'язку переломів кінцівок з мінеральною щільністю кісткової тканини та визначення найбільш ефективної тактики лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами.

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенко Національної академії медичних наук України» відповідно до

договору про наукову співпрацю між Державним закладом «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» та Державною установою «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенко Національної академії медичних наук України», який передбачав спільне виконання науково-дослідної роботи («Вивчити механізми розвитку остеопенічних та остеопоротичних порушень скелета в умовах травматичного ушкодження довгих кісток», шифр ЦФ. 2011.1 АМНУ, держреєстрація № 0111U000068. У межах теми автор проаналізував мінеральну щільність кісткової тканини в досліджуваних групах, виконав ретроспективний аналіз результатів лікування постраждалих з переломами довгих кісток кінцівок, проаналізував результати експериментальних досліджень щодо впливу перелому на стан кісткової тканини травмованої кінцівки, брав участь у лікуванні пацієнтів).

Оцінка обґрунтованості наукових положень дисертації, їх достовірності та новизни.

Дисертаційна робота виконана на високому методологічному рівні, автором проаналізовано за різними критеріями достатній фактичний матеріал, який складають більше 1500 хворих. Основні наукові положення закономірно випливають із змісту дисертації, переконливо обґрунтовані та базуються на вірогідних результатах проведених автором досліджень. Достовірність дослідження забезпечена використанням сучасних, адекватних меті та завданням роботи методів: загально-клінічних та рентгенологічних методи обстеження пацієнтів з травматичним ушкодженням довгих кісток, в тому числі рентгенівська абсорбціометрія для визначення МЩКТ у різних ділянках скелета, алгоритмізованої системи FRAX для оцінювання абсолютного ризику перелому. Також дисертантом застосовувались експериментальні методи – моделювання травматичного ушкодження діафіза стегнової кістки, морфологічні – для оцінювання регенерації та стану кістки у вище та нижче розташованих від перелому ділянок; біохімічні – для оцінювання маркерів кісткового метаболізму та стану організму; метод культури клітин для

оцінювання остеогенного потенціалу сироватки крові пацієнтів з травматичним ушкодженням. Отримані результати були подані ретельній статистичній обробці.

Висновки та практичні рекомендації підтверджені їх клінічною апробацією та впровадженням у роботу закладів охорони здоров'я.

Наукова новизна дослідження.

Дисертація має переконливо обґрунтовану наукову новизну, яка полягає в тому, що автором на підставі клінічних та експериментальних досліджень, визначені механізми розвитку остеопенічних та остеопоротичних порушень скелета. Отримані нові наукові дані про особливості змін мінеральної щільності кісткової тканини після травматичних ушкоджень довгих кісток, які мали пацієнти в різні терміни до обстеження. Уперше в пацієнток різних вікових груп з переломом в анамнезі виявлено позитивну кореляцію між індексом маси тіла, віком, мінеральною щільністю кісткової тканини та Т-критерієм, яка виражена різною мірою у вікових групах. Доведено тісний зв'язок між мінеральною щільністю кісткової тканини та віком пацієнтів з наявністю переломів давністю 1-5 років.

Уперше визначено взаємозв'язок репаративного потенціалу пацієнтів з показниками мінеральної щільності кісткової тканини, давністю травми та кількістю клітинних колоній у культурах стромальних клітин кісткового мозку, культивованих із сироваткою крові пацієнтів. Кількість клітинних колоній була вірогідно меншою в разі використання сироватки крові пацієнтів з низькими показниками мінеральної щільності кісткової тканини.

Уперше шляхом експериментального моделювання встановлено, що і кістковий дефект, і перелом впливають на структурно-функціональні показники кісткової тканини в метафізах, розташованих проксимально та дистально до ділянки травми, викликаючи післятравматичну остеопенію

Уперше встановлено, що ризик наступного перелому в жінок, які мали діафізарний перелом в анамнезі, за показником FRAX_Total (переломи

променевої, плечової та стегнової кісток, а також тіл хребців), більше ніж у 2 рази у всіх вікових групах порівняно з жінками без перелому. У разі використання FRAX_Hip вірогідність перелому шийки стегнової кістки в дослідних групах жінок з переломом в анамнезі значно вища порівняно з контрольною.

Доповнено дані щодо впливу активного метаболіту вітаміну D альфакальцидолу на перебіг репаративного остеогенезу. Зафіксовано в експериментальних умовах підвищення проліферації та диференціації остеобластів у ділянці травматичного ушкодження, що стимулює кісткоутворення.

Уперше встановлено, що у хворих, в яких схема комплексного лікування була доповнена призначенням альфакальцидолу, вірогідно підвищувалася мінеральна щільність кісткової тканини в скелеті. Доведено підвищення маркерів кісткоутворення (лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту), зниження маркера резорбції кістки (кислої фосфатази) у сироватці крові, а також підвищення рівня вітаміну D після лікування хворих з переломом альфакальцидолом.

Доповнено дані щодо прогностичної оцінки втрати мінеральної щільності кісткової тканини в різних ділянках скелета за умов перелому, які необхідно враховувати для попередження ризику розвитку остеопенії та остеопорозу з метою запобігання вторинних переломів. Доповнено дані щодо факторів ризику розвитку порушень репаративного остеогенезу після перелому, а саме: неадекватний вибір фіксатора, недотримання пацієнтами режиму після хірургічного лікування, асептична нестабільність фіксувального пристрою внаслідок остеопенії або остеопорозу, низький індекс маси тіла пацієнтів, давність перелому, вік та дефіцит вітаміну D.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці системи попередження розвитку в пацієнтів вторинних переломів, які виникають на фоні зниження мінеральної щільності кісткової тканини та порушення маркерів кісткового метаболізму після перелому. Запропоновано скринінг пацієнтів з

переломами довгих кісток за показниками мінеральної щільності кісткової тканини та дослідження вітаміну D як профілактику вторинного перелому. Розроблені діагностичні критерії факторів ризику втрати мінеральної щільності кістки. Доведено, що алгоритм FRAX є чутливим та специфічним для прогнозування ризику перелому, а отримані дані можна використовувати як початкові для проведення остеотропної терапії.

Розроблено багатоплощинно-репонувальний апарат зовнішньої фіксації для лікування переломів кінцівок на рівні діяфіза (патент України № 57328), який забезпечує репозицію відламків відносно будь-якої площини зміщення. Застосування вказаного пристрою дає можливість у ранній термін розпочати функціональну розробку суглобів ушкодженої кінцівки.

Розроблено метод оптимізації регенерації кістки (патент України № 62317), який передбачає застосування автотрансплантата в місці перелому в пацієнтів з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини або порушенням регенерації кістки.

Стислий зміст та загальна оцінка дисертації.

Дисертація має класичну структуру складається , складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків та додатків. Рукопис викладено на 332 сторінках друкованого тексту, містить 122 рисунки, 68 таблиць та 233 посилання на інформаційні джерела, 151 з яких латиницею. Структура роботи відповідає вимогам, передбаченим для докторських дисертацій.

Вступ має необхідні структурні частини (актуальність, мета й задачі дослідження, його, наукова новизна, практичне значення, апробація результатів). Дисертант переконливо обґрунтовує актуальність обраної теми, визначає мету роботи. Сформульовані автором завдання дослідження конкретні та повністю впливають із поставленої мети. Коректно обрані об'єкт та предмет дисертації.

Особистий внесок автора у виконанні проведених досліджень більш ніж достатній. Матеріали дисертації апробовані на численних вітчизняних та міжнародних фахових наукових форумах.

Наведена у вступі інформація чітка та повна.

У **першому** розділі дисертації подано аналітичний огляд літератури стосовно сучасного стану досліджень перелому кістки, як фактор ризику наступного перелому, мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів після переломів кісток верхніх та нижніх кінцівок. Також проаналізовано підходи до профілактики розвитку остеопенії та остеопорузу після перелому, прогностичної оцінки репаративного потенціалу організму хворого з переломом та сучасні методи лікування діафізарних переломів кісток кінцівок.

Слід відзначити, що автором проведено ретельний аналіз достатньої кількості сучасних літературних джерел, що дає вичерпну інформацію щодо стану досліджуваної проблеми та викристалізовує суперечливі питання та перспективні напрямки подальших наукових розробок.

Другий розділ дисертації присвячено матеріалам та методам дослідження. В його шости підрозділах автор наводить дані щодо методологічного забезпечення вірогідності ретроспективного аналізу хірургічного лікування пацієнтів з діафізарними переломами кісток кінцівок, кісткової денситометрії, оцінювання ризику переломів за допомогою алгоритмізованої системи FRAX та дослідження пацієнтів з порушенням консолідації відламків. Ретельно висвітлені матеріал та методи експериментальних досліджень на тваринах, а саме моделювання діафізарного перелому і дефекту великогомілкової кістки щурів, та відтворення на щурах моделі порушення репаративного остеогенезу після травматичного ушкодження кістки. Також надано деталізований опис гістологічних, біохімічних досліджень та хірургічного лікування пацієнтів з використанням запропонованих методів. Коректність та інформативність використаних в роботі сучасних методів статистичної обробки забезпечують беззаперечну вірогідність отриманих автором наукових даних.

Третій розділ дисертації присвячений ретроспективному аналізу результатів лікування пацієнтів з діафізарними переломами кісток кінцівок. Досліджена частота діафізарних переломів у осіб різної статі, структура діафізарних переломів по роках дослідження, розподіл пацієнтів за механізмом отриманої травми, типами переломів згідно з класифікацією AO/ASIF та застосованим методикам лікування. Проаналізована кількість реконструктивних операцій з приводу незрощень і псевдоартрозів діафізарних переломів верхньої та нижньої кінцівок.

Четвертий розділ присвячений аналізу морфологічних змін кісткової тканини за умов моделювання травматичного ушкодження діафіза великогомілкової кістки щурів складається з двох підрозділів, в яких висвітлена морфологічна організація регенерату в транскортикальному дірчастому дефекті діафіза та в ділянці діафізарного перелому великогомілкової кістки щурів та особливості кісткової тканини в і її метафізів.

П'ятий розділ присвячений морфологічним та біохімічним дослідженням регенерації кістки у тварин із модельованим транскортикальним дефектом на фоні остеопору після лікування альфакальцидолом.

Шостий розділ висвітлює дослідження мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів з переломом довгих кісток. Дисертантом оцінено стан кісткової тканини в жінок дослідної та контрольної груп за показниками мінеральної щільності кісткової тканини та Z- або T-критеріїв, проведено порівняльний аналіз мінеральної щільності кісткової тканини в жінок різних вікових груп з переломом та без перелому в анамнезі. Також проаналізовано залежність показників мінеральної щільності кісткової тканини від віку, індексу маси тіла та давності перелому.

Сьомий розділ дисертації стосується оцінювання ризику подальшого перелому в жінок з переломом довгих кісток кінцівок в анамнезі з використанням системи FRAX. Доведена висока чутливість та специфічність цієї системи у жінок з переломами. Показники FRAX можуть бути використані як початкові для проведення остеотропної терапії за відсутності кісткових

денситометрів. На підставі виконаних досліджень встановлено, що перелом впливає на структурно-функціональні якості кісткової тканини та виступає як фактор ризику розвитку остеопенії та остеопорозу.

Восьмий розділ присвячено аналізу лікування хворих з діафізарними переломами довгих кісток. В його підрозділах наведено клінічну характеристику хворих, опис багатоплощинного репонувального апарату зовнішньої фіксації для лікування переломів кінцівок та використання екстракортикального автотрансплантата в разі порушення остеогенезу. У цьому розділі також наведено дані щодо використанням остеотропної терапії і аналіз лікування хворих з діафізарними переломами плеча, передпліччя, стегна та кісток гомілки.

Дев'ятий розділ висвітлює визначення репаративного потенціалу пацієнтів з переломами довгих кісток на основі використання в дослідженні росту культури клітин сироватки крові, яку застосовано як компонент живильного середовища. Доведено, що зміни складових сироватки, а саме зниження вмісту компонентів, які впливають на остеогенні потенції організму – факторів росту, морфогенетичних білків тощо, безпосередньо впливають на репаративний потенціал організму, що виявлено в пацієнтів з тривалим терміном незрощення перелому після травми.

Висновки є обґрунтованими та відповідають завданням дослідження. Результати дослідження опубліковано у профільних наукових виданнях та матеріалах науково-практичних конференціях у тому числі з міжнародною участю.

За темою дисертації опубліковано 29 наукових робіт, у тому числі 20 статей в наукових фахових виданнях, 3 патенти України, 2 інформаційні листи, 4 роботи в матеріалах з'їзду наукових конференцій. Робота написана на високому науковому рівні, але при детальному ознайомленні з матеріалом виникає ряд запитань:

1) Чи усім хворим основної групи був застосований метод остеосинтезу апаратом зовнішньої фіксації, як що ні, то що слугувало критерієм відбору до цього методу лікування;

2) Чому для прогнозу можливого перелому вами використана алгоритмизована система FRAX.

3) Хотілось би почути більш детальніше про метод системного культивування стромальних клітин кісткового мозку в сироватці крові дослідних хворих і як це виглядає на практиці; Вказані зауваження не є суттєвими та не зменшують цінність дисертаційної роботи та її позитивну оцінку

Висновок

Дисертаційна робота роботи к.мед.н. Побєла Євгена Анатолійовича «Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих після переломів довгих кісток: профілактика та лікування (експериментально-клінічне дослідження)», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – «травматологія та ортопедія» є самостійним і завершеним науковим дослідженням, в якому вирішено важливу наукову проблему підвищення ефективності профілактики та лікування хворих після перелому довгих кісток на підставі визначення механізмів порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини. Дисертацію виконано на достатній кількості експериментального і клінічного матеріалу з використанням сучасних методів досліджень. Мета роботи досягнута, завдання вирішені, висновки переконливі та відповідають завданням і меті наукової праці.

Отримані результати науково обґрунтовані і висвітлені в опублікованих роботах. Зміст автореферату відображає основні положення дисертації.

Результати дослідження мають важливе клінічне значення і впроваджено в практичну роботу спеціалізованих клінік.

Вище викладене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота за актуальністю, методичним рівнем і обсягом досліджень, науковою новизною,

теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтуванням висновків та практичних рекомендацій повністю відповідає встановленим вимогам п.10 «Порядку присудження ...», а дисертант гідний присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент

Зав. кафедрою фізичної
реабілітації та спортивної медицини
Харківського національного
медичного університету МОЗ України
докт.мед. наук, професор



[Handwritten signature]

Істомін А.Г.

*Надійшов до
ради 05.01.16р.*