

В І Д Г У К

на дисертаційну роботу Побела Євгена Анатолійовича “Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих після переломів довгих кісток: профілактика та лікування (експериментально-клінічне дослідження)”, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.607.01 ДУ “Інститут патології хребта та суглобів імені М.І. Ситенка НАМН України” на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.21 – “Травматологія та ортопедія”

1. Актуальність теми. Відомо, що після травматичних переломів кісток в результаті негативного впливу травми на загальний фізіологічний та репаративний остеогенез порушується структурно-функціональний стан кісткової тканини, який є фактором ризику виникнення повторних переломів різних ділянок скелета. У зв'язку з цим проблема попередження та корекції порушень розладів остеогенезу, оптимізація репаративного загоєння переломів, тобто управління відновленням повноцінної в біомеханічному та функціональному відношенні кістки, є провідними в профілактиці повторних переломів та продовжує залишатися актуальною й сьогодні. Втрата кісткової маси пацієнтами після первинних переломів проявляється зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, що в літературі відома як остеопенія та остеопороз. На сьогодні чинником формування цих патологічних станів кісткової тканини при переломах кісток вважаються численні біологічні та небіологічні системні та місцеві фактори, раннє визначення та вчасне усунення яких, дозволить попередити погіршення структурно-функціонального стану кісткової тканини та виникнення так званих остеопоротичних переломів.

Наведене дозволяє віднести подане до офіційного захисту дисертаційне дослідження до актуальних проблем сучасної остеопатології, яка пов'язана з повторними переломами кісток та вимагає удосконалення методів діагностики, профілактики та лікування найпоширеніших

захворювань опорно-рухової системи, особливо в жінок старшого віку, – остеопенії та остеопорозу. Враховуючи, що названі патологічні процеси в кістках впливають на працездатність, супроводжуються різними ускладненнями та часто призводять до інвалідності, ця проблема має не тільки велике медичне значення, але велику соціальну вагомість.

Отже, мета – підвищити ефективність профілактики та лікування хворих з переломами довгих кісток та попередити розвиток вторинних переломів є актуальною, оскільки спрямована на вирішення важливих теоретичних та практичних завдань сучасної травматології та ортопедії, пов'язаних з визначенням умов та механізмів погіршення структурно-функціонального стану кісткової тканини після первинних переломів, оцінкою ризику можливого виникнення та розробкою лікувально-профілактичних заходів з попередження повторних переломів кісток.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана за планом науково-дослідних робіт Державної установи “Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України” відповідно з договором про наукову співпрацю між Державним закладом „Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України” та Державною установою “Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка 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”, № держреєстрації 0111U000068. У межах теми автор проаналізував стан та узагальнив результати дослідження мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів з переломом та без, виконав ретроспективний аналіз результатів лікування, вивчив результати експериментальних досліджень та брав участь у лікуванні пацієнтів.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів. У дисертації вперше на підставі результатів клініко-експериментальних досліджень визначенні особливості мінеральної щільності кісткової тканини після переломів довгих кісток, які залежать від тяжкості травми, специфіки метаболізму кісткової тканини та репаративних можливостей організму і динаміки перебігу відновлювального процесу.

Уперше визначено високій відсоток (69,6%) системних проявів остеопенії та остеопорозу в жінок, у яких в анамнезі вже мав місце перелом кісток, особливо в жінок віком після 51 року. У таких пацієнток незалежно від віку встановлено позитивну кореляцію між віком, індексом маси тіла, мінеральною щільністю кісткової тканини та Т-критерієм, особливо після перелому давністю 1–5 років.

Уперше доведена залежність репаративного потенціалу від показників мінеральної щільності кісткової тканини, давності травми та проліферативної активності стромальних клітин кісткового мозку, які культивовані при використанні сироватки крові пацієнта. Доведено, що визначення мінеральної щільності кісткової тканини є важливим показником оцінки репаративного потенціалу пацієнтів в умовах клініки.

В експерименті на моделях уперше встановлено негативний вплив перелому та дефекту кістки на структурно-функціональну організацію кісткової тканини метафізів, яка характеризується остеопенією, тобто зменшенням товщини кісткових трабекул і кількості остеоцитів, зниженням коефіцієнта співвідношення кісткових трабекул і міжтрабекулярних просторів та інтегруючого взаємозв'язку між кістковими трабекулами і кортикальною кістковою тканиною.

Уперше встановлено, що ризик виникнення перелому в жінок, у яких в анамнезі за показником FRAX-Total уже був перелом, більший ніж у два рази, а за FRAX-Hip вірогідність перелому шийки стегнової кістки значно

вища порівняно з жінками без перелому в анамнезі – у 5,5 раз (у віці 41–60 років) та в 3 рази (у віці 61–70 років).

Уперше показано, що застосування в комплексному лікуванні альфакальцидолу вірогідно підвищує мінеральну щільність кісткової тканини, яка характеризується збільшенням кількості маркерів остеогенезу (лужна фосфатаза та її кістковий ізофермент) та зниженням показника маркеру резорбції кісткової тканини (кисла фосфатаза).

4. Теоретичне значення результатів дослідження полягає в експериментально-клінічному та теоретичному обґрунтуванні механізмів порушення структурно-функціонального стану, можливості прогностичної оцінки втрати мінеральної щільності кісткової тканини у хворих після переломів довгих кісток, провідної ролі остеотропної медикаментозної терапії, яку необхідно застосовувати для профілактики ризику розвитку остеопенії та остеопорозу з метою попередження вторинних переломів.

5. Практичне значення результатів дослідження. У роботі доведена ефективна спрямованість розроблених автором заходів попереджати погіршення структурно-функціонального стану кісткової тканини після переломів довгих кісток та в подальшому виникнення повторних переломів. З цією метою запропоновано проведення скринінгу пацієнтів після первинних переломів за показниками мінеральної щільності кісткової тканини, визначення рівня та корекцію змісту вітаміну D₃ для профілактики вторинних переломів. Розроблені та впроваджені критерії факторів ризику втрати мінеральної щільності кісткової тканини. Крім того, застосування алгоритму FRAX є чутливим та специфічним методом прогнозування ризику виникнення перелому, а отримані показники можна використовувати для початку проведення остеотропної терапії. Застосування запропонованої моделі системи (культури тканин) дозволяє оцінити репаративні потенції організму та скоригувати їх шляхом застосування альфакальцидолу та вітаміну D. Розроблені автором технічні пристрої, на які отримано два

патенти України, також сприяють оптимізації репаративних процесів кісткової тканини.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, що виносяться на захист. В основу дисертаційної роботи покладені результати експериментів та клінічних досліджень.

Клінічна частина дисертації включає ретроспективний аналіз результатів лікування 780 пацієнтів з переломами довгих кісток, оцінку мінеральної щільності кісткової тканини з використанням денситометра “Explorer QDR W (Hologic)” у 587, які за даними анамнезу перенесли перелом, та в 35 пацієнтів з порушеннями репаративних процесів, які визначали зі застосуванням культури клітин та біохімічних методик, а також аналіз результатів хірургічного лікування хворих з використанням методів черезкісткового остеосинтезу, кісткової аутопластики та медикаментозної терапії. Оцінка за даними FRAX ризику виникнення наступного перелому проведена в 136 пацієнтів. Критеріями включення в дослідження чоловіків та жінок був вік від 17 до 81 року. Кількість хворих достатня, методи дослідження сучасні та адекватні меті та завданням дисертації.

Експериментальні дослідження виконані на 76 статевозрілих щурах з дотриманням вимог “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях” (Страстбург, 1986) та закону України № 3447–IV від 21.02.2006 р. “Про захист тварин від жорстокого поводження”. На щурах моделювали транскортикальний дефект, перелом (остеотомія) або дефект діяфіза великогомілкової кістки з метою визначення розладів репаративного процесу. За 45 діб після травми застосовано біохімічні, гістохімічні та гістологічні методи, які включали морфометрію.

Отримані результати достовірні, що доведено статистичним опрацюванням з використанням програм “IBM SPSS Statistics 20” та “Microsoft Office Excel 2003”. Достовірність отриманих результатів

обумовлена використанням сучасних об'єктивних методів дослідження, визнаних лабораторних та експериментальних методик, більшість з яких вже застосовувалася при дослідженнях аналогічного напрямку. Для контролю було взято інтактні тварини. Відомості про гістологічні дослідження підтверджені фотоматеріалами, клінічні спостереження – посиланнями на історії хвороби та фотовідбитки рентгенограм. Кількість експериментальних досліджень, які були проведені здобувачем, дозволили отримати необхідну кількість даних та опрацювати їх статистичними методами.

Структура роботи відповідає основним вимогам ДАК МОН України щодо докторських дисертацій та їх авторефератів. Обсяг дисертації – 332 сторінки друкованого тексту, який включає 124 рисунки та 66 таблиць. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу, у якому наведено матеріал та методи дослідження, семи розділів отриманих власних результатів проведених досліджень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (233 найменування кирилицею та латиницею).

Результати дослідження узагальнено та викладено в 11 висновках, які повністю відбивають мету та завдання дисертації.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За матеріалами дисертації здобувачем наукового ступеня доктора медичних наук опубліковано 29 наукових праць, у тому числі 20 статей в наукових фахових виданнях, сертифікованих ДАК МОН України, 4 праці – у матеріалах наукових з'їзду та конференцій. Отримано три патенти України та два інформаційні листи.

Зміст автореферату ідентичний з основними положеннями дисертації, структура та оформлення його відповідають вимогам ДАК МОН України.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Принципових зауважень щодо оформлення дисертації та

автореферату немає. До не принципових зауважень слід віднести наступні, а також хотілося б почути думку автора на деякі питання:

8.1. У роботі іноді зустрічається термін “перелом шийки стегна” та “перелом передпліччя” замість терміну “перелом стегнової кістки” та “перелом кісток передпліччя”.

8.2. У роботі, на жаль, зустрічаються окремі граматичні помилки.

8.3. У дослідження було взято чоловіків та жінок віком від 17 до 81 років, у зв'язку зі широким віковим діапазоном пацієнтів, які основні вікові та статеві розбіжності можна виділити у виникненні повторних переломів кісток?

8.4. Чи залежить методика застосування вітаміну D для профілактики вторинних переломів від пори року?

Зроблені зауваження носять технічний та дискусійний характер і не впливають на теоретичне та практичне значення отриманих здобувачем результатів дослідження.

9. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Побела Євгена Анатолійовича “Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих після переломів довгих кісток: профілактика та лікування (експериментально-клінічне дослідження)”, на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14. 01.21 – “Травматологія та ортопедія”, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.607.01 ДУ “Інститут патології хребта та суглобів ім. М. І. Ситенка НАМН України”, є завершеним, самостійно виконаним на сучасному науковому рівні дослідженням, у якому на підставі результатів експериментально-теоретичних та клінічних досліджень встановлені фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку післятравматичної остеопенії – основного чинника повторних переломів кісток та науково обґрунтовані ефективні заходи щодо їх профілактики та лікування.

Робота за науковою новизною, теоретичним та практичним значенням відповідає пункту 10 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого Постановою КМ України від 24 липня 2013 р. № 567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.21 – “Травматологія та ортопедія”.

Керівник відділу патоморфології
з експериментально-біологічним відділенням

ДУ “Інститут
травматології та ортопедії НАМН України”

д-р мед. наук, проф.

А. Бруско

Підпис професора Антона Тимофійовича Бруска засвідчую.

Начальник відділу кадрів

Інституту

І. В. Давиденко



*Надіслав до
ради 05.01.16р.*