

ВІДГУК

на дисертаційну роботу к.мед.н. А.І.Попова "Хірургічне відновлення опорної функції хребта в пацієнтів із пухлинними ураженнями грудного та поперекового відділів" на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Актуальність теми дослідження

Лікування хворих на пухлинні ураження хребта залишається актуальною проблемою, яка обумовлена збільшенням кількості таких пацієнтів, метаморфозом патології, утягненням різних вікових груп. Безперечні успіхи в терапії онкологічних захворювань вивели на якісно новий ступінь проблему лікування пацієнтів з первинними та метастатичними пухлинами хребта. Стало очевидним, що якість цього контингенту хворих може бути значно поліпшеною. Проте порушення основних функцій хребта (опорної та захисної), спричинене онкологічним процесом, призводить до найтяжчих ускладнень. Зокрема, патологічний перелом хребта є найпоширенішим ускладненням пухлинного процесу, що різко змінює якість життя пацієнта й обумовлює корекцію лікування. У таких випадках провідна роль належить хірургії: операція може покращити механічну стабільність, привести до декомпресії нервових структур і знизити інтенсивність болю. Саме на цьому зосереджена увага поданої дисертаційної роботи.

Серед питань, які залишаються дискусійними або не вирішеними, слід зазначити, зокрема, відновлення втраченої через новоутворення опороспроможності хребта, вибір обсягу хірургічного втручання у кожній конкретній ситуації, розроблення новітніх методик хірургічного лікування. Потребує обґрунтування використання міжтілових імплантатів, виготовлених із матеріалів, які не призводять до виникнення артефактів під час комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Потребує уточнення як доцільність протяжності інструментації, так і ефективність застосування різних конструкцій. Таким чином, проблема, що вирішується у даній дисертації, є актуальною, а

виконання дослідження є важливим для сучасної травматології, ортопедії та нейрохірургії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом Державної установи "Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України" у межах двох науково-дослідних робіт: "Оптимізувати діагностику та удосконалити лікування у хворих на первинні пухлинні ураження грудного та поперекового відділів хребта", шифр теми ЦФ.2015.2.НАМНУ, держреєстрація № 0015U003024; "Удосконалити діагностику та хірургічне лікування хворих на гематопоестичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта", шифр теми ЦФ.2018.2.НАМНУ, держреєстрація № 0118U003213.

Автор запропонував способи та пристрої для біопсії пухлин хребта залежно від щільності ураження, ідею біомеханічних досліджень з обґрунтування вибору варіантів спондилодезу в разі втрати опорної функції хребта внаслідок пухлинного ураження хребців грудного та поперекового відділів і взяв участь у їх виконанні. Він проаналізував результати хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами хребта, виділив значущі критерії, які впливають на вибір обсягу операції, взяв участь у створенні алгоритму вибору хірургічного лікування хворих із новоутвореннями хребта. Запропоновано ідею та взято участь у розробленні імплантатів із вуглець-вуглецевих композитів для спондилодезу.

Наукова новизна роботи.

Уперше встановлені важливі морфологічні ознаки, які визначають анатомічні зміни структур хребтового рухового сегмента в разі ураження пухлинним процесом, визначені статистично значущі прогностичні критерії та обґрунтовано алгоритм вибору обсягу хірургічного лікування пацієнтів із новоутвореннями хребта.

Уперше на підставі математичного моделювання за різних варіантів пухлинного ураження хребців грудного та поперекового відділів хребта

обґрунтовано ефективність різних видів хірургічного лікування, розроблені нові типи ендопротезів для міжтілового спондилодезу.

Встановлено залежність показань до різних видів хірургічних втручань для відновлення опорної функції хребта від обсягу ураження пухлинним процесом.

Практична значимість роботи.

Автором за допомогою методів фізичного та математичного біомеханічного моделювання та клінічних досліджень розроблено алгоритм вибору обсягу хірургічного лікування пухлин хребта з позиції відновлення опорної функції хребта з урахуванням визначених значущих морфологічних та клінічних ознак.

Автором розроблено способи хірургічної діагностики та пристрої для їх здійснення з метою верифікації пухлинних уражень, комбінований та телескопічний ендопротези з вуглець-вуглецевого композиту, декілька методик хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами грудного та поперекового відділів хребта.

Основні положення дисертації обговорені на XVII та XVIII з'їздах ортопедів-травматологів України (Київ, 2016; Івано-Франківськ, 2019); Міжнародних медичних конгресах «Впровадження медичних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2015, 2016, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології» наукові читання, присвячені пам'яті академіка О.О.Коржа (Харків, 2017, 2018); XIII, XIV, XV, XVI, XVII Міжнародних симпозіумах малоінвазивної та інструментальної хірургії хребта (Харків, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020); The 2nd Scientific Meeting of North American Spine Society (NASS), International Society for Minimal Intervention in Spinal Surgery (ISMIS), and Indonesian Spine Society (ISS) – NASSISMIS (Bali, Indonesia, 2018), The 3rd Scientific Meeting of North American Spine Society (NASS) (2019).

Результати дослідження впроваджено в науковий процес кафедри травматології та ортопедії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України та клінічну практику ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім.

проф. М.І.Ситенка НАМН України", Військово-медичного клінічного центра Північного регіону МО України (м. Харків), Навчально-наукового медичного комплексу "Університетська клініка" Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційне дослідження викладене українською мовою на 393 сторінках. Робота містить вступ, аналітичний огляд літератури, опис матеріалу та методів дослідження, сім розділів результатів власних досліджень, висновки, список 216 використаних джерел літератури, з яких 73 - кирилицею, 143 — латиницею, додатки. Робота проілюстрована 164 рисунками та містить 84 таблиці.

Перший розділ містить аналітичний огляд літератури щодо проблеми порушення опорної функції хребта внаслідок ураження пухлинним процесом, особливостей діагностики та хірургічного лікування, які вирішуються у відповідних розділах власних досліджень дисертаційної роботи.

Другий розділ складається з відомостей про матеріал і методи дослідження. За основу взято результати лікування 268 (група ретроспективного дослідження) та 37 пацієнтів (клінічна апробація) із патологічними ураженнями хребта, пройшли діагностику та лікування в клініці патології хребта ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України"

Клінічне обстеження хворих здійснювали за загальновідомими методиками. Для верифікації діагнозу всім пацієнтам виконували пункційну біопсію осередку деструкції з подальшим гістологічним аналізом та встановленням патологоанатомічного діагнозу. Оцінювали початковий рівень неврологічного стану до та після хірургічного лікування за шкалою ASIA.

З метою визначення найбільш вагомих факторів для створення алгоритму вибору об'єму хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами хребта обрано математико-статистичний метод – кластерний аналіз. В основу математичної моделі («лінійної» шкали) покладено показники шкали нестабільності SINS з додатковими ознаками: оцінка неврологічного статусу за шкалою ASIA, вид

пухлини, що вимагає паліативного/радикального втручання, ступінь (стадія) епідуральної компресії, величина локального кіфозу, наявність деструкції суміжних хребців. Крім того, пацієнтів групи ретроспективного дослідження розділили за чотирма типами операцій і, відповідно, розподілили на 4 класи.

Для розроблення методик хірургічного лікування та міжтілових ендопротезів проведені експериментальні дослідження: біомеханічні на фізичних і математичних моделях та на тваринах. Гістологічні дослідження використані для верифікації клінічного діагнозу та вивчення стану хребта щурів після імплантації композитного матеріалу.

У **третьому** розділі автором проведений ретроспективний аналіз результатів лікування пацієнтів із пухлинами грудного та поперекового відділів хребта. Визначено, що найчастіше новоутворення виявляли в Th_{XII} хребці - загалом 60 (22,4 %) випадків. Це пояснює вибір цього хребця під час створення математичних моделей для вивчення особливостей навантаження системи "імплантат – хребет" у наступних розділах роботи.

На підставі патологоанатомічного дослідження встановлено, що найчастішими злоякісними первинними ураженнями хребта є плазмоклітинна мієлома та злоякісна лімфома, а доброякісними - гемангіома й еозинофільна гранульома. Поодинокими були випадки хондросаркоми, остеосаркоми та фібросаркоми, при цьому осередок ураження поширювався на один або два хребця. Метастазування в тіла хребців виявлено у 74 (28 %) пацієнтів і найчастіше за умов низькодиференційованого раку та аденокарциноми. У 4 хворих патологічні зміни (літична диструкція та потологічний перелом) були пов'язані з іншими патологічними змінами у хребті: це був ехінококоз – 2 пацієнти, хвороба Педжета – 2. Їх виключено із подальшого дослідження.

Автор проаналізував за даними рентгенологічного, КТ- і МРТ-досліджень ураження тіл грудних і поперекових хребців і визначив 5 типів ушкоджень хребців: I - без деформації, супроводжується кістковим набряком та візуалізується на МРТ, II - ушкодження тіла хребця до 30 % без або з невеликим дефектом задньої стінки або, III - ушкодження тіла хребця понад 30 %, але

менше ніж 60 % із дефектом задньої стінки, IV - ушкодження понад 60 % і деформацією задньої стінки, V - деформація тіла хребця з ушкодженням дужок і суглобів. Також було виділено клінічні та морфологічні ознаки уражень анатомічних структур хребта пухлинним процесом, які можуть впливати на вибір методу лікування.

У **четвертому** розділі представлено результати статистичного аналізу ретроспективного дослідження хірургічного лікування 237 хворих з пухлинними ураженням грудного та поперекового відділів хребта.

Пацієнтів розподілили на два кластери, які досить схожі між собою за такими критеріями, як наявність деструкції суміжних хребців, тип кісткового ураження, вид і локалізація пухлини. Різниця між кластерами проявляється за обсягом хірургічного втручання, ступенем ураження хребця, епідуральної компресії та локального кіфозу, а також за неврологічною симптоматикою. Перший кластер склали 115 осіб із дещо вищими значеннями зазначених критеріїв оцінювання, що свідчить про їх важчий стан і, відповідно, потребувало більшого обсягу хірургічного втручання порівняно з 122 особами, які потрапили до другого кластеру.

Для визначення рекомендованого типу операції в разі новоутворень хребта розроблено два математичні алгоритми. В обох алгоритмах формування рішення про проведення вертебропластики (обсяг операції V) відбувається на підставі ступеня тяжкості ураження хребця і стенозу хребтового каналу. Вертебропластику рекомендують в разі уражень хребця без колапсу тіла або з колапсом не більше ніж 60 % об'єму тіла хребця, ступеня епідуральної компресії стадій 0 чи 1. Вибір між операціями більшого обсягу здійснюється у двох альтернативних алгоритмах різним чином. Для визначення хірургічних втручань більшого обсягу важливим є оцінювання неврологічного статусу, типу ураження, вид пухлини, ступінь ураження хребця та епідуральної компресії.

У **п'ятому розділі** подані результати дослідження напружено-деформованого стану системи "хребет – імплантат" за різних варіантів пухлинного ураження. Визначено, що показаннями до застосування цементної

вертебропластики є дефект, розмір якого не перевищує 30 % об'єму тіла хребця. У разі збільшення об'єму дефекту тіла хребця до 60 % і виникнення кіфотичної деформації необхідно виконувати транспедикулярну фіксацію хребта самостійно або у поєднанні з цементною вертебропластикою. За наявності дефекту більш ніж 60 % від об'єму хребця та локальної кіфотичної деформації рекомендовано виконання заднього транспедикулярного спондилодезу в поєднанні з тотальною резекцією хребця та встановленням кейджа

У **шостому** розділі дисертант навів результати аналізу різних варіантів заднього спондилодезу в разі втрати опороспроможності переднього опорного комплексу. Дослідження виконано за допомогою біомеханічного моделювання методом скінченних елементів та на фізичній моделі. Визначені схеми фіксації, які дають змогу відновити опорну функцію хребта в його ураженій ділянці залежно від поширеності пухлинного процесу та обсягу резекції тіл хребців.

З'ясовано, що в разі резекції одного хребця для відновлення опороспроможності хребтових рухових сегментів достатньо провести закріплення за допомогою конструкції в одне тіло хребця, за резекції двох хребців бажаною є фіксація в трьох тілах, але можливим є також закріплення у двох хребцях із трикратним запасом міцності. За умов вертебректомії трьох хребців відновити опороспроможність можна лише, виконавши фіксацію в трьох або більше суміжних тілах хребців.

У **сьомому** розділі описані результати експериментального дослідження на щурах із визначення впливу вуглець-вуглецевого композиту з піровуглецевим покриттям на регенерацію кістки в разі заміщення дефектів тіл хребців.

Виявлено, що вуглець-вуглецеві композитні імплантати з покриттям піровуглецем та без нього є біологічно сумісними та не порушують перебіг регенерації кістки. На підставі порівняльного гістологічного аналізу доведено вищі остеointегративні властивості у вуглець-вуглецевих імплантатів із піровуглецевим покриттям порівняно з вуглецевими імплантатами без покриття.

Восьмий розділ присвячено розробленню новітніх методів хірургічного відновлення опорної функції хребта в пацієнтів із пухлинами грудних і

поперекових хребців на основі математичного моделювання методом скінченних елементів і експериментального біомеханічного дослідження заднього комбінованого спондилодезу з використанням різних імплантатів на фізичній моделі. Також наведено пристрої та способи для хірургічного лікування хребців пацієнтів з пухлинами хребта.

У дев'ятому розділі наведено результати клінічної апробації використання створеного алгоритму вибору обсягу хірургічного втручання в разі пухлин хребта з використанням розроблених способів та пристроїв.

Автором на підставі клінічних спостережень доведено, що використання розробленого алгоритму вибору обсягу хірургічного лікування пухлин хребта є виправданим і коректним інструментом, який дає змогу забезпечити задовільний результат оперативного втручання з відновленням опорної функції хребта. Встановлено покращення неврологічного статусу у 80 % пацієнтів і зниження інтенсивності больового синдрому в 91,9 %.

Застосування розробленої методики пункційної вертебропластики для попередження поширення консолюючої тіло хребця речовини за його межі у випадку ушкодження задньої стінки хребця дозволяє досягнути регрес больового синдрому та відновити опорну функцію хребця.

Введення транспедикулярних гвинтів з одночасним виконанням вертебропластики дозволяє стабілізувати уражену ділянку хребта, відновити опорну функцію його передньої та середньої опорних колон.

У разі виконання заміщення тіла хребця розробленим ендопротезом у поєднанні з транспедикулярною фіксацією досягається регрес неврологічної симптоматики, декомпресія хребтового каналу та відновлюється опорна функція усіх трьох опорних колон хребта з одночасним досягненням локального контролю над пухлинним процесом.

Висновки відображають основні положення роботи та відповідають на поставлені завдання. Наприкінці роботи наведено перелік використаної літератури та додатки. Усі розділи логічно пов'язані, матеріал оформлено згідно з чинними вимогами.

Таким чином, можна зробити висновок, що дисертація добре та логічно структурована. За об'ємом і структурою дослідження відповідає існуючим вимогам.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені застосуванням сучасної методології наукового дослідження, ретельним аналізом досвіду лікування хворих із пухлинними ураженнями грудного та поперекового відділів хребта, застосуванням сучасних методів дослідження, обґрунтованим застосуванням експериментів та коректною інтерпретацією їхніх результатів, адекватним статистичним аналізом отриманих даних.

Автором чітко та зрозуміло сформульовані мета та завдання дисертаційної роботи. Вибір методів дослідження відповідає поставленим завданням. Застосовані методи, серед яких клінічний, рентгенологічний (включаючи комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію), гістоморфологічний, математичного моделювання методом скінченних елементів, статистичний, є сучасними, відомими, визнаними, доступними для перевірки.

Експериментальна частина виконана із застосуванням відомих методик, в експерименті на тваринах враховано вимоги біоетики. Гістологічні дослідження здійснювалися за консультативної допомоги спеціаліста відповідного профілю, що сприяло достовірності отриманих результатів та їх оцінки. Кількість обстежених хворих (загалом 305 осіб) достатня для отримання вірогідних результатів. Усі наведені вище факти свідчать про обґрунтованість і достовірність отриманих даних і сформульованих на їх основі наукових положень та висновків.

Повнота викладених наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях

Основні положення, результати та висновки дисертаційного дослідження викладені в 30 наукових працях, із них 20 статей у наукових фахових виданнях,

1 довідково-методичне видання, 7 патентів України, 2 роботи в матеріалах з'їздів. Автореферат відображає основні положення дисертації.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Принципових зауважень по роботі немає, але виникли деякі зауваження по тексту роботи. В тексті дисертації зустрічаються стилістичні та граматичні помилки.

На мій погляд не зовсім коректним є визначення проспективним аналізом результатів лікування пацієнтів з пухлинами грудного та поперекового відділів хребта за період 2008-2017 роки, в іншому місці зазначений період 2010-2017 рік(розділ 3 стр. 113,124). Це більш відповідає визначенню ретроспективного аналізу.

На сторінці 124 Ви надаєте відсоток хворих (2%,3%,0.5%) від загальної кількості хворих в яких не вдалося при пункційній біопсії встановити патоморфологічний діагноз. Доцільно було б указати і абсолютну кількість пацієнтів(не зрозуміло як вираховувати 0.5% від 268 хворих).

На сторінці 133-134 надана класифікація ушкоджень хребта досліджуваних пацієнтів з використанням загальноприйнятої класифікації F. Margel et all., з посиланням на публікації у списку використаної літератури під номером 186, але під цим номером значиться публікація інших авторів за 1990 р., а вище вказана класифікація була запропонована у 1994 році.

Чи отримані вами дозвільні документи на розробленні оригінальні пристрої та засоби для хірургічного лікування з пухлинами хребта.

Вказані питання та зауваження є предметом дискусії не зменшують цінність дисертаційної роботи та позитивну її оцінку.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота к.мед.н. А.І.Попова "Хірургічне відновлення опорної функції хребта в пацієнтів із пухлинними ураженнями грудного та поперекового відділів" є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати в галузі травматології та ортопедії, які у сукупності

вирішують важливу наукову проблему – покращення результатів лікування пацієнтів із пухлинними ураженнями грудного та поперекового відділів хребта.

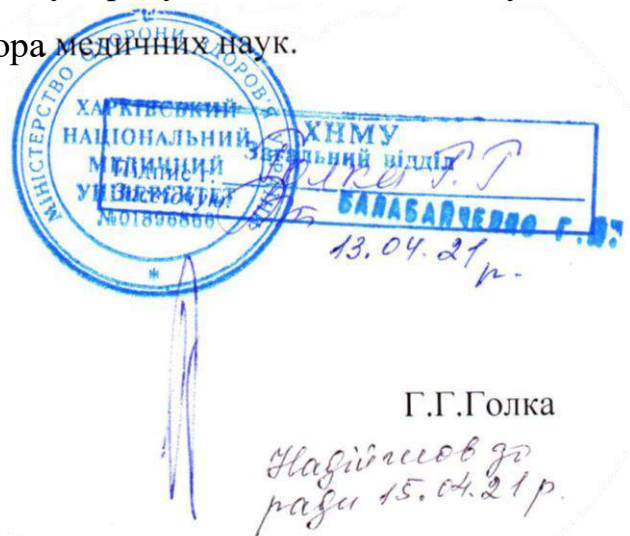
Результати проведеного дослідження повністю вирішують поставлені завдання. Мета досягнута.

Дисертаційне дослідження являється яскравим прикладом наукової роботи з використанням методів доказової медицини в області вертебрології.

Робота має важливе наукове та практичне значення отриманих результатів і повністю відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження ...", а здобувач гідний присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент

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



Г.Г.Голка

Гладішніков за
ради 15.04.21 р.