

ВІДГУК

на дисертаційну роботу к.мед.н. Попова Андрія Івановича «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 пацієнтів із пухлинними ураженнями хребта – одна з найскладніших проблем ортопедії, онкології та нейрохірургії. Функціональний стан хребта визначає соціальну та побутову активність онкологічного хворого, якість його життя, а внаслідок пухлинних уражень виникає порушення структур хребта і, відповідно, втрата опорної функції, біль і нервові розлади. Метастази в хребет виявляють у 71 % хворих на рак. При цьому в грудопоперековому відділі хребта метастатичні ураження виявляють до 70 % випадків, у поперековому і крижах — до 20 %. У пацієнтів із порушеною опорною функцією хребта реконструктивно-відновні операції з використанням транспедикулярних пристроїв дають змогу відновити його опороспроможність, виконати декомпресію нервових структур і знизити інтенсивність болю. Проте визначення оптимальної довжини заднього спондилодезу в разі паліативного та радикального хірургічного лікування пухлин хребта залишається відкритим питанням. Важливими для онкологічних пацієнтів є відтерміновані контрольні обстеження після хірургічного лікування для виявлення можливого рецидиву захворювання. Тому застосовані під час реконструктивних втручань у пацієнтів із пухлинами хребта імплантати мають бути не лише міцними й біосумісними, але й не створювати артефакти під час МРТ- та КТ-дослідження.

Застосовані в клінічній практиці класифікації й оціночні шкали не визначають необхідний обсяг хірургічного втручання для конкретного пацієнта, надаючи лише загальні рекомендації до тактики лікування. Наведені факти та відсутність єдиного підходу до відновлення опоро спроможності хребта в пацієнтів з пухлинними ураженнями грудного та поперекового відділів й

обумовлюють актуальність дисертаційної роботи Попова Андрія Івановича та її мету.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційна робота виконана відповідно плану науково-дослідних робіт 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 ЦФ.2015.2.НАМНУ, держреєстрація № 0015U003024; «Удосконалити діагностику та хірургічне лікування хворих на гематопоетичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта», шифр ЦФ.2018.2.НАМНУ, держреєстрація № 0118U003213)

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційне дослідження викладене українською мовою на 395 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 питань впливу пухлин хребта на його опороспроможність, різні оціночні шкали та класифікації, що використовують у разі хірургічного лікування, а також основні напрями хірургічного лікування пацієнтів із пухлинними ураженнями хребта. Ці питання вирішуються у відповідних розділах дисертаційної роботи.

Другий розділ складається з відомостей про матеріал і методи дослідження. За основу взято результати лікування 268 пацієнтів і патологічними ураженнями хребта (ретроспективне дослідження). Клінічну апробацію розробленого в процесі виконання роботи алгоритму вибору обсягу хірургічного втручання з використанням обґрунтованих і створених імплантатів проведено у 37 пацієнтів із пухлинними ураженнями грудного та поперекового

відділів хребта, які отримали лікування в клініці патології хребта ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

Для оцінювання ступеня важкості ушкодження, результатів лікування пухлин хребта і динаміки неврологічної симптоматики у пацієнтів автором використано такі методи: рентгенологічний, комп'ютерно-томографічний, магнітно-резонансне дослідження. Початковий рівень неврології до та після хірургічного лікування оцінювали за шкалою ASIA. Для верифікації діагнозу всім пацієнтам виконували пункційну біопсію осередка деструкції з подальшим гістологічним аналізом та встановленням патологоанатомічного діагнозу. Для створення раціонального алгоритму лікування пацієнтів із втратою опорної функції хребта внаслідок пухлинного ураження тіл грудних і поперекових хребців нами використані модифіковані діагностичні ознаки (X) та градації ознак (Xj): ступінь деформації тіла хребця, ступінь деформації тіла хребця, стеноз хребтового каналу, величина кіфотичної деформації, дефект задньої стінки тіла хребця. Для усіх груп пацієнтів рекомендована оцінка соматичного стану за шкалою Карновського. Для прогнозування тривалості життя пацієнтів використовували переглянуту прогностичну оцінку Tokuhashi.

Експериментальні дослідження. Математичне моделювання використано для оцінювання напружено-деформованого стану за різних варіантів пухлинного ураження та п'яти моделей блока хребців Th_{IX}–L_{III} з деформацією тіла хребця Th_{XII} та дегенерацією його губчастої кісткової тканини, а також різних варіантів заднього спондилодезу в разі втрати опороспроможності переднього комплексу. Виконано розрахунок міцності для різних варіантів закріплення системи фіксації хребта за умов резекції хребців L_I, L_{II}, Th_{XII}. Побудовано скінченно-елементні моделі ендопротеза хребця для комбінованого заднього спондилодезу грудного відділу хребта. Створено модель хребта разом із транспедикулярними гвинтами та міжтіловим ендопротезом, а також скінченно-елементні моделі ендопротезів грудного та поперекового хребців із вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу.

Біомеханічний метод застосований для вивчення характеру деформації

хребта та створення нових імплантатів, експериментальне моделювання та гістологічний аналіз для оцінювання остеоінтегративних властивостей вуглець-вуглецевих імплантатів із піровуглецевим покриттям та без нього. Статистичний метод - для визначення значущості отриманих результатів. Чудові біомеханічні та експериментальні дослідження. Зауважень до цього розділу немає.

У **третьому** розділі автором розроблено нові способи хірургічної діагностики пухлин хребта та проведено аналіз пункційної біопсії у пацієнтів із патологічними змінами у хребті. На основі ретроспективного дослідження аналізу результатів лікування пацієнтів із пухлинами грудного та поперекового відділів хребта виявлено особливості ушкодження анатомічних структур хребтового рухового сегмента, їх взаємозв'язок і фактори, які можуть впливати на вибір методу хірургічного лікування. Ними є: величина локального кіфозу; локалізація уражень; біль у спині; вид пухлини; тип ураження; кісткове ураження (літичне чи остеобластичне); стеноз хребтового каналу; неврологічна симптоматика.

У **четвертому** розділі представлено математичний алгоритм вибору обсягу хірургічного втручання в разі пухлин грудного та поперекового відділів хребта. З метою визначення найбільш вагомих факторів для створення алгоритму було обрано математичний статистичний метод – кластерний аналіз, який дає змогу розділити множинність досліджуваних об'єктів та ознак на однорідні групи (кластери), класифікувати велику кількість інформації, виділяючи при цьому статистично найбільш важливі ознаки. Статистичний аналіз прогностичних критеріїв у пацієнтів з новоутвореннями хребта показав, що найбільш вагомими ознаками, які впливають на вибір обсягу операції, є вид хірургічного втручання (радикальне або паліативне), неврологічна симптоматика, тип ураження хребця та стеноз хребтового каналу. Шляхом математичного моделювання на підставі визначених прогностичних критеріїв розроблено дерево рішень щодо вибору обсягу хірургічного втручання у пацієнтів із новоутвореннями хребта.

У **п'ятому** розділі дисертантом представлено результати дослідження

напружено-деформованого стану системи «хребет – імплантат» за різних варіантів пухлинного ураження з використанням різноманітних хірургічних методів (пункційна вертебропластика; пункційна вертебропластика + задній спондилодез; задній спондилодез; задній спондилодез + ендопротез тіла хребця) для відновлення опорної функції хребта. Зауважень до цього розділу немає.

Шостий розділ присвячено визначенню за допомогою математичного моделювання та біомеханічних досліджень оптимальних варіантів заднього спондилодезу в разі втрати опороспроможності переднього опорного комплексу хребта.

У сьомому розділі роботи вивчено в експериментах на щурах можливість використання імплантатів із вуглець-вуглецевого композиту з піровуглецевим покриттям та без нього для заміщення дефектів тіл хребців. Автором доведено, обидва види імплантатів мають біологічну сумісність із кістковою тканиною та кістковим мозком, не викликають запальних процесів. Проте остеointegraційні властивості виявилися кращими в імплантатів із піровуглецевим покриттям.

У восьмому розділі автором створено новітні методи хірургічного відновлення опорної функції хребта у пацієнтів із пухлинами грудних і поперекових хребців на основі математичного моделювання методом скінченних елементів і біомеханічних тестів. Розроблено ендопротез хребця для комбінованого заднього спондилодезу грудного відділу хребта та ендопротез з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного та поперекового відділів хребта.

У дев'ятому розділі наведено результати апробації алгоритму вибору обсягу хірургічного втручання в разі пухлин хребта з використанням розроблених способів і пристроїв. Доведено можливість із високою ймовірністю обрати для пацієнта з новоутворенням хребта відповідний обсяг хірургічного втручання за допомогою розробленого алгоритму та забезпечити задовільний результат лікування з відновленням опорної функції хребта. Встановлено покращення неврологічного статусу у 80 % пацієнтів і зниження інтенсивності больового синдрому в 91,9 %. Результати апробації новітніх методик дають

можливість рекомендувати їх для подальшого використання. Зауважень до цього розділу немає.

Наприкінці роботи наведено висновки, перелік використаних джерел літератури та додатки. Усі розділи логічно пов'язані, матеріал оформлено відповідно до наявних вимог.

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 експерименту та коректною інтерпретацією його 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 томографію), магнітно-резонансна томографія, гістоморфологічний, статистичний, є сучасними, відомими, визнаними, доступними для перевірки.

Експериментальна частина виконана із застосуванням відомих методик, в експерименті на тваринах враховано вимоги біоетики. Гістологічні дослідження здійснено 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. Методи статистичної обробки, що були застосовані, обрано адекватно. Зроблені висновки відповідають змісту дослідження, поставленій меті та завданням.

Усі наведені вище факти свідчать про обґрунтованість і достовірність отриманих даних і сформульованих на їх основі наукових положень та висновків.

Наукова новизна роботи

Уперше встановлено, що ступінь ушкодження тіла хребця, величина локального кіфозу та деформація задньої стінки тіла хребця є важливими морфологічними ознаками, які визначають анатомічні зміни структур хребтового рухового сегмента в разі ураження пухлинним процесом.

Уперше визначені статистично значущі прогностичні критерії та обґрунтований вибір обсягу хірургічного лікування пацієнтів із новоутвореннями хребта із застосуванням персоналізації діагностичних даних пацієнтів і шляхом математичного моделювання.

Уперше на підставі розроблених математичних моделей за різних варіантів пухлинного ураження хребців грудного та поперекового відділів хребта обґрунтовано ефективність різних видів хірургічного лікування – вертебропластики; комбінованого заднього спондилодезу (один хребець зверху, один знизу з вертебропластикою; два хребця зверху, два знизу; один-два хребця зверху, один-два знизу з використанням кейджа).

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

Уперше обґрунтовано механічну ефективність транспедикулярних конструкцій із різною кількістю фіксованих хребтових рухових сегментів у разі втрати опороспроможності переднього опорного комплексу грудного та поперекового відділів хребта.

Уперше експериментально на підставі порівняльного гістологічного аналізу доведено вищі остеointегративні властивості у вуглець-вуглецевих імплантатів із піровуглецевим покриттям порівняно з вуглецевими імплантатами без покриття.

Уперше на підставі вивчення поведінки біомеханічних, математичних та експериментально-біологічних моделей розроблені нові типи ендопротезів для міжтілового спондилодезу грудного та поперекового відділів хребта.

Уперше клінічно доведено ефективність застосування розробленої методики пункційної вертебропластики в разі дефекту задньої стінки тіла хребця грудного та поперекового відділів хребта, ураженого пухлинним процесом, а також методики інструментальної фіксації хребтових рухових сегментів кістковим цементом із використанням пункційної вертебропластики.

Практична значимість роботи

Розроблений алгоритм вибору обсягу хірургічного лікування пухлин хребта застосування дає змогу з високою вірогідністю обрати для пацієнта з новоутворенням хребта відповідний обсяг хірургічного втручання для забезпечення задовільного результату лікування.

Розроблено комбінований ендопротез з вуглець-вуглецевого композиту (патенти № 115715 та 120318, Україна), що дозволяє покращити результати лікування хворих на пухлинні ураження грудного та поперекового відділів хребта та контролювати динаміку пухлинного процесу в зоні операції.

Розроблено телескопічний ендопротез з вуглець-вуглецевого композиту (патент № 142816, Україна), що дозволяє покращити результати лікування хворих на пухлинні ураження грудного та поперекового відділів хребта та контролювати динаміку пухлинного процесу у зоні операції.

Запропоновано та удосконалено декілька методик хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами грудного та поперекового відділів хребта (патенти №135420 та № 139899, Україна).

Розроблені 3D-моделі грудного та поперекового відділів хребта можуть бути використані в подальших наукових дослідженнях з вивчення ушкоджень хребта будь-якого генезу.

Удосконалені та розроблені способи і пристрої для пункційної біопсії хребта (патенти № 107095, №107106, та № 97998, Україна) дозволяють отримати

біоптат у достатній кількості і якості не залежно від щільності тканини та підвищити діагностичний результат до 96 %.

Використання схеми заднього спондилодезу в разі втрати опороспроможності переднього комплексу грудного та поперекового відділів хребта дає можливість покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами хребта.

Основні положення дисертації детально обговорювалися на науково-практичних конференціях та викладені 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).

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» Національного харківського медичного університету.

Повнота викладених наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях

Основні положення, результати та висновки дисертаційного дослідження викладені в 30 наукових праць, 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.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли деякі запитання:

1. В експерименті запропонована телескопічна модель (вуглець-цемент-вуглець). Запитання: Чи відповідає дана модель телескопічному імпланту в клініці по функції. По структурі – так. А по функції?

2. В експериментальній моделі було 5 типів. В 1,2,3 було використано кістковий цемент і в 3 моделі - транспедикулярна фіксація. Запитання: чи це однаковий підхід з гемангіомами (доброякісна пухлина) і мієлома (злоякісна пухлина)?

3. Визначено 5 типів ушкоджень хребців. 3 тип – це ушкодження тіла хребця до 30 %, але менше 60 % із дефектом задньої стінки хребця. Я зрозумів, що це відповідає 2 і 3 моделі в експерименті, де кістковий дефект заповнювався кістковим цементом і виконувалася транспедикулярна фіксація. Запитання- як цей цемент зміг утриматися в тілі хребця навіть після сформування вертикальної перегородки із цього ж самого цементу і чи це було зроблено в експерименті?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота к.мед.н. Попова Андрія Івановича «Хірургічне відновлення опорної функції хребта в пацієнтів із пухлинними ураженнями грудного та поперекового відділів», є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані дані в галузі травматології та ортопедії, що розв'язують наукову проблему покращення результатів хірургічного відновлення опорної функції хребта в пацієнтів із пухлинними ураженнями тіл хребців грудного та поперекового відділів. Результати проведеного дослідження повністю вирішують поставлені задачі. Мета досягнута.

отримано нові науково обґрунтовані дані в галузі травматології та ортопедії, що розв'язують наукову проблему покращення результатів хірургічного відновлення опорної функції хребта в пацієнтів із пухлинними ураженнями тіл хребців грудного та поперекового відділів. Результати проведеного дослідження повністю вирішують поставлені задачі. Мета досягнута.

У процесі рецензування здобувач виправив ряд зауважень. Робота має важливе наукове та практичне значення й повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження...», а здобувач гідний присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю ортопедія і травматологія -14.01.21

Офіційний опонент

Завідувач відділу хірургії хребта зі спінальним (нейрохірургічним) центром, Державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України»
доктор медичних наук, професор

А.Т.Сташкевич

Згоден з присудженням
Заст. зав. відділу кадрів

Сташкевич А.Т.

12.04.21 р.

Надійшов до ради 15.04.21р.



Ст. інспектор відділу кадрів