

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

керівника відділу патології суглобів ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України», Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора **Філіпенка Володимира Акимовича** на дисертаційну роботу Качана Дмитра Ігоровича на тему:

«Тотальне ендопротезування колінного суглоба з вторинним остеоартрозом у хворих на ревматоїдний артрит, ускладненого багатоплощинними деформаціями» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" зі спеціальності 222 "Медицина"

Актуальність обраної теми дослідження

Ревматоїдний артрит – одна з основних проблем сучасної ревматології та ортопедії. Поширення цього захворювання серед дорослого населення становить 50–100 нових випадків на 100 000 населення щорічно [Young BL, Watson SL, Perez JL, McGwin G, Singh JA, Ponce BA, 2018 p.]

Згідно даних літератури, майже 50 % пацієнтів протягом перших 10 років від початку хвороби стають інвалідами. У цілому РА скорочує тривалість життя пацієнтів на 5–10 років, у тому числі й за рахунок коморбідності [James O'Dell, 2020 p].

В останні роки методом вибору ортопедичного лікування хворих на гонартроз за даними багатьох авторів є ендопротезування суглобів [Remst DF, Blaney Davidson EN, van der Kraan PM, 2015 p.]. Аналіз літературних джерел свідчить про певні проблеми, що виникають після таких операцій [Tjoumakaris FP, Tucker BC, Post Z, Pepe MD, Orozco F, Ong AC, 2014 p.].

Незважаючи на останні досягнення у фармакотерапії РА, ортопедо-травматологи все ще стикаються з важкими випадками вторинного артроза колінного суглоба (КоС) у хворих на ревматоїдний артрит, що ускладнені великими дефектами кісток, наявністю згинальної контрактури, вираженими фронтальними деформаціями, а також їх комбінацією. Багатоплощинні деформації колінного суглоба є серйозною проблемою для відновлення функції колінного суглоба після ендопротезування.

Розхитування та нестабільність компонентів ендопротеза є вагомою

проблемою та поширеною причиною незадовільних результатів тотального ендопротезування колінного суглоба, особливо при ревматоїдному артриті. Для досягнення успішного результату оперативного втручання, ключовими залишаються такі фактори, як оптимальне відновлення вісі кінцівки, адекватний баланс зв'язкового апарата і корекція деформацій [Takeda R, Matsumoto T, Omata Y, Inui H, Taketomi S, Nagase Y, Nishikawa T, Oka H, Tanaka S., 2023 p.].

Нестабільність ендопротеза колінного суглоба найчастіше пов'язана з великогомільковим компонентом, тому подовжувач великогомількового компонента зазвичай використовується при складних первинних втручаннях частіше, ніж подовжувач стегнового компонента.

Тому вивчення проблеми тотального ендопротезування колінного суглоба у хворих на ревматоїдний артрит, ускладненого багатоплощинними деформаціями, є актуальним, а обраний автором напрямок дослідження цілком виправданий.

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

Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідною роботою автора.

За мету дослідження обрано покращення результатів тотального ендопротезування колінного суглоба хворих на РА за наявності багатоплощинних деформацій.

Належний науковий рівень кваліфікаційної роботи забезпечений дотриманням усіх вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її безпосереднього виконання – від обрання актуальної теми, визначення мети і конкретних завдань, методів досліджень, ретельним опрацюванням і аналізом результатів досліджень з порівнянням із сучасними даними літератури, достовірним статистичним обробленням і узагальненням отриманих результатів. Загалом дисертація виконана на високому науково-методичному рівні відповідно до вимог стосовно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Усі опубліковані праці за результатами наукового дослідження відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету

Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року.

Новизна представлених результатів досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

- Отримані результати дослідження мають важливе теоретичне та практичне значення, оскільки дозволяють покращити результати тотального ендопротезування колінного суглоба з вторинним остеоартрозом, ускладненого багатоплощинними деформаціями у хворих на ревматоїдний артрит. Здобувачем поглиблено знання щодо остеогенної активності стовбурових стромальних клітин у суглобових кінцях (у місцях фіксації компонентів ендопротеза) колінного суглоба з багатоплощинними осьовими деформаціями, вперше виконано порівняльний аналіз показників остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку хворих на вторинний гонартроз на ґрунті ревматоїдного артрит та хворих на первинний гонартроз за наявності багатоплощинних деформацій. Автором досліджено гетерогенність структури субхондральної кісткової тканини проксимального відділу великогомілкової кістки у хворих на ревматоїдний артрит на основі пошарових КТ-сканів колінного суглоба, вперше проведено кореляційний аналіз між показниками остеогенної активності стовбурових стромальних клітин проксимального відділу великогомілкової кістки та коефіцієнтом Хаунсфілда, що визначається під час КТ обстеження. На основі отриманих результатів досліджень, розроблено показання до застосування подовжувачів великогомілкового компонента при ендопротезуванні колінного суглоба у хворих на РА, ускладненого багатоплощинними осьовими деформаціями.

Матеріали дисертації в повному обсязі відображено у 7 наукових працях, в тому числі 3 – в наукових статтях в журналах, що входять наукометричних баз Web of Science та Scopus.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій
Достовірність роботи підтверджена результатами клінічного, комп'ютерного томографічного, біомеханічного, культурального, статистичного досліджень та практичним застосуванням розроблених принципів передопераційної підготовки до тотального ендопротезування колінного суглоба хворих на

ревматоїдний артрит. Комплексне дослідження є багатоплановим за об'ємом використаного клінічного матеріалу, всебічністю напрямів досліджень.

Робота ґрунтується на принципах доказовості, системного підходу з позицій сучасних знань та положень. Використані сучасні методи дослідження. Поставлені завдання вирішені в повному обсязі, що дозволило отримати нові дані та сформулювати обґрунтовані наукові положення.

Висновки, що їх наведено в дисертаційному дослідженні, науково обґрунтовані, зроблені на основі фактичного матеріалу проведених досліджень і статистичної значущості отриманих результатів, цілком відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Автор також виконав статистичне оброблення, аналіз та узагальнення отриманих даних, запропонував практичні рекомендації щодо застосування тібіального подовжувача при ендопротезуванні колінного суглоба у хворих на ревматоїдний артрит. Отже, робота виконана на високому методологічному рівні, а здобувач оволодів необхідними для доктора філософії компетенціями.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційна робота виконана на достатньому науково-методичному рівні. Детально розроблений і методологічно обґрунтований план дисертаційного дослідження дозволив автору отримати цілком репрезентативні дані, виконати всі завдання, реалізувати поставлену мету. Застосовано досить повний спектр досліджень: клінічні, інструментальні неінвазійні (рентгенографія, КТ), культуральні, математичне моделювання. Статистичне оброблення даних проведено коректно, підтверджено статистичну значущість отриманих результатів, і цього цілком досить для отримання статистично достовірних даних.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Автором вперше встановлено, що згідно з кореляційним аналізом при показнику коефіцієнта Хаунсфілда +350 HU, значення кількості КУОф в 1 см³ спонгіозної кісткової тканини сягає $1,0 \pm 0,3$, що свідчить про

збережену остеогенну активність кісткової тканини та задовільні реноваційні властивості. Тому для хворих на РА при показниках коефіцієнта абсорбції кісткової тканини великогомілкової кістки на глибині 3 см від суглобової поверхні КоС нижче +350 HU автор рекомендує застосовувати подовжувач тібіального компонента.

Автором удосконалено техніку ендопротезування колінного суглоба у хворих на РА з багатоплощинними деформаціями, шляхом механічної адаптації великогомілкового плато та застосування подовжувача тібіального компонента.

Практичне значення роботи є дуже важливим. Автор розробив тактику передопераційної підготовки, що дозволяє хірургам визначитись із необхідністю застосування тібіального подовжувача у хворих на ревматоїдний артрит. Також даний спосіб дозволяє запобігти ранній нестабільності тібіального компонента ендопротеза у хворих на ревматоїдний артрит.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена на 154 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 2 діаграмами, 29 таблицями та 38 рисунками і складається із вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який містить 146 джерел світової літератури, з них 121 за останні 10 років.

Впровадження результатів у практику

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику відділу захворювань суглобів у дорослих ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України», травматолого-ортопедичному відділенні КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», відділенні ендопротезування та реконструктивної ортопедії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ортопедо-травматологічному відділенні КНП «Черкаська обласна клінічна лікарня», у Високоспеціалізованому Центрі ортопедії, ендопротезування та реконструктивної травматології КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня».

Коротка характеристика окремих розділів роботи

У вступі надано загальну характеристику роботи, обґрунтовується актуальність теми дисертації, наукова новизна, практичне значення. Чітко сформульована мета дослідження. Задачі дослідження відповідають поставленій меті.

Аналітичний огляд літератури присвячено сучасному стану проблеми діагностики та лікування хворих на ревматоїдний артрит з вторинним гонартрозом.

Перший розділ (матеріали і методи дослідження) присвячено загальній характеристиці пацієнтів, методам обстеження. В розділі також висвітлена методика статистичного аналізу. Методи і методики, які застосовувались є сучасними, відповідають світовому рівню.

Другий розділ роботи (Результати клініко-рентгенологічних досліджень хворих на ревматоїдний артрит з багатоплощинними деформаціями колінного суглоба) присвячений вивченню особливостей клінічного обстеження хворих на РА, встановлено, що лише клінічний огляд хворих на пізніх стадіях РА з багатоплощинними деформаціями КоС є малоінформативним, що імовірно пов'язано з поліструктурним ураженням КоС, та потребує дообстеження шляхом біомеханічного, інструментальних досліджень та використання спеціалізованих шкал. Описано результати оцінки функції колінного суглоба та результатів ендопротезування колінного суглоба у термін від 3 місяців до 3 років після хірургічного втручання, описано основні причини задовільних та незадовільних результатів. З отриманих даних під час обстеження хворих у післяопераційному періоді, зроблено висновок про беззаперечний позитивний вплив ендопротезування КоС за наявності багатоплощинних деформацій у хворих на пізніх стадіях РА на відновлення сили м'язів проксимального відділу нижніх кінцівок.

У третьому розділі («Результати біомеханічного дослідження») під час біомеханічного дослідження на твердотілій 3D-моделі колінного суглоба за допомогою інструментів SolidWorks встановлено, що в наслідок пасивного

розгинання у КоС на 3° навантаження на виростки плато великогомілкової кістки збільшилося на 95,2 %. Розподіл навантаження на проксимальний відділ великогомілкової кістки НДС на моделі в цілому та пошарово на кожному зрізі оцінювали за показниками переміщень, деформацій та напружень за Мізесом. Досліджено, що показники деформацій по площинах зрізів відрізняються, з найбільшими відмінностями в ділянках локалізації остеопоротично зміненої губчастої кісткової тканини. В деяких місцях ці деформації досягають 3% від товщини зрізу. Саме в цих місцях можуть виникати пластичні деформації (зминання окремих клітин губчастої тканини), що в свою чергу буде викликати формування нових ділянок ущільненої тканини. Також має місце закономірність розташування ділянок з максимальними показниками деформації в ділянках контакту з більш пружними частинами зрізу. У зв'язку з тим, що за рахунок деформацій навантаження по всій площині зрізу стає не рівномірним, більш пружний кортикальний шар буде сприймати на себе додаткове навантаження. Під дією циклічних навантажень, це буде призводити до додаткових напружень в цих ділянках та викликати больову реакцію у пацієнта.

У четвертому розділі, «Результати дослідження клоногенної активності та реноваційних властивостей кісткової тканини проксимального відділу великогомілкової кістки», розроблені твердотільні 3D моделі колінного суглоба дозволили дисертанту визначити напруження на задніх відділах суглобових поверхонь кісток, що зчленують колінний суглоб і провести статистичні паралелі з показниками гістоморфометрії. Було встановлено, що найбільше навантаження припадає на задні структури колінного суглоба за згинальної контруктури. З метою підтвердження біомеханічних і морфологічних даних автор провів порівняння реноваційних властивостей кісткової тканини переднього і заднього відділів плато великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА та первинний гонартроз у відповідних ділянках. Як засвідчили результати проведених досліджень, загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см^3 спонгіози переднього відділу плато великогомілкової кістки у 2,3 рази нижча порівняно з параметром

цього показника у задньому відділі. Але щодо функціональних показників: кількості КУОф в 1 см^3 спонгіози та ефективності клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин спонгіозної кістки, то вони у 2 рази і понад 15 разів відповідно вищі у передньому відділі порівняно з заднім відділом плато великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА. Відмінність є достовірно нижчою за Стьюдентом ($p < 0,05$) між переднім і заднім відділами за показником ефективності клонування. Загальна кількість ядровмісних клітин, кількість КУОф в одиниці об'єму і ефективність їх клонування у понад 3, 16 і 6 разів відповідно вищі з глибини 3 см від суглобової поверхні великогомілкової кістки порівняно з параметрами таких же показників з глибини в 1 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки хворих на гонартроз на ґрунті РА. Відмінність є достовірно вищою за Стьюдентом ($p < 0,05$) за загальною кількістю ядровмісних клітин в 1 см^3 і ефективністю клонування між показниками з глибини 3 см і 1 см. Отже, як свідчать проведені дослідження, на глибині 3 см від суглобової поверхні проксимального епіметафізу великогомілкової кістки умови для вторинної фіксації ніжки ендопротеза колінного суглоба значно кращі. Можна припустити, що за однакових інших умов, «виживаність» ендопротеза з подовженою ніжкою буде більшою.

У п'ятому розділі, «Результати імунологічних досліджень крові», встановлено, що у хворих на ревматоїдний артрит спостерігається дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що потребує передопераційної підготовки та післяопераційного імунологічного моніторингу.

У шостому розділі «Статистична обробка отриманих результатів» на основі кореляційного аналізу, виявлено, що при показнику коефіцієнта Хаунсфілда $+350 \text{ HU}$, значення кількості КУОф в 1 см^3 спонгіозної кісткової тканини сягає $1,0 \pm 0,3$, що свідчить про збережену остеогенну активність кісткової тканини та задовільні реноваційні властивості. Хворим на РА, при показниках коефіцієнта абсорбції кісткової тканини великогомілкової кістки на глибині 3 см від суглобової поверхні КоС нижче $+350 \text{ HU}$, рекомендовано застосовувати подовжувач тібіального компонента.

Отримані дані досліджень підсумовано у розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень».

Висновки роботи повністю дають відповідь на поставлені завдання, мають теоретичне та практичне значення і повністю витікають із проведених досліджень.

Публікації. Матеріали дисертації в повному обсязі відображено у 7 наукових працях, в тому числі 3 – в журналах, що входять до наукометричних баз Web of Scince та Scopus.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, запитання до здобувача

Принципові зауваження та заперечення, які здатні вплинути на наукову та практичну цінність дисертаційної роботи відсутні. Мають місце дрібні недоліки дидактичного та технічного характеру, що ніяким чином не впливає на позитивну оцінку роботи. Однак я маю зауваження дискусійного характеру.

Автор по тексту роботи користується терміном «дегенеративно-дистрофічні» захворювання. Згідно з дефініцією понять – це синоніми. Тому я вважаю, що більш вірним буде використання терміну «дегенеративний» чи «дистрофічний» стосовно остеоартрозу.

Я маю також запитання до здобувача:

1. На стор. 35 вказано, що всього лікувалося 103 пацієнта, (43 хворих на ревматоїдний артрит, та 60 – з вторинним остеоартрозом). А далі – ендопротезування виконано 46 хворим на ревматоїдний артрит, та 73 хворим з остеопорозом. Роз'ясніть цю плутанину. Така ж плутанина на стор. 37 та 112 – хворих 113.

2. На цій же сторінці (35) автор пише – «в дослідження включалися хворі із загальною кількістю балів > 6». До цього ніякої мови про бали не було. Що мається на увазі?

3. В дисертації вказано, що при ендопротезуванні використовувалися подовжувачі великогомілкового компоненту довжиною 14, 15 та 17 мм. Можливо мова йде про діаметр?

4. На стор. 67 автор пише, що через 1 рік після операції він спостерігав 3 випадки незадовільних результатів внаслідок інфекційних ускладнень. Однак тільки 1 випадок був пов'язаний з перипротезною інфекцією. Що було у інших 2 хворих?

5. На стор. 72 вказано, що у 100 % хворих групи А (ревматоїдний артрит) спостерігався системний остеопороз. Яке дослідження підтверджує цей діагноз?

Висловлені зауваження та запитання не применшують загальної високої оцінки науково-теоретичного та методологічного рівня дисертаційної роботи.

Відсутність порушень академічної доброчесності

Дисертаційне дослідження Качана Д.І. виконано з дотриманням усіх принципів академічної доброчесності. Текст дисертації було перевірено за допомогою програмного забезпечення StrikePlagiarism. З результатами звітності щодо подібності роботи ознайомлений. Дисертація Качана Д.І. визнана оригінальною, яка не містить елементів академічного плагіату.

Висновок про відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Качана Дмитра Ігоровича «Тотальне ендопротезування колінного суглоба з вторинним остеоартрозом у хворих на ревматоїдний артрит, ускладненого багатоплощинними деформаціями» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 – «Медицина» є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові положення і науково обгрунтовані результати та за сукупністю отриманих результатів вирішує актуальне наукове та практичне завдання, вносить нові дані в систему сучасних уявлень про діагностику, оптимізує лікування.

Враховуючи актуальність, обсяг та рівень досліджень, теоретичне та практичне значення отриманих даних, об'єктивність та обгрунтованість висновків, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Качана Дмитра Ігоровича «Тотальне ендопротезування колінного суглоба з вторинним остеоартрозом у хворих на ревматоїдний артрит, ускладненого

багатоплощинними деформаціями» відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а її автор Качан Дмитро Ігорович заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" зі спеціальності 222 "Медицина".

Офіційний опонент:

**керівник відділу патології суглобів
ДУ «Інститут патології хребта
та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка
НАМН України»**

**Заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор**

Філіпенко В.А.