

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Головіної Яніни Олександрівни «Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження (експериментально-клінічне дослідження)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю: 14.01.21 –травматологія та ортопедія

Ступінь актуальності обраної теми дослідження. Заміщення великих кісткових дефектів після сегментарної резекції довгих кісток у пацієнтів із кістковими пухлинами залишається актуальною проблемою та складним завданням для ортопедії. Варіанти заміщення великих пострезекційних дефектів довгих кісток включають в основному механічну та біологічну реконструкцію. При механічній реконструкції використовуються металеві ендопротези для відновлення кісткових дефектів та опороспроможності кінцівки. Незважаючи на сприятливий короткостроковий прогноз, довгострокові результати можуть бути незадовільними через невідповідність модуля пружності кісткової тканини та металевого ендопротезу, що призводить до розхитування та обмеженого терміну служби імплантату.

Біологічна реконструкція включає використання різних біоматеріалів для відновлення структурної цілісності та біологічної активності кісткових дефектів. Загальновідомим найбільш прийнятним матеріалом для реконструктивної кісткової хірургії є аутотрансплантат, проте при значних кісткових дефектах його використання обмежене. У цих випадках протягом багатьох років застосовуються великосегментні алотрансплантати, проте дотепер клінічна ефективність цього методу варіюється в різних лікувальних центрах; відсутній консенсус або рекомендації щодо способу з'єднання алотрансплантату з кісткою реципієнта, процеси репарації в даній зоні, взаємовідносини між алотрансплантатом та ендопротезом, зменшення нешкідливого впливу цитостатиків на процеси остеогенезу. Отже, експериментально-клінічні дослідження, спрямовані на удосконалення та розробку нових методик фіксації

сегментарних алоімплантатів та кістки реципієнта, вивчення процесів ремоделювання кісткової тканини за умов кісткової алопластики та впливу на ці процеси цитостатиків, а також поліпшення якості сегментарних алоімплантатів дозволять покращити онкологічний й функціональний результат лікування, покращити якість життя даної категорії пацієнтів і таким чином вирішити важливу медико-соціальну проблему в галузі ортопедичної онкології.

Зв'язок дисертації з науковими програмами. Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України» («Розробити нові та удосконалити існуючі методики алокомпозитного ендопротезування при лікуванні хворих з пухлинами довгих кісток» держреєстрація No 0114U003018, 2014-2016pp.; «Розробити методики біореконструкції дефектів довгих кісток та суглобів при хірургічному лікуванні хворих з кістковими пухлинами» держреєстрація No 0118U003215, 2018-2020 pp.; «Розробити диференційовані підходи до хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами кісток тазу» No держреєстрації 0120U103048 2021-2023 pp.).

Мета роботи - створити систему хірургічного лікування хворих із пухлинними ураженнями довгих кісток кінцівок шляхом обґрунтування, розроблення та аналізу клінічного застосування біореконструкції післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними алоімплантатами.

Мету дисертаційної роботи було досягнуто при виконанні 9 завдань з використанням наступних методів дослідження: клінічні, променевої діагностики (рентгенографія, комп'ютерна томографія, сонографія), магнітно-резонансна томографія, морфологічні, біомеханічні, біохімічні, математичне моделювання з використанням методу кінцевих елементів, експериментальне моделювання на тваринах, статистичний.

Особиста участь автора в отриманні наукових результатів, викладених у дисертації. Дисертаційна робота є самостійною завершеною

науковою працею. Автором особисто обрано напрямок роботи, визначені мета і завдання дослідження, проведений науково-інформаційний пошук з аналізом та узагальненням даних сучасних джерел вітчизняної та світової наукової літератури за темою дисертації, проведено експериментальну частину роботи на тваринних моделях. Особисто автором узагальнено результати клінічних, рентгенологічних, комп'ютерно-томографічних, лабораторних досліджень пацієнтів та експериментальних даних; визначено показання до хірургічних втручань на пацієнтах із пухлинами кісток із застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів, розроблено диференційовану систему хірургічного лікування пацієнтів із застосуванням кісткових алоімплантатів, розроблено методики алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток. Ідея створення індивідуального ендопротезу для алокомпозитного ендопротезування, а також універсального шаблону для східцеподібної остеотомії запропоновано особисто автором. Інтерпретація отриманих результатів належить особисто авторові, нею сформульовано висновки роботи. Особисто автор виконав всі статистичні дослідження. Експериментальні дослідження виконані в Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України»: морфологічні дослідження зони з'єднання алоімплантата і кістки реципієнта при алокомпозитному ендопротезуванні на тваринних моделях та інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів із післяопераційним введенням цисплатину – у лабораторії морфології сполучної тканини за консультативної допомоги завідуючої к.б.н. Ашукіної Н.О.; біомеханічні дослідження міцності системи «сегментарний кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка реципієнта» (на експериментальних тваринах), обґрунтування методики фіксації алоімплантата та кістки реципієнта, дослідження напружено-деформованого стану в системі кістковий алоімплантат – металевий алоімплантат – кістка реципієнта» за різних умов; дослідження рентгенологічної оптичної щільності

кісткової тканини у зоні контакта алоімплантата та кістки реципієнта – в лабораторії біомеханіки за консультативної допомоги наукових співробітників Карпінського М.Ю., Карпінської О.Д.; біохімічне дослідження маркерів остеогенезу у разі інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів за різних умов експерименту – в лабораторії клінічної діагностики за консультативної допомоги завідувачої к.б.н. Леонтьєвої Ф.С.

Автором самостійно написано всі розділи дисертації, описані та проілюстровані отримані результати, проведений аналіз даних та їх узагальнення. Самостійно сформульовані висновки, підготовлено оригінальні статті та висвітлені результати досліджень на наукових форумах. У роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача і не були використані результати та ідеї співавторів публікацій. Співавторами надані консультації під час інтерпретації експериментальних та лабораторних даних. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Виходячи з цього, особистий внесок здобувача у виконанні дисертаційного дослідження є безсумнівним.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають вимогам до такого виду досліджень. Високий рівень обґрунтованості наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, їх вірогідність забезпечені:

– професійним вирішенням автором низки наукових завдань, що сприяло реалізації поставленої мети дослідження, та адекватністю структурно-логічної схеми дослідження визначеній меті: кожен наступний розділ органічно пов'язаний з попереднім і доповнює його;

– використанням широкої джерельної бази за темою дисертації і достатнім масивом аналітичних даних (список використаної літератури містить 166 джерел);

– відповідності предметної спрямованості дисертаційного дослідження паспорту наукової спеціальності 14.01.21 «травматологія та ортопедія»;

– обґрунтуванням на основі метааналізу - вищого рівня доказовості - та порівняльного аналізу результатів хірургічного лікування хворих на пухлини кісток переваг алокомпозитного ендопротезування при заміщенні післярезекційних дефектів довгих кісток порівняно з модульним ендопротезуванням як метода, що забезпечує кращі функціональні результати та знижує частоту інфекційних ускладнень;

– встановленням найбільш ефективного підходу до перебудови та васкуляризації кісткового алоімплантата, який полягає у поєднанні східцеподібної остеотомії в зоні з'єднання алоімплантата з кісткою реципієнта, безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, додаткового використання кісткових автотрансплантатів при виконанні алокомпозитного ендопротезування;

– визначенням найвищої біомеханічної міцності системи «кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка реципієнта» за умов застосування східцеподібної остеотомії в поєднанні з алокомпозитним ендопротезуванням;

– доведенням ефективності запропонованої методики — східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімплантата з кісткою реципієнта при алокомпозитному ендопротезуванні, безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям та додаткового використання кісткових автотрансплантатів у зоні з'єднання — за результатами дослідження оптичної рентгенологічної щільності кісткової тканини як в експерименті, так і під час клінічних досліджень;

– встановленням за результатами експериментального дослідження *in vivo* інкорпорації кісткових алоімплантатів, стерилізованих за різних умов, негативного впливу на остеогенез післяопераційного введення цитостатичного препарату, що перешкоджає зрощенню алоімплантата з кісткою реципієнта;

- доведенням на підставі розроблених математичних моделей, які враховують різні варіанти алокомпозитного ендопротезування та стадії формування регенерату між алоімплантатом й кісткою реципієнта, найбільшої ефективності використання східцеподібної остеотомії у зоні її з'єднання у разі алокомпозитного ендопротезування;

- розробленням диференційованого підходу до вибору оптимальної хірургічної тактики та способів хірургічного етапу лікування хворих з пухлинами довгих кісток ;

- всебічним охопленням досліджуваної проблеми при апробації отриманих результатів у фахових виданнях та під час наукових симпозіумів.

Практичне значення отриманих результатів полягає насамперед у розробці й вдосконаленні методик алокомпозитного ендопротезування й сегментарної кісткової алопластики, доведенні ефективності та провадженні у практику охорони здоров'я розробленої обґрунтованої системи хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток із застосуванням представлених методик сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток. Автором створено низку розробок: спосіб алокомпозитного ендопротезування (патент України No145498), що дозволяє проводити органозбережне хірургічне лікування пацієнтів із пухлинами кісток; індивідуальний ендопротез для алокомпозитного ендопротезування післярезекційних дефектів проксимального відділу стегнової кістки, використання якого, за умов безцементної фіксації, значно знижує ризик виникнення нестабільності ніжки ендопротеза та її механічного пошкодження; універсальний шаблон для виконання східцеподібної остеотомії, який дозволяє виконувати ідентичну остеотомію кістки реципієнта і кісткового сегментарного алоімплантата, що сприяє успішному остеогенезу; експериментальна модель способу фіксації імплантованого алокомпозитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки (патент України No 137301).

Наукові рекомендації, висновки, пропозиції, отримані в дисертації, були враховані і використані в клінічній практиці Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», Комунального некомерційного підприємства «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги», Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального некомерційного підприємства «Міська багатoproфільна лікарня No 18» Харківської міської ради, Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку». Також результати дослідження впроваджено в навчальний процес та наукову роботу кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Полтавського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Система показань і хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами кісток із застосуванням методик алокомпозитного ендопротезування й сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток, обґрунтована, розроблена, апробована та впроваджена автором, дає змогу покращити результати оперативних втручань, що має прикладне значення, і має бути включеною до протоколів надання медичної допомоги хворим із пухлинами кісток та великими дефектами довгих кісток.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях. Основні наукові положення і висновки дисертації висвітлено у 34 наукових працях, з яких: 21 наукова стаття у фахових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України для опублікування результатів дисертаційних досліджень, 2 патента України, 11 тез доповідей у збірниках і матеріалах наукових форумів різного рівня.

Кількість, обсяг та зміст друкованих праць відповідають вимогам ДАК МОН України щодо публікацій основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора наук.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам. Дисертаційна робота Головіної Я.О. побудована за традиційною схемою і складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», розділу аналізу джерел наукової літератури, 10 розділів власних досліджень (метааналіз та системний порівняльний аналіз результатів досліджень з наукової літератури та 9 розділів результатів експериментальних та клінічних досліджень), висновків, списку використаних джерел (44 - кирилицею та 122 латиницею) та додатків. Робота добре ілюстрована, вміщує 37 таблиць, 134 рисунки.

Вступ має всі необхідні структурні частини, які характеризують роботу: обґрунтування актуальності теми дисертаційного дослідження, визначення мети та завдань роботи, її зв'язку з науковою програмою, новизна та практична значущість роботи, відомості про особистий внесок автора, публікації за темою дисертації та її апробація, структура роботи.

Перший розділ - аналітичний огляд літератури, в якому автор оцінює результати використання наявних методів хірургічного лікування пацієнтів із пухлинними ураженнями довгих кісток зі застосуванням сегментарних кісткових алоімплантів. В розділі представлені методики алокомпозитного ендопротезування, види алотрансплантатів (особливості їхньої стерилізації). Далі дисертант аналізує ускладнення алокомпозитного ендопротезування та сегментарної кісткової алопластики за 2 показниками: онкологічним та ортопедичним результатами лікування. Обсяг і зміст цієї частини роботи відповідають загальній схемі та спрямованості дисертації.

У другому розділі - матеріалах та методах дослідження - представлено методику метааналізу результатів лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами довгих кісток зі застосуванням методик індивідуального або модульного та алокомпозитного ендопротезування з використанням сертифікованого програмного забезпечення Кокранівського співробітництва Review manager 5.3.

Далі автор надає характеристику експериментальних гістологічних, біомеханічних, рентгенометричних, біохімічних досліджень на тваринних моделях, математичного моделювання з використанням методу кінцевих елементів.. Експеримент на тваринах (щурах) проведений із дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Усі хірургічні втручання виконувалися в умовах асептики та антисептики під загальним знеболюванням. План експерименту та відповідність виконаного дослідження сучасним вимогам біоетики затверджені на засіданнях Комітету з біоетики інституту (протоколи № 204 від 15.06.2020 р.; № 227 від 28.11.2022 р. відповідно). В подальших частинах розділу подано характеристику контрольованих клінічних досліджень. Методи статистичної обробки із застосуванням сучасних статистичних інструментів забезпечують переконливість отриманих результатів і обґрунтованість висновків.

Розділ 3 присвячений метааналізу і системному порівняльному аналізу ефективності використання методики алокомпозитного ендопротезування на основі дослідження наукової літератури. За результатами статистичних досліджень доведено з вищим рівнем доказовості достовірну перевагу алокомпозитного ендопротезування щодо функціональних результатів за шкалою MSTS над методом модульного ендопротезування у разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки.

У *розділі 4* представлені результати експериментального морфологічного дослідження *in vivo* процесу репаративного остеогенезу зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного ендопротезування у терміни 3, 6 та 9 міс. після операції. Автором встановлено, за оцінкою ознак активної перебудови, реваскуляризації автотрансплантатів й подальшого кісткового зрощення, перевагу східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімплантата з кісткою реципієнта з додатковим використанням кісткових

автотрансплантатів в зоні з'єднання алоімплантата й кістки реципієнта над поперечною остеотомією.

У розділі 5 надані результати біомеханічного дослідження методики фіксації алоімплантата та кістки реципієнта (*in vivo*). Аналіз даних міцності стегнових кісток щурів з різними видами остеотомії у разі алокомпозитного ендопротезування через 3 та 6 міс. після операції дозволив встановити, що при східцеподібній остеотомії міцність оперованих кісток близька до інтактних кісток контрлатеральних кінцівок, тоді як при поперечній остеотомії, міцність оперованих кісток значущо поступається міцності кісток контрлатеральних кінцівок.

Розділ 6 представляє результати експериментального (*in vivo*) рентгенометричного дослідження рентгеноогічної щільності кісткової тканини у зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта через 3 та 6 міс. після операції. Автором показано, що виконання більш стабільної східцеподібної остеотомії для з'єднання кістки реципієнта з кістковим сегментарним алоімплантатом сприяє скорішому набуттю щільності кісткового регенерату.

У розділі 7 розкрито особливості інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів із післяопераційним введенням цисплатину. Аналіз результатів морфологічного й біохімічного досліджень перебудови алогенного кісткового імплантата залежно від способу його стерилізації (γ -випромінювання або насичення антибіотиком), а також від використання цисплатину в післяопераційному періоді продемонстрував негативний вплив цисплатину на відносний вміст кісткової тканини, що утворюється в умовах кісткової алопластики, та достовірне зниження рівня маркерів остеогенезу, що непрямо свідчить про порушення процесів ремоделювання з перевагою резорбції над кісткоутворенням.

8 розділ представляє результати математичного моделювання методом кінцевих елементів алокомпозитного й індивідуального ендопротезування з

дослідженням напружено-деформованих станів у системі «кістковий алоімплантат-металевий імплантат-кістка». Аналіз отриманих даних показав біомеханічні переваги методики алокомпозитного ендопротезування перед індивідуальним ендопротезуванням у разі післярезекційних дефектів довгих кісток, а саме знизити вдвічі рівень механічних напружень в зоні з'єднання кісткового алоімплантата та кістки реципієнта.

У розділі 9 обгрунтовано систему диференційованого хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів, в якій застосовуються розроблені й удосконалені методики алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики: спосіб заміщення післярезекційного дефекту дистального відділу великогомілкової кістки артикуючим сегментарним алоімплантатом (патент України No 145498), власний ендопротез, спосіб заміщення післярезекційних діафізарних дефектів довгих кісток сегментарним кістковим алоімплантатом. Розроблено показання та алгоритмізовану схему диференційованого підходу до хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами довгих кісток з застосуванням сегментарних алоімплантатів для заміщення післярезекційних дефектів кісток. Представлено успішні результати клінічного застосування методики алокомпозитного ендопротезування та сегментарної алопластики у основній групі пацієнтів з 16 осіб із заміщенням післярезекційного дефекту алоімплантатом з фіксацією інтрамедулярним стрижнем (5 пацієнтів); алокомпозитне ендопротезування (пацієнти з локалізацією пухлинного вогнища у проксимальному відділі стегнової кістки) - 2 хворих; заміщення післярезекційного дефекту кістки алоімплантатом, що фіксовано за допомогою накісткового остеосинтезу пластинами - 9 осіб.

У розділі 10 представлено результати застосування розроблених методик за чіткими показаннями, що дало змогу зменшити ризики виникнення ускладнень, пов'язаних з кістковою алопластикою. Біологічне відновлення втраченої

кісткової тканини та максимально швидке відновлення функції ураженої кінцівки за рахунок застосування металевих конструкцій дозволяє широко застосовувати авторську методику в лікуванні онкологічних хворих за даними клінічних й рентгенологічних (в тому числі рентгенометричних) досліджень.

Всі розділи містять статистично оброблені показники проведених експериментальний й клінічних досліджень, добре ілюстровані таблицями, фотографіями та діаграмами.

Висновки повністю відповідають сформульованим завданням та змісту самої роботи та впливають з її основних положень.

Детальний аналіз представлених рукопису та автореферату дисертації дає підстави констатувати ідентичність автореферату й основних положень дисертації. Наведені в авторефераті наукові положення, висновки і рекомендації в повному обсязі розкриті й обґрунтовані в тексті дисертації.

Дисертація та автореферат оформлені відповідно до вимог ДАК Міністерства освіти і науки України, що висуваються до такого роду наукових робіт.

Зауваження та дискусійні положення щодо змісту дисертації. Загалом дисертаційне дослідження виконано на високому науково-теоретичному рівні. Однак під час рецензування дисертаційної роботи виникли деякі зауваження, які не мають принципового значення, але потребують певного уточнення та пояснення з боку автора.

1. В першому розділі при аналітичному огляді літератури недостатньо висвітлена методика заміщення діафізарних післярезекційних дефектів з використанням накісткового остеосинтезу.

Також, з метою подальшого удосконалення обумовленої проблематики, варто почути від дисертанта власну думку щодо наступних дискусійних питань.

1. В розділі 9 Ви визначаєте показання до заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток залежно від прогнозу виживаності пацієнтів

- (нозологічної форми пухлинного захворювання). Чи були у Вас пацієнти, яким хірургічне лікування вже було не показано?
2. Чи відмічались контрактури суглобів у хворих після хірургічного лікування пухлин у проксимальних чи дистальних відділах довгих кісток?
 3. Чи спостерігалися перипротезні переломи у хворих старшого віку, коли має місце значна різниця між мінеральною щільністю кісткової тканини та жорсткістю металевого ендопротезу?

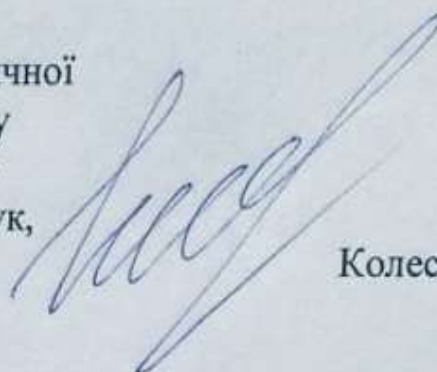
Висловлені зауваження і побажання не применшують загальної високої оцінки рівню виконання дисертаційної роботи, її теоретичної цінності та практичної значущості.

Висновок про відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів». Дисертаційна робота Головіної Яніни Олександрівни «Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження (експериментально-клінічне дослідження)», є оригінальною, самостійною, завершеною, виконаною на високому рівні науковою працею, що містить нові науково обгрунтовані результати, положення та висновки, які в сукупності представляють новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми травматології та ортопедії – диференційоване хірургічне лікування хворих із пухлинними ураженнями довгих кісток кінцівок з використанням біореконструкції післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними алоімплантатами. З огляду на актуальність, новизну, важливість одержаних автором наукових результатів, їх обгрунтованість і достовірність, сучасний рівень дослідження, глибину аналізу матеріалу, а також практичну цінність сформульованих положень і висновків, що забезпечили розв'язання важливої науково-прикладної проблеми, представлена дисертаційна робота відповідає вимогам Постанови Кабінета Міністрів України № 567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а її автор Головіна Я.О. заслуговує на

присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.21 – травматологія та ортопедія.

Офіційний опонент

професор кафедри фундаментальної медичної
підготовки другого медичного факультету
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна, доктор медичних наук,
старший науковий співробітник



Колесніченко В. А.



Володимир Колесніченко