

Министерство здравоохранения
Российской Федерации



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
**«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России)
Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00
E-mail: tgma@tyumsma.ru
ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859
ИНН/КПП 7203001010/720301001

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сергеева Константина Сергеевича на диссертацию Ганжи Александра Александровича на тему «Применение при чрескостном остеосинтезе спиц и стержней с наноструктурированными углеродными покрытиями в условиях остеопороза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 - травматология и ортопедия(экспериментально-клиническое исследование)

Актуальность избранной темы.

Одним из наиболее распространенных методов лечения переломов и несращений костей, является чрескостный остеосинтез (К.К. Романенко, 2002; О.А. Каплунов, 2004; С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, 2006,2008,2012; Kabata T, etal., 2005; RozbruchS.R. etal, 2008; SeyboldD. etal 2009 и др.). Однако, наличие иммобизационного остеопороза, который обусловлен дефицитом внешних нагрузок в области перелома, может быть причиной возникновения ряда осложнений, которые требуют привлечения дополнительных средств и методов лечения и существенно задерживают восстановление пациента(С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, 2002, 2006, 2012; Г.П. Котельников с соавт., 2003; С.Н. Леонова, 2005, 2006;О.А. Кузнецова, 2010 и др.).К наиболее частым

осложнениям чрескостного остеосинтеза в случае иммобилизационного остеопороза относится воспаление мягких тканей вокруг спиц и стержней (А.Н. Емец с соавт., 2009; А.П. Барабаш с соавт. 2010; А.А. Гринь с соавт. 2010; А.Г. Карасев, 2011; A. Sawetal., 2004; Egol K.A. et al., 2006; Lethaby A et al., 2008; Ogbemudia A.O. et al., 2010). Основной причиной этого осложнения является микроподвижность фиксирующих элементов аппарата под влиянием динамических нагрузок, что вызывает активизацию резорбции кости в зоне её контакта с имплантатом с последующим распространением инфекции на костный канал (В.П. Омельчук, 1991).

Для профилактики развития воспалительных явлений в области спиц при чрескостном остеосинтезе было предложено много вариантов различных покрытий спицна основе серебра (Л.В. Полуэктов с соавт., 1978), платины (Г.А. Илизаров с соавт., 1979), нитрита титана (А.А. Сафронов, Л.Л. Ильичев, 1991; В.И. Никитенко с соавт., 1996; У.Ф. Мухаметов, 2010), анодного оксида тантала (В.Н. Корецкий, 2003), кальций-фосфатных соединений (А.В. Карлов с соавт., 2001), гидроксиапатитом (А.А. Гринь с соавт., 2010, 2012; Moroni A, et.al., 2002; Pommer A., et.al, 2001, 2002; Placzek R. et al., 2006 и др.). Применении данных покрытий приводило к положительному клиническому эффекту, что указывало на перспективность данного подхода к решению проблем нестабильности костных имплантатов и профилактики инфекции.

В последние годы большой интерес исследователей привлечен к работам по использованию в травматологии и ортопедии углеродных материалов (В.И. Шевцов с соавт., 2008, 2014; К.С. Сергеев, А.А. Гринь, 2014; А.С. Денисов, В.Л. Скрябин, 2014; С.М. Кутепов с соавт., 2015; С.П. Миронов с соавт., 2015 Л.Б. Резник с соавт., 2015; N.A. Kononovich et al., 2015; и др.). К настоящему времени доказана биоинертность, остеокондуктивность и остеиндуктивность углеродных покрытий, что обосновывает их использование для спиц и стержней при чрескостном остеосинтезе.

В настоящем исследовании подробно изучаются многие положительные аспекты данного направления совершенствования чрескостного остеосинтеза,

раскрывается дополнительный потенциал применения аппаратной фиксации при остеопорозе. В связи с этим, нужно признать тему диссертации крайне актуальной.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Первое положение на основе статистического расчета в полной мере доказывается автором изложением фактического материала и его сравнительной оценкой в главе «Клиническое применение спиц и стержней с наноструктурированными покрытиями при лечении методом чрескостного остеосинтеза пациентов с ложными суставами, осложненных остеопорозом».

В исследование оценки эффективности клинического применения а-С покрытия фиксаторов были включены 22 пациента с гиперпластическими ложными суставами костей голени, осложненными нарушением минеральной плотности костной ткани (остеопороз, остеопения). У 10 пациентов (основная группа) использовались чрескостные элементы (спицы, стержни) с а-С покрытием, а у 12 (группа сравнения) – стандартные спицы и стержни из стали 12Х18Н9Т. Важно отметить, что в основной группе пациентов (а-С покрытие) не было отмечено ни одного случая воспаления мягких тканей вокруг перкутанных фиксаторов и их замены в процессе всего периода лечения. В группе сравнения у 7 пациентов были отмечены нагноения спиц, а у 2 пациентов потребовалась замена фиксаторов. При этом был проведен ретроспективный анализ осложнений, проведенный у 44 пациентов с ложными суставами костей бедра и голени на фоне сниженной минеральной плотности костной ткани.

Для оценки степени выраженности костной резорбции вокруг спиц у пациентов, оперированных стандартными спицами и спицами с покрытием были использованы мультиспиральная компьютерная томография и рентгеновская морфометрия. Среднее суммарное значение диаметра спицевого канала рассчитывали исходя из данных, определявшихся на 4 уровнях

большеберцовой кости (проксимальный, дистальный метафизы, 2 уровня диафиза, отступая на 3-4 см от ложного сустава). Полученные данные соотносили с диаметром использованной спицы (1,8 мм). В группе сравнения были проанализированы 120 срезов. В основной группе (использование фиксаторов с а-С покрытием) были проанализированы 144 среза. Было установлено, что при использовании а-С покрытия спиц резорбция кости вокруг них была снижена на 69,3% относительно пациентов, у которых были использованы стандартные спицы.

Обоснование второго положения «Наноструктурированное покрытие фиксаторов твердым аморфным алмазоподобным углеродом обладает остеоиндуктивными свойствами, обеспечивающими в условиях иммобилизационного остеопороза интенсификацию остеорепарации с одновременным снижением резорбтивных процессов...» вытекает из проведенных автором экспериментальных исследований.

Экспериментальное исследование было проведено с учетом положений международной конвенции о «Правилах работ с экспериментальными животными» (EuropeanCommunitiesCouncilDirectivesof 24 November 1986, 86\609\ЕЕС). В качестве объектов исследования использовались 184 самца крыс Вистар. У 104 особей предварительно моделировали иммобилизационный остеопороз посредством ампутации голени. Через 90-100 дней после операции у этих животных формировался иммобилизационный остеопороз, после чего им проводили имплантацию спиц в дистальный метафиз бедренной кости и проксимальный метафиз большеберцовой кости ампутированной конечности. Было проведено 5 серий опытов, по 40 животных в каждой серии. Сроки наблюдения после операции составили до 120 дней. Первую и пятую серии составили здоровые животные без какой-либо имплантации и с имплантацией стандартной спицы соответственно.

У животных с моделью остеопороза проведены имплантации стандартных спиц и спиц двумя видами углеродных покрытий: с твердым аморфным

углеродом и азотсодержащим алмазоподобным покрытием. Покрытия были разработаны в лаборатории углеродных наноматериалов ИФМ УрОАН (руководитель д.ф.н. А.Б.Ринкевич). Данные покрытия получают методом импульсного дугового распыления графитовой мишени. Покрытия отличаются химическим составом, электропроводностью, количеством sp^3 -связей (межмолекулярных), структурой поверхности.

Изучению подвергались препараты костей и сыворотка животных в различные сроки для оценки резорбции костной ткани и остеорепаративного процесса. Морфологический экспериментальный материал представлял собой кости крыс, с оценкой средней объемной доли новообразованной костной ткани на стенке спицевого канала, диаметр спицевого канала и толщину капсулы вокруг спицы, прилежащей к его стенке. При биохимическом исследовании в сыворотке крови экспериментальных животных иммуноферментным анализом на StatFax 3200 определяли концентрацию С-терминальных телопептидов коллагена 1 типа у крыс (RatLaps – специфичный маркер деградации коллагена 1 типа) и N-терминальных пропептидов проколлагена 1 типа у крыс (PINP – специфичный маркер синтеза коллагена 1 типа). Оценочным показателем являлся индекс их соотношения RatLaps/PINP. Также оценке подвергались активность костных изоферментов фосфомоноэстераз сыворотки крови (ЩФкост. и КФкост.) с расчетом фосфатазного индекса, величина концентрации кальция, неорганического фосфата и магния (по методике Тиц Н.У., 2003), а также остеокальцина.

О нарастании явлений остеопороза свидетельствовали увеличение числа участков пазушной и остеокластической резорбции, истонченных костных трабекул, расширенных межтрабекулярных пространств и постепенного снижения средней объемной доли новообразованной костной ткани относительно этого показателя у здоровых животных. Принципиальное отличие между этими сериями состояло в том, что у животных с нормальной плотностью кости (1 серия) диаметр спицевого канала практически не изменялся в течение всего периода наблюдения, в то время как в условиях

остеопороза (2 серия) введение даже такого малоинвазивного металлического имплантата как спица активизировало выраженность резорбтивных процессов, что приводило к увеличению диаметра спицевого канала.

При изучении метаболических изменений у оперированных животных выявлено что, при остеопорозе активность ЩФкост. к 120 дню опыта уменьшилась в 1,3 раза по отношению к началу эксперимента, в то время как активность КФкост. к этому сроку повысилась в 4 раза. У здоровых животных реакция костных изоферментов была обратной во все сроки наблюдения. Значение индекса RatLaps/PINP у животных с иммобилизационным остеопорозом было более высоким по отношению к 1 серии во все сроки наблюдения (от 1,7 до 3,5 раз)на фоне более низкой концентрации остеокальцина (от 2,2 до 1,3 раз), что связано с нарушением процессов костного ремоделирования. Индекс кальций/фосфат был близким в 1, 2 сериях на протяжении всего периода наблюдения. Полученные данные животных этих серий свидетельствовали о различной реакции маркеров минерального обмена, остеогенных клеток и метаболизма коллагена 1 типа на имплантацию металлофиксаторов.

В третьей и четвертой сериях эксперимента, где были использованы спицы с наноструктурированными углеродными покрытиями а-С и $CN_{0,25}$ соответственно, отмечено что более выраженный метаболический ответ был при использовании твердого аморфного алмазоподобного углерода, что подтверждает его остеоиндуктивные свойства.

Таким образом, автор исследования убедительно дает обоснование и доказывает преимущества применения покрытий из наноструктурированного аморфного углерода в условиях модели иммобилизационного остеопороза. При этом морфологические изменения в зоне «кость - имплантат» у животных с экспериментальным остеопорозом при использовании стандартных спиц Киршнера характеризовались активацией остеопороза на морфологическом и метаболическом уровнях. Введение спиц с наноструктурированными покрытиями углерода сопровождалось активацией маркеров остеогенеза на

фоне снижения маркеров костной резорбции, что свидетельствовало о положительном влиянии покрытий на костное ремоделирование.

Данные второго положения отражены в выводах 1,2,3,4 настоящего исследования.

Научная новизна, достоверность и результативность исследования, выводов и рекомендаций.

Новизна научных положений, отраженных соискателем в работе, не вызывает сомнений. Автором на экспериментальном уровне, при проведении у 184 животных (крысы породы «Вистар») операций имплантации малоинвазивных фиксаторов, впервые изучены особенности морфологических изменений, развивающихся на границе раздела «кость - имплантат», и метаболических реакций, дана сравнительная оценка метаболических реакций и морфологических изменений, развивающихся в ответ на имплантацию спиц с наноструктурированными покрытиями при моделировании иммобилизационного остеопороза; установлено что наноструктурированное покрытие фиксаторов для чрескостного остеосинтеза твердым аморфным алмазоподобным углеродом, обладает остеоиндуктивными свойствами, показано, что углеродное азотсодержащее алмазоподобное покрытие фиксаторов в условиях иммобилизационного остеопороза не оказывает существенного влияния на остеорепарацию.

Диссертантом разработан стержень для чрескостного остеосинтеза с наноструктурированным покрытием из твердого аморфного алмазоподобного углерода (патент на полезную модель № 133406 РФ), что обеспечивает оптимизацию лечебного процесса пациентов с переломами и несращениями костей на фоне иммобилизационного остеопороза.

Все выводы представляют собой новый вклад в понимание процессов регенерации при ложных суставах трубчатых костней, открывает перспективу использования разработок автора диссертации в практической медицине.

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным количеством клинического материала, современными методами исследований и адекватными доказательными методами статистической обработки.

Результаты исследования наглядно документированы в фотографиях и таблицах.

Практическая значимость работы.

Применение спиц и стержней с наноструктурированным углеродистым покрытием позволяет использовать метод аппаратной фиксации в лечении ложных суставов и замедленной консолидации с минимальным риском возникновения инфекционных осложнений.

Отсутствие воспаления мягких тканей возле спиц и стержней позволяет отказаться от проведения дополнительных лечебных процедур, перемонтажа аппарата и ограничения внешней нагрузки-снижения темпа реабилитации.

Долговременная стабильная фиксация позволяет проводить больным раннюю двигательную реабилитацию, что улучшает качество жизни пациентов на протяжении всего периода лечения.

Оценка содержания работы.

Структура диссертации традиционна и полностью соответствует содержанию. Она состоит из введения, литературного обзора, глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций списка литературы. Все поставленные в работе задачи полностью выполнены.

Выводы, приводимые в диссертации, логично вытекают из существа проведенных исследований и соответствуют полученным результатам.

Практические рекомендации определяют возможности хирургического лечения в виде указаний на детали периоперационного ведения больного.

Объем диссертации составляет 188 страницы, работа иллюстрирована 69 рисунками, 40 таблицами. Состоит из списка сокращений, введения, 6 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций

и приложения. Список литературы содержит 293 источника, из них 120- иностранных.

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, из них 5- статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ. По теме диссертации получен патент РФ на полезную модель.

Автор неоднократно выступал на многочисленных форумах различного уровня, включая международный.

Личный вклад автора в работу существенный и бесспорный.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты, полученные в исследовании Ганжи Александра Александровича, могут быть использованы в лечебном процессе отделений травматологии и ортопедии городских, областных больниц, клиник федерального уровня и специализированных центров и отделений.

В ходе изучения работы возникло несколько вопросов, ответы на которые хотелось бы получить в порядке дискуссии:

1. Может ли причиной отсутствия инфекционных осложнений у больных основной группы быть их большая приверженность к реабилитации, учитывающей наличие иммобилизационного остеопороза?
2. В связи с наличием остеоиндуктивного эффекта углеродного аморфного покрытия, не было ли технических трудностей при удалении спиц с данным покрытием из кости и мягких тканей на этапе демонтажа аппарата внешней фиксации?

Заключение

Диссертация Ганжи Александра Александровича на тему «Применение при чрескостном остеосинтезе спиц и стержней с наноструктурированными углеродными покрытиями в условиях остеопороза», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Гюльназаровой С.В., представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 - травматология и ортопедия, является завершённой научно - квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по повышению эффективности хирургического лечения пациентов с иммобилизационным остеопорозом трубчатых костей методом чрескостного остеосинтеза, что имеет существенное значение для травматологии и ортопедии в научном и практическом аспектах и соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии
с курсом детской травматологии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Тюменский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н., профессор

Сергеев Константин Сергеевич

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Тел. 8 (3452) 20-21-97; E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

14 сентября 2016г

Подпись д.м.н., профессора К.С. Сергеева удостоверяю,
Ученый секретарь, к.м.н.



С.В. Платицына