

О Т З Ы В

официального оппонента доктора биологических наук, профессора Бгатовой Наталии Петровны на диссертационную работу Жукова Дмитрия Викторовича на тему «Структурно-функциональное исследование костной ткани и внутренних органов при цементном эндопротезировании суставов и в условиях его коррекции (экспериментально-клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.22 – клеточная биология и 3.1.8 – травматология и ортопедия

Актуальность. Послеоперационные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, учитывая рост числа замен суставов нижних конечностей, выполняемых ежегодно, несомненно, заслуживают изучения. Цементное эндопротезирование остается основным методом лечения пациентов с травмами и заболеваниями крупных суставов. Он позволяет устранить болевой синдром, исправить ось и длину конечности, вернуть опороспособность конечности, вернуть больного к активности. Цементное эндопротезирование наиболее часто используется у пожилых пациентов с явлениями остеопороза и, как правило, с наличием сопутствующих заболеваний, осложняющих хирургическое лечение, а порой и препятствующих его выполнению.

Основой костного цемента является метилметакрилат, мономер которого токсичен для живых клеток организма, а экзотермические реакции могут привести к некрозу кости. Сопутствующие цементному эндопротезированию трудности планирования и ведения пациентов, отсутствие сведений о комплексной реакции органов и систем, а также методологическое обоснование возможности возникновения соматических осложнений и необходимости их профилактики в определенные сроки определило актуальность работы. В имеющихся публикациях нет комплексного подхода к патогенезу и профилактике соматических

осложнений после цементного эндопротезирования, что стало одной из причин проведения данного исследования.

Целью своей работы Жуков Д.В. поставил исследование структурно-функциональных изменений костной ткани и внутренних органов при синдроме имплантации костного цемента и в условиях коррекции антиоксидантами в клинике и эксперименте. Для выполнения поставленной цели было сформулировано 8 задач аналитического, морфологического и клинического характера.

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые, детально проанализированы нарушения сердечно-сосудистой системы, почек и печени у пациентов с эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов. Выявлено время начала развития и максимального проявления осложнений в зависимости от вида остеоартроза, возраста и сопутствующей патологии. Впервые оценена динамика минерализации костной ткани при цементном эндопротезировании тазобедренного сустава. Показано снижение Т-критерия в послеоперационном периоде на оперированной и контралатеральной конечности и его восстановление в течение шести месяцев. Впервые показано, что внутрикостное применение костного цемента в эксперименте приводит к повреждению костной ткани и генерализованному поражению легких, сердца, печени, почек животных. Выявлено новообразование сосудов, активация процессов пролиферации клеток остеобластического ряда при использовании препарата янтарной кислоты и противовоспалительное действие, стимуляция апоптоза хрящевых клеток, активация процессов новообразования кости при применении синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость диссертационной работы заключается в получении новых знаний о возникновении осложнений при цементном эндопротезировании. Проведенные автором обобщения клинического

материала и анализ экспериментальных исследований расширяют существующие представления о патогенезе, профилактики и коррекции возникающих осложнений. Получены важные данные для понимания процессов повреждения и восстановления соматических органов в условиях цементного эндопротезирования. Результаты исследования позволяют оценить соматический статус пациента и его толерантность к оперативному лечению в период предоперационного планирования. Выявленная эффективность использования антиоксидантов и антигипоксантов при цементном эндопротезировании может быть основой для дальнейшей разработки методов оптимизации лечебного процесса.

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

Обоснованность представленных в диссертационной работе научных положений и выводов основывается, прежде всего, на корректно поставленных задачах, применении адекватных современных методов исследования и статистической обработки данных. Соискатель грамотно использовал иммуногистохимические маркеры изучаемых клеток и процессов. Полученные данные проиллюстрированы микрофотографиями, графиками, таблицами, детально и грамотно обсуждены с привлечением современных литературных данных. Обоснованность научных положений и заключений основывается на согласованности данных эксперимента и научных выводов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. В своей работе Жуков Д.В. использовал современный методологический подход к планированию и выполнению исследований. Исследование проведено на достаточном количестве клинического и экспериментального материала. Результаты проведенного исследования широко апробированы на научных конференциях и конгрессах международного уровня. По теме диссертационной работы опубликовано 26 печатных работ, в том числе в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, и оформлено 2 патента.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 417 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы представлен 292 источниками, из которых 112 - зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы 60 таблицами и 235 рисунками.

В главе «Обзор литературы» отражены взгляды ведущих ученых на патогенез, тяжесть и многоплановость проблемы токсического действия цемента и способов лечения осложнений при цементном эндопротезировании.

Из главы «Материалы и методы исследования» следует, что проведен ретроспективный анализ 3914 историй болезни материала архивов ННИИТО, ГНОКБ. Критерием включения в группу исследования служило первичное цементное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава.

Экспериментальная часть работы заключалась в моделировании повреждения бедренной кости (дырчатый перелом кортикального слоя) с последующим внутрикостным введением костного цемента. Объектом исследования служили 144 крысы линии Вистар.

С целью выявления особенностей реакции на введение костного цемента исследование проводилось в 2-х сериях. В первой серии эксперимента (60 животных) изучали реакцию органов и систем на внутрикостное введение метилметакрилата.

Вторая серия эксперимента (84 животных) проводилась с целью изучения особенностей реакции костной ткани, внутренних органов при введении костного цемента с медикаментозной поддержкой препаратами группы антиоксидантов и антигипоксантов и определения эффективности их применения в послеоперационном периоде. У животных моделировали внутрикостное введение костного цемента, как и в первом случае. Выполняли последующее периоперационное ведение с пероральным применением препаратов антиоксидантов, антигипоксантов.

Использовали препараты янтарной кислоты, масляный раствор препарата синтетического полифункционального антиоксиданта из группы серосодержащих фенольных соединений, масляный раствор антиоксиданта из группы витамина Е.

Проводилось изучение динамики С-реактивного белка; АЛТ; АСТ; билирубина; мочевой кислоты, креатинина, мочевины СОЭ; изменения лейкоцитарной формулы. Всего выполнено 1500 биохимических исследований крови. Показатели отслеживались до операции, на следующий день, через 3 дня, через 7 дней и 1 мес. Выполнено 150 исследований общего анализа крови.

Морфологическим методом изучали препараты бедренной кости, тканей сердца, легких, печени, почек. Определяли объемную плотность альтерации ткани (дистрофия, некроз), некроз эндотелия, плотность воспалительных инфильтратов.

Иммуногистохимическим методом анализировали процессы пролиферации (Ki67), апоптоза (Bcl-2, p53), фиброза (Collagen I, II), наличие хондро-остеогенной ткани в костном регенерате.

Оценку динамики минеральной плотности костной ткани в процессе развития заболевания и эффективности лечения проводили методом денситометрии.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы Microsoft Excel. Все статистические расчёты проводились в программе RStudio

Результаты исследований представлены в 11-ти подглавах. В первой подглаве отражено исследование соматических осложнений при эндопротезировании крупных суставов. Показано, что на 3914 случаев оперативных вмешательств в послеоперационном периоде выявлено 71 случай различных соматических осложнений, что составило 1,81 %. Наиболее часто встречались нарушения функции почек. Второе место, по количеству зафиксированных случаев, занимали осложнения сердечно-сосудистой системы. Осложнения, связанные с нарушением функции печени были

зафиксированы в 17 случаях, а нарушения дыхательной системы – в 4-х случаях. Автором было проведено исследование частоты проявления осложнений в зависимости от вида оперируемого сустава, возраста пациента, от этиологии остеоартроза. Распределение по нозологическим формам показало, что наибольшее количество соматических осложнений проявляется в группе пациентов с деформирующим остеоартрозом на фоне системных заболеваний. Выявлено время манифестации соматических осложнений у пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Во второй подглаве представлена динамика минерализации костной ткани пациентов при цементном эндопротезировании тазобедренного сустава. При обследовании пациентов до операции выявлено снижение минеральной плотности костной ткани у 100% пациентов. При этом гендерных различий в средних значениях Т-критерия не выявлено. Исследуемое значение Т-критерия на пораженной стороне не отличается от такового на контралатеральной. Через три месяца значение Т-критерия практически не отличаются от показателей раннего послеоперационного периода. Лишь к 6-ти месяцам прослеживалась тенденция к восстановлению минеральной плотности.

С третьей по седьмую подглавах описаны морфологические изменения костной ткани, сердца, печени легких и почки при применении костного цемента. Детально отражены этапы повреждающего действия цемента и нарушения структуры костной ткани и соматических органов.

В восьмой и девятой подглавах представлены результаты исследования структурных изменений внутренних органов экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов. В десятой и одиннадцатой подглавах отражена динамика изменений лабораторных показателей крови при имплантации костного цемента в эксперименте и у пациентов при цементном эндопротезировании коленного и тазобедренного сустава в условиях применения антиоксидантов и антигипоксантов.

Обсуждение полученных результатов проведено на хорошем уровне с привлечением современных литературных источников. Выводы отражают суть диссертационной работы и логично вытекают из полученных автором фактических данных и соответствуют поставленным целям и задачам.

Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы не возникло. В качестве наибольших замечаний можно отметить встречающиеся неточности в терминологии (противоапоптоз, ремодуляция) и не очень убедительные иллюстрации иммуногистохимических реакций (рис. 48, 182).

В качестве вопроса для дискуссии: Исходя из вывода 4 следует, что после введения костного цемента в эксперименте во внутренних органах возникают дистрофические и некротические изменения, они взаимосвязаны между собой и проявляются в определенной последовательности. А какова значимость апоптоза, анализ данного процесса был исследован во всех сериях экспериментальных исследований? Апоптоз и некроз – соотношение процессов, преобладание или их различная локализация?

В выводе 9 отмечено, что применение антиоксиданта обусловило высокую пролиферативную активность паренхиматозных клеток. О каких клетках идет речь?

Заключение

Таким образом, по актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа Жукова Дмитрия Викторовича является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема – исследованы структурно-функциональные изменения костной ткани и внутренних органов при синдроме имплантации костного цемента и в условиях коррекции антиоксидантами в клинике и эксперименте, имеющая существенное значение для клеточной биологии, травматологии и ортопедии. Диссертационная работа Жукова Д.В. полностью соответствует критериям п.9 «О порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (ред. от 01.10.2018 с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.22 - клеточная биология и 3.1.8 – травматология и ортопедия.

Официальный оппонент:

Заведующая лабораторией ультраструктурных исследований Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

доктор биологических наук, профессор

(03.03.04- клеточная биология, цитология, гистология)

телефон (383) 333-64-09, e-mail: nataliya.bgatova@yandex.ru



Наталия Петровна Бгатова

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». 630060, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2.

телефон (383) 333-64-09 E-mail: lymphology@niikel.ru

Дата составления отзыва 27.04.2022

Благослов Н.Н.
Подпись _____
Начальник ОК _____
заверяю _____

