

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Абельцева Владимира Петровича на диссертацию Уразгильдеева Рашида Загидулловича на тему: «Патогенетическое обоснование комплексного лечения ложных суставов длинных костей конечностей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.15 – травматология и ортопедия и 14.03.02 — патологическая анатомия.

Актуальность темы диссертации

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины в лечении травм опорно-двигательного аппарата, доля неудовлетворительных результатов лечения высокоэнергетических повреждений, приводящих к несращению переломов, формированию ложных суставов длинных трубчатых костей, не имеет тенденции к уменьшению. Развитие осложнений обусловлено многокомпонентностью повреждений, которые ведут к нарушению процессов регенерации поврежденных тканей, микрогемоциркуляции, метаболическим сдвигам в организме, а также иммунодефицитным состояниям.

По данным разных авторов, несращение длинных трубчатых костей и формирование ложных суставов колеблется в пределах от 6 до 27%. В то же время неудовлетворительные результаты лечения самих ложных суставов составляют от 5 до 40%, чем и определяется актуальность данной проблемы.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы

1. Разработан алгоритм комплексного патогенетически обоснованного лечения с применением композиционных биорезорбируемых материалов на основе гидроксиапатита, коллагена с включением нуль-валентного серебра.

2. Этому предшествовали оригинальные экспериментально-морфологические и клинические исследования:

- особенности формирования индуцированных ложных суставов с заведомо нестабильным остеосинтезом и без него;

- возможность использования в клинической практике пленок-мембран, с целью создания в операционном поле депо имплантируемых материалов и осуществления принципов направленной регенерации кости в области несращения.

3. На основании показателей системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты – впервые разработаны интегральные критерии, позволяющие прогнозировать возможное осложненное течение репаративного процесса у больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

4. С помощью неинвазивных методов диагностики впервые изучены особенности микрогемодиализации в зоне несращения.

5. Разработан новый способ применения аутологичных лимфоцитов, стимулированных в культуре клеток крови, и внедрен в клиническую практику при комплексном лечении больных с нарушениями консолидации длинных костей конечностей, отягощенных внутриклеточной оппортунистической инфекцией.

6. Впервые внедрено в клиническую практику сочетанное использование обогащенной тромбоцитами аутоплазмы крови, содержащей многочисленные факторы роста, и биodeградируемого композитного материала Коллапана-С, для оптимизации процессов остеоинтеграции при лечении больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Научная новизна подтверждена 11 патентами РФ на изобретение.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

- предложен комплексный подход к лечению больных с ложными суставами с использованием новых композитных материалов на основе гидроксиапатита и коллагена с включением нуль-валентного нанодисперсного серебра. Обоснована целесообразность их применения совместно с собственными клетками крови;

- предложены новые методики лечения с применением клеточных технологий для лечения больных с ложными суставами при наличии оппортунистической инфекции;

- разработаны новые подходы к лечению больных с нарушением регенерации с учетом риска осложненного течения заболевания, а также при разной степени активности репаративных процессов в зоне несращений;

- определен алгоритм комплексного патогенетически обоснованного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Оценка структуры и содержания диссертации

Рецензируемая квалификационная работа Р.З. Уразгильдеева оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК к докторским диссертациям. Диссертация изложена на 225 страницах текста, содержит введение, 6 глав – это обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, общее заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы.

Работа иллюстрирована 79 рисунками (фотографии, схемы, рентгенограммы и микрофотографии), 19 таблицами. Указатель использованной литературы содержит 238 источника, из них 121 отечественных и 117 иностранных авторов.

Тематика диссертационной работы соответствует специальностям 14.01.15 – травматология и ортопедия и 14.03.02 – патологическая анатомия.

Во введении убедительно обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, освещены его научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, вынесенные на защиту, представлены полные сведения о реализации и апробации работы, а также об объеме и структуре диссертации.

В первой главе (обзор литературы) диссертантом подробно освещены вопросы формирования костной мозоли при переломах. Рассмотрены факторы (как общие, так и местные), приводящие к нарушению репаративного остеогенеза переломов длинных костей конечностей. Отмечено, что важной составляющей нарушений консолидации является сама травма, а

именно - травма высокой интенсивности. Изучены морфологические аспекты заживления переломов. Автором подробно проанализированы современные способы хирургического лечения, используемые при нарушениях репаративного остеогенеза. При этом отмечено, что традиционные методы лечения данной патологии не в полной мере отвечают современным требованиям и не позволяют избежать развитие осложнений, все это обосновывает целесообразность изучения патогенеза формирования ложных суставов, поиск новых перспективных материалов и способов лечения, направленных на активизацию репаративных процессов.

Проведенный диссертантом критический анализ источников литературы позволил выявить ряд нерешенных вопросов, послуживших основанием для постановки цели и разработки задач диссертационного исследования.

Во **второй главе** (материалы и методы исследования) дана общая характеристика экспериментальному и клиническому материалу и методам исследования. Автором подробно и доступно описаны методики диагностических пособий, которые были применены в исследовании.

Экспериментальная часть работы выполнена на 180 беспородных половозрелых белых крысах-самцах. Всего выполнено три серии экспериментов, в каждой из которых было использовано по 60 животных.

Клиническая часть работы основана на анализе лечения 423 больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Основную группу составили 271 больной, которым проводилось комплексное лечение ложных суставов длинных костей конечностей с учетом патогенеза заболевания, контрольную — 152 больных, в лечении которых использовали общепринятые методы лечения (резекция концов отломков, формирующих ложный сустав, как правило, до появления признака «кровоной росы»; вскрытие костномозгового канала, костная аутопластика, металлоостеосинтез). Проведен подробный анализ клинического материала представленного в работе.

Третья глава полностью посвящена экспериментально-морфологической части работы, выполненной на 180 крысах (состояла из трех серий по 60 особей в каждой).

В результате проведенных исследований (первая серия экспериментов) впервые на лабораторных животных изучены особенности формирования индуцированных ложных суставов с заведомо нестабильным остеосинтезом и без него. Выявлено, что при нестабильном остеосинтезе металлоконструкции дополнительно травмируют кость и окружающие мягкие ткани, вызывая развитие хронического асептического воспалительного процесса, и как следствие, более выраженное угнетение репаративной регенерации кости по сравнению с ложным суставом без металлофиксатора.

Во второй серии экспериментов, проведенных на 60 крысах (3 группы животных), изучали особенности влияния препарата Коллапан-Г (2-я группа) и нового композитного материала, состоящего из гидроксиапатита, коллагена и нуль-валентного наноструктурированного серебра (3-я группа), на заживление костного дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости. Данные группы сравнивали с контрольной группой (1-я группа), в которой дефект ничем не заполняли.

Установлено, что новый композитный препарат обладает высокой биосовместимостью и, постепенно резорбируясь, не оказывает раздражающего действия на прилежащие к нему мягкие ткани. В ранние сроки исследования вокруг имплантата не определялось выраженной воспалительной реакции в виде лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации тканей, а также значительного расстройства микроциркуляции. Формирование новообразованной кости непосредственно на поверхности частиц гидроксиапатита в отсутствие соединительнотканной прослойки свидетельствует о значительных остеокондуктивных свойствах препарата. При этом отмечено, что при имплантации нового композитного препарата на ранних сроках исследования шли более активные процессы остеорегенерации. Уже к 14-м суткам объем новообразованной костной массы в месте имплантации превышал аналогичные по-

казатели в контрольной и 2-й группах. А в поздние сроки (1,5 мес.) была выявлена более зрелая костная мозоль в области дефекта с активным лизисом имплантируемого материала по сравнению с группой с препаратом Коллапан-Г.

В III серии экспериментов, проведенных также на 60 животных, изучали биосовместимость пленок-мембран с мягкими (мышечными) тканями организма животных и их эффективность при различном соотношении коллагена и гидроксиапатита.

Выявлено, что наиболее высокой биосовместимостью и степенью деградации характеризуется пленка-мембрана, содержащая 10% гидроксиапатита и 90% коллагена, что послужило основанием для ее применения в клинике.

В четвертой главе диссертации рассмотрены патогенетические особенности течения репаративной регенерации при несращениях длинных костей конечностей (гипер-, гипо-, атрофический ложный сустав) на основании клинико-рентгенологических, морфологических, ангиографических исследований и изучения микроциркуляции в области ложных суставов с применением метода лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) и компьютерного тепловидения. При этом клинико-рентгенологический метод является наиболее простым, доступным, в то же время он, по мнению автора, не позволяет судить о характере и степени сосудистых нарушений, в том числе микрогемодикуляции, в зоне несращения.

Морфологическая картина, выявляемая при различных формах ложных суставов, свидетельствует о существовании единого патологического процесса несращения перелома. Существующее подразделение ложных суставов на отдельные группы может быть принято лишь как условное. В результате проведенных исследований диссертантом было выявлено, что при наличии металлоконструкций кортикальная пластинка характеризовалась более выраженными дистрофическими изменениями. В частности, при наличии металлических имплантатов (интрамедуллярных, накостных) она была подвер-

жена выраженной рарификации, что проявлялось значительным расширением костных канальцев.

Ангиографическое исследование позволило оценить магистральный кровоток пораженной конечности с учетом изменения анатомических структур, особенно после многократных оперативных вмешательств. Несмотря на ценность данных селективной и суперселективной ангиографии, она дает, возможность лишь косвенно оценивать микроциркуляцию в зоне ложного сустава. По мнению диссертанта, одной из основных причин несращения длинных костей конечностей является нарушение микроциркуляции (прежде всего его нутритивного звена), анализ состояния костной и мягких тканей в зоне несращения только по клинико-рентгенологическим и ангиографическим характеристикам явно недостаточен.

С помощью неинвазивных методов диагностики – лазерная доплеровская флоуметрия, компьютерная инфракрасная термография впервые изучены особенности микрогемодициркуляции в зоне несращения, что, с учетом выявленных патогенетических особенностей развития заболевания, дало возможность применить методики коррекции его нарушения в клинической практике.

Установлено, что микроциркуляция мягких тканей в проекции ложных суставов характеризуется преимущественным снижением активности кровотока в зоне мелких нутритивных микрососудов, дисбалансом контроля микроциркуляции с дефицитом трофотропных регуляторных систем. Взаимосвязи изменений микрогемодициркуляции с рентгенологическими характеристиками ложного сустава не выявлено.

Дооперационное функциональное исследование микрогемодициркуляции мягких тканей позволило выявить пациентов группы риска несращения.

Представленные данные свидетельствуют о том, что в процессе остеогенеза не происходит изолированных изменений костного кровообращения, а мобилизуются возможности кровотока сегмента конечности в целом. В случаях формирования ложных суставов именно система микроциркуляции,

особенно ее нутритивное звено, наиболее «чутко» реагирует на изменения регионарного метаболизма и регенерацию кости, так как физиологически активность нутритивного кровотока напрямую связана с метаболическими процессам в тканях по типу «доставка-потребление».

Изучены особенности состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) у больных с ложными суставами длинных костей конечностей. Выявлена тесная корреляция между показателями продуктов ПОЛ в зависимости от степени тяжести патологического процесса в очаге поражения (сросшийся, несросшийся или осложненный нагноением ложный сустав).

У пациентов с показателями ПОЛ, близкими к норме, возможностей собственной антиоксидантной защитной системы хватает для нивелирования последствий оксидативного стресса. Высокий уровень продуктов ПОЛ говорит о дефиците антиоксидантной защиты и, следовательно, диктует необходимость применения антиоксидантной терапии.

При изучении популяционного состава эритроцитов было выявлено, что статистически значимое снижение содержания низкостойких эритроцитов наблюдалось у пациентов с ложным суставом без осложнений (2-я группа) и ложным суставом, отягощенным нагноением (3-я группа) и составило 7,8 и 20,8% соответственно по сравнению с контрольной группой. Для среднестойких эритроцитов статистически значимое уменьшение их содержания наблюдалось только в группе пациентов с ложным суставом, отягощенным нагноением, и составило 32%. Наиболее существенные различия отмечены в популяции высокостойких эритроцитов: их уровень во 2-й и 3-й группах снизился на 30,8 и 77% соответственно.

Диссертантом предложено два коэффициента, использование которых позволяет с высокой степенью вероятности определять наличие гнойного осложнения: отношение количества высокостойких к низкостойким (K_1) и высокостойких к среднестойким (K_2) эритроцитам. В нашем исследовании K_1 и K_2 в группах сравнения были уменьшены в 3,8 и 3,3 раза соответственно.

Результаты изучения интенсивности ПОЛ, показателей АОЗ в плазме крови, а также исследования популяционного состава эритроцитов крови, различающихся по осмотической резистентности, могут служить для оценки степени тяжести повреждения, прогноза активности репаративных процессов и возможных осложнений воспалительного характера у больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Как известно, возбудители оппортунистических инфекций способны оказывать негативное воздействие на различные органы и ткани пациента, персистируя в них, вызывая при этом снижение иммунного ответа. Их присутствие не только может приводить к повреждению клеточных структур с последующей контаминацией и персистенцией в анатомических тканях, но и вызывает угрозу эндогенного инфицирования операционной раны при проведении оперативных вмешательств. Проведенные исследования показали, что число положительных проб в группе больных с ложными суставами составляет 63%, что увеличивает риск осложненного течения послеоперационного периода и требует проведения превентивных мероприятий.

Результаты, полученные в экспериментальной части работы, а также данные диагностических исследований, позволили автору обосновать возможность применения новых технологий в клинической практике при лечении больных с нарушениями репаративного остеогенеза.

Пятая глава посвящена применению, разработанными автором новых технологий в клинической практике при лечении больных с несращениями длинных трубчатых костей. Сочетанное использование наноструктурированного препарата коллапан и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, использование композитного материала содержащего гидроксиапатит, коллаген и нуль-валентное серебро (Коллапан-С), применение аутологичных лейкоцитов, стимулированных в культуре клеток крови при лечении ложных суставов длинных костей конечностей, отягощенных вирусной оппортунистической инфекцией, использование пленок мембран при оперативном лечении

ложных суставов длинных костей конечностей. Автором четко определены показания и противопоказания к применению данных технологий.

В шестой главе диссертантом для оценки исходов лечения, как в основной, так и в контрольной группе проведен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов.

Сравнительный анализ показал, что как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения больных основной группы оказались лучше, чем контрольной. Так, частота поверхностных послеоперационных осложнений в основной группе была статистически значимо ниже, при том что они были купированы консервативными методами и не повлияли на сроки консолидации переломов. Случаев глубоких гнойно-воспалительных осложнений не наблюдалось, что, в частности, сказалось на сроках пребывания больных в стационаре, которые в основной группе были статистически значимо ниже, чем в контрольной. Сроки консолидации также были статистически значимо меньше как в целом по всем локализациям, так и посегментно (плечо, предплечье, бедро и голень). Анатомо-функциональные результаты по СОИ-1 в основной группе больных по сравнению с контрольной оказались лучше, при этом исход лечения от вида остеосинтеза (интрамедуллярный, накостный, чрескостный) не зависел — различия между подгруппами по виду остеосинтеза были статистически незначимы.

Для стандартизации подходов к лечению больных с исследуемой патологией и руководствуясь полученными результатами лечения диссертантом был предложен алгоритм комплексных лечебных мероприятий, что позволило добиться положительных результатов (по СОИ-1) в 96,8% случаев.

Следующие разделы работы отображают **заключение и выводы.**

В заключении диссертации подведены общие итоги проведенных исследований, кратко обсуждены основные результаты предложенных диагностических пособий и медицинских технологий при комплексном лечении больных с ложными суставами длинных трубчатых костей.

Достоверность результатов, обоснованность положений и выводов

Достоверность результатов, полученных автором не вызывает сомнений. Это обосновывается достаточным количеством экспериментального (180 животных – три серии опытов) и клинического материала (423 больных с ложными суставами длинных костей конечностей). В работе применены современные методы исследования (компьютерная томография, лазерная доплеровская флоуметрия, ангиография, компьютерная инфракрасная термография). Для объективизации исходов лечения больных с нарушением консолидации длинных костей конечностей использовали стандартизированную оценку исходов переломов костей опорно-двигательного аппарата и их последствий (**СОИ-1**). Статистическая обработка выполнена по программе **SPSS-20**. Объем клинического и экспериментального материала, использованные методы диагностики и системного анализа, стиль изложения, представленные иллюстрации и правильный дизайн работы позволяют считать выводы и научные положения автора достоверными.

Работа написана в классическом стиле, выводы соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из основных положений диссертации. Сформулированы они четки и убедительно. Они ориентированы на практических травматологов-ортопедов и, несомненно, будут способствовать улучшению результатов лечения больных с ложными суставами длинных трубчатых костей.

Диссертация хорошо иллюстрирована рисунками, схемами, таблицами, дана подробная подрисуночная информация, что значительно повышает восприятие материала.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации. По теме диссертации опубликовано 78 печатных работ, из них 9 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 глава в монографии. Получено 11 патентов РФ на изобретение.

Замечаний к работе не имею. Работа написана на высоком уровне, она носит концептуальный характер и заслуживает высокой оценки.

