

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця БУР'ЯНОВА ОЛЕКСАНДРА АНАТОЛІЙОВИЧА на дисертаційну роботу Туза Євгена Валерійовича «ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.07 – «Онкологія» (22 – Охорона здоров'я (222 – Медицина))

Актуальність обраної теми дисертації. Однією з найбільш складних в сучасній онкоортопедії, є проблема лікування хворих з первинними та метастатичними ураженнями стегнової кістки.

Актуальність завдання, обраного здобувачем для вирішення у процесі цього дослідження, обумовлена його медико-соціальним значенням, враховуючи рівень захворюваності населення на злоякісні первинні та метастатичні пухлини довгих трубчастих кісток, що негативно впливає на функціональну активність, якість життя та виживаність хворого, а також наявність багатьох дискусійних питань щодо визначення оптимальної лікувальної тактики, складнощі досягнення добрих функціональних та онкологічних результатів.

Чимала кількість наукових праць з цього питання, як закордонних, так і вітчизняних, свідчить про невирішеність існуючих проблем у діагностиці й лікуванні злоякісних первинних та метастатичних пухлин кісток. Високий відсоток пацієнтів з наявністю цієї патології зумовлює нагальність подальшого вивчення можливостей ранньої діагностики та шляхів корекції цього стану, потребує розробки дуже простих та легко впроваджуваних у медичну практику технічних рішень.

Цілком слушним було припущення автора, що вирішення цієї складної проблеми клінічної онкології лежить у площині подальшої розробки та удосконалення існуючих методів діагностики, які забезпечать коректну та інформативну діагностику пухлинних уражень стегнової кістки і сприятимуть як

вибору тактики оперативного втручання, так і призначенню адекватної терапії шляхом оптимізації комплексної лікувальної тактики.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України і є фрагментом НДР “Оптимізація лікувально-діагностичних заходів у онкологічних хворих при внутрішньосуглобових патологічних зламах кісток” (№ держреєстрації 0110U006646, 2011-2013 рр.) та “Індивідуалізація лікування хворих на первинні та метастатичні пухлини кісток” (№ держреєстрації 0113U008331, 2014-2016 рр.). Дисертант є співвиконавцем даної НДР.

Мета дослідження визначена у відповідності до поставлених завдань та направлена на підвищення ефективності лікування хворих на доброякісні, первинні злоякісні та метастатичні пухлини стегнової кістки шляхом розробки і впровадження у клінічну практику сучасних технологій діагностичної радіології, ендопротезування та застосування бісфосфонату широкого спектру дії (Мєбіфону) у поєднанні з хіміотерапією хворих.

Завдання дослідження повністю відображають шляхи досягнення мети:

1. Визначити інформативність методів рентгенографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ) і мультidetекторної комп'ютерної томографії (МДКТ) та оцінити їх значення для діагностики топографо-анатомічної локалізації і розповсюдженості доброякісних, злоякісних і метастатичних пухлин стегнової кістки.
2. Оцінити межі злоякісних пухлин проксимального та дистального відділу стегнової кістки при застосуванні МДКТ та МДКТ-перфузіографії.
3. Визначити критерії ранніх рецидивів та метастазів після ендопротезування і застосування кістково-замісної пластики у хворих на злоякісні процеси стегнової кістки.
4. Оптимізувати схеми лікування хворих зі злоякісними пухлинами кісток на основі використання Мєбіфону для посилення процесу остеointegraції при

ендопротезуванні та кістково-замісній хірургії та попередження розвитку рецидивів і метастазів.

5. Визначити рентгенівську щільність кісткової тканини та концентрацію показників кісткового метаболізму (іонізованого кальцію, тартрат-резистентної кислоти фосфатази та ендостатину) у хворих на доброякісні, первинні злоякісні та метастатичні пухлини стегнової кістки до лікування, після ендопротезування і застосування Мебіфону та оцінити їх клінічне значення.

6. Проаналізувати віддалені результати лікування хворих на доброякісні, первинні злоякісні та метастатичні пухлини проксимального та дистального відділів стегнової кістки.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше в Україні науково обґрунтовано комплекс патогенетичних механізмів пухлинного росту у стегнової кістки та модифіковано схеми лікування хворих із пухлинами стегнової кістки за рахунок застосування бісфосфонату III покоління - Мебіфону, що позитивно позначається на симультанній остеоінтеграції після ендопротезування і сприяє профілактиці рецидивів та метастазів.

Доведена інформативність комплексу методів - рентгенографії, КТ, МРТ та МДКТ для визначення розповсюдження пухлинного процесу у хворих на новоутворення стегнової кістки, які при комбінованому застосуванні забезпечують високу чутливість, специфічність та точність дослідження незалежно від морфологічної структури залученої у процес тканини.

Розширено комплекс показників та встановлено їх клінічне значення для більш об'єктивного з'ясування меж ураження злоякісною пухлиною стегнової кістки при застосуванні МДКТ із рентгеноконтрастуванням. Визначені особливості перфузії за показниками швидкості об'ємного кровотоку (ШОК), об'ємного кровотоку (ОК), часу транзиту крові (ЧТ), швидкості об'ємного кровотоку капілярів (ШОКК) для 5 нозологічних форм злоякісних пухлин (остеогенна саркома, хондросаркома, фібросаркома, саркома Юінга, злоякісна гігантоклітинна пухлина) та інтактних тканин - м'язової, компактної та губчастої.

Доповнено клініко-лабораторні дані для оцінки ефективності застосування бісфосфонатів після проведення ендопротезування/кістково-

замісної хірургії шляхом моніторингу біохімічних маркерів кісткового метаболізму - іонізованого кальцію, тартрат-резистентної кислоти фосфатази, ендостатину, та рентгенівської щільності компактної та губчастої кісткових тканин, які свідчать про нормалізацію досліджуваних показників протягом 30 днів після операції.

Удосконалено метод своєчасного визначення ранніх критеріїв рецидивів та метастазів злоякісних пухлин стегнової кістки після ендопротезування за показниками перфузії (ШОК, ОК, ЧТ, ШОКК), у тому числі при застосуванні кістково-замісної пластики, що має суттєве клінічне значення для оцінки клінічного перебігу та прогнозу хвороби.

Практичне значення роботи. Розроблено діагностично–лікувальний алгоритм “клінічний огляд + рентгенографія + МДКТ/МРТ + МДКТ-перфузіографія + Мебіфон + операція + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (тутопласт) + Мебіфон”, що сприяє ефективній симультанній остеоінтеграції після операції, попереджує ускладнення у вигляді асептичної нестабільності ендопротеза та перипротезних переломів, зменшує ризик розвитку рецидивів та метастазів пухлин.

На основі оцінки показників перфузії злоякісної пухлини, зокрема ШОК, ОК, ЧТ, ШОКК, розроблено спосіб визначення меж ураження злоякісною пухлиною стегнової кістки, який дозволяє встановити розповсюдженість пухлинного процесу у 100% хворих, та спосіб діагностики рецидивування та метастазування злоякісних пухлин стегнової кістки після ендопротезування, що забезпечує доклінічне виявлення вогнищ ураження кістки.

Застосування розроблених методик хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин стегнової кістки дозволило поліпшити якість життя хворого шляхом збереження кінцівки і її функції, що позитивно вплинуло на соціальну та психологічну адаптацію хворого в післяопераційному періоді.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України, ортопедичного відділення Київської міської клінічної лікарні № 12, ДУ “Інститут ядерної діагностики та променевої

діагностики НАМН України”, м. Київ; відділення дитячої онкології Київського міського клінічного онкологічного центру, підвідділу онкоортопедії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ; відділення травматології центру ортопедії, травматології та вертебології КЗ «Обласна клінічна лікарня» Рівненської обласної ради, про що отримано відповідні акти.

Структура дисертації та повнота висвітлення наукових положень в опублікованих працях. Дисертація написана за класичним зразком і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріал та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який налічує 239 посилань (115 кирилицею і 124 латиною), і додатків. Роботу ілюстровано 33 рисунками та 38 таблицями.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 24 наукові праці: 11 статей, серед яких 8 у профільних виданнях, затверджених ДАК України (з них 2, що входять до міжнародних наукометричних баз), 9 тез доповідей у збірках матеріалів українських та міжнародних науково-практичних конференцій, одержано 4 патенти України на корисну модель.

Результати дослідження доповідалися та обговорені на численних фахових науково-практичних форумах різного рівня.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані в дисертації, аналіз змісту роботи.

Вступ віддзеркалює ключові питання дослідження, доводить актуальність та новизну теми.

У першому розділі – інформаційно-аналітичному огляді, проаналізовані питання, що знаходяться в полі зору виконаної роботи.

Автором представлено статистику сучасної захворюваності на злоякісні пухлини людини, стану радіологічної діагностики та лікування первинних злоякісних та метастатичних уражень стегнової кістки.

Критично оцінюючи існуючі підходи та методи лікування, досягнення в галузі хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних уражень

стегнової кістки, автор аргументовано доводить необхідність застосування бісфосфонатів, що відображені у меті роботи та поставлених завданнях.

Другий розділ присвячено загальній характеристиці клінічного матеріалу та методики клінічних досліджень. Автор детально описує характеристику досліджуваних хворих та методики їх радіологічних та біохімічних обстежень.

При аналізі результатів дослідження використана сучасна програма математичної статистики. Застосування новітніх методів (зокрема мультidetекторна комп'ютерна томографія) і підходів при проведенні досліджень свідчать про високий методологічний і методичний рівень роботи.

У розділі 3 описані результати променевої діагностики пухлинних уражень стегнової кістки за допомогою оглядової рентгенографії, рентгенівської комп'ютерної томографії, мультidetекторної комп'ютерної томографії та перфузіографії, магнітно-резонансної томографії відносно розповсюдженості пухлинного процесу. Обраховані показники діагностичної ефективності застосованих технологій візуалізації в ідентифікації місцевого розповсюдження злоякісних пухлин стегнової кістки. Результати дослідження, викладені в цьому розділі стали підґрунтям наукового обґрунтування планування об'єму оперативного втручання. Розділ ілюстрований великою кількістю діагностичних зображень, що забезпечують візуальне сприйняття викладеного матеріалу.

У розділі 4 викладені особливості лікування хворих зі злоякісними та метастатичними пухлинами стегнової кістки. Достатньо повно викладені методики оперативних втручань та особливості ведення хворих. Планування видалення пухлин СК та ендопротезування колінного та кульшового суглобів на основі суперпозиції даних рентгенографії, МРТ, МДКТ та прецизійне виконання елімінації пухлин, ендопротезування, відпрацьоване післяопераційне ведення хворих забезпечує уніфіковані умови для оцінки лікувальної ефективності мебіфона, виживаності хворих та якості життя.

Розділ 5 присвячений діагностичному супроводженню хворих після оперативного втручання шляхом моніторингу біохімічних маркерів кісткового метаболізму (Ca^{2+} , TRAP-5b, ендостатину) у хворих з доброякісними та злоякісними пухлинами в процесі лікування Мебіфоном.

Аналіз найближчих та віддалених результатів лікування хворих на пухлини стегнової кістки викладено у розділі 6. Автором використано комплексні ортопедичні та онкологічні критерії, що дозволило провести ґрунтований порівняльний аналіз застосування розроблених способів ендопротезування та кістково-замісної пластики, визнати переваги, та стан якості життя хворих після застосованих технологій лікування у найближчому та віддаленому періодах. який проведено на високому методичному рівні. Слід підкреслити той факт, що порівняльний аналіз рівня якості життя, як інтегрального критерію ефективності лікування, свідчить про його збільшення при застосуванні розроблених та покращених методик діагностики та лікування пухлин стегнової кістки.

Висновки дають відповідь на поставлені завдання, є об'єктивними та логічно витікають зі змісту дисертації та проведених власних досліджень.

Клінічний матеріал дисертаційної роботи є достатнім, методи оцінювання результатів та методики проведення досліджень – коректні, наукові положення – вірогідні та підтверджуються результатами статичної обробки отриманих даних, висновки – обґрунтовані. Структура та оформлення дисертації відповідають вимогам ДАК України.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату немає. У роботі наявні нечисленні стилістичні, граматичні та орфографічні помилки.

Запитання:1. Чи відповідає застосована Вами схема лікування та фармакологічні препарати, існуючим в онкології протоколам надання допомоги пацієнтам обраної категорії?

2. На Вашу думку, чи залежить від статі пацієнта дія препарату Мебіфон?

2. Чому, саме, для визначення найближчих та відділених рентгенологічних та функціональних результатів ви обрали три шкали: шкалу ISOLS, шкалу MSTS та шкалу Харіса?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Туза Євгена Валерійовича «Оптимізація діагностики та лікування хворих на пухлини стегнової кістки», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.07 «Онкологія» (22 – Охорона здоров'я (222 – Медицина)) є самостійною завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що вирішують завдання покращення якості життя хворих з первинними злоякісними та метастатичними ураженнями стегнової кістки шляхом застосування алгоритму: “клінічний огляд + рентгенографія + МДКТ/МРТ + МДКТ-перфузіографія + Мебіфон + операція + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (тутопласт) + Мебіфон”. Мета, що поставлена у дисертація, досягнута, завдання вирішені. Висновки відповідають змісту дослідження.

Автореферат відображає основні положення роботи.

Таким чином, за методологічним та методичним рівнем, науковою новизною, практичним значенням, робота відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 576 (зі змінами та доповненнями), а її автор, Туз Євген Валерійович, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор

О. А. Бур'янов