

Отзыв

официального оппонента Маланина Дмитрия Александровича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный медицинский университет" Минздрава России на диссертацию Ислейиха Осамы Ибрахима «Внутрикостное введение аутологичной обогащённой тромбоцитами плазмы в лечении гонартроза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия.

Актуальность исследования.

Диссертационная работа Ислейиха О.И. посвящена актуальной проблеме травматологии и ортопедии – лечению пациентов с остеоартрозом коленного сустава – заболеванием, высокая частота встречаемости которого и тяжелые последствия нарушения функции имеют несомненное социальное и экономическое значения в любой стране мира.

В представленном исследовании ключевая роль принадлежит изучению процессов, происходящих при остеоартрозе в субхондральной кости и обоснованию их тесной взаимосвязи с повреждениями суставного хряща, а также поиску новых патогенетических путей коррекции нарушений на молекулярном и клиническом уровнях.

В качестве лечебного метода соискатель предложил использовать внутрикостное введение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP, PRP-терапия), обладающей широким спектром биологических эффектов, обусловленных воздействием факторов роста.

Следует отметить, что сочетание двух указанных выше подходов к лечению остеоартроза представляется перспективным и на настоящий момент изучено недостаточно. В литературе имеются лишь немногочисленные публикации, посвященные внутрикостному введению обогащенной тромбоцитами плазмы, большинство из которых носит экспериментальный характер. В связи с этим дальнейшее изучение патогенетических аспектов внутрикостной PRP-терапии и её клинической эффективности в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава, несомненно, представляют научный и практический интерес.

Научная новизна исследования.

Научная новизна диссертационного исследования О.И. Ислейиха состоит в том, что соискателем была показана взаимосвязь между выраженностью болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом коленного сустава и патологией субхондральной кости в форме её отека.

В ходе диссертационного исследования установлена возможность управления репаративными и метаболическим процессами, проходящими в костно-хрящевом комплексе, а также активного влияния на клиническую симптоматику заболевания путем внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов.

Достоверность научных выводов и положений не вызывает сомнений и основывается на достаточном объеме клинических наблюдений, позволяющих оценить статистическую значимость полученных данных и использовании в работе современных объективных методов исследования и оценки результатов лечения.

Основные положения, изложенные в диссертации, были представлены на всероссийской и международной конференциях - IV Конгрессе «Медицина чрезвычайных ситуаций. Новые технологии в травматологии и ортопедии» (Москва, 2019), и II Евразийском ортопедическом форуме (Москва, 2019).

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, три из которых - в ведущих рецензируемых журналах, определенных перечнем ВАК, а одна из статей - в международном журнале "International Orthopaedics".

Практическая значимость работы.

На основании результатов диссертационного исследования был разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм для диагностики и лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава, сопровождающимся ишемическими и воспалительными изменениями субхондральной кости в форме её отека.

Разработаны показания к внутрикостному введению обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов с указанным заболеванием.

Предложенная методика внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы под рентгенологическим контролем позволяет осуществить манипуляцию наиболее точно и в оптимальные зоны с наибольшими проявлениями патологического процесса.

Личный вклад автора.

Автором была сформулирована тема диссертационной работы, проведен аналитический обзор литературы, обозначены цель и задачи исследования. Автор самостоятельно провел комплексное обследование 62 пациентов с остеоартрозом коленного сустава, разработал схему введения препарата и проводил лечебные мероприятия. Личный вклад автора заключался также в заполнении протоколов клинических наблюдений, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке выводов и практических рекомендаций.

Общая характеристика работы.

Диссертация изложена на 146 страницах компьютерного текста и включает в себя введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 389 источников (77 российских и 312 - зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 47 рисунками и 21 таблицей.

Во **введении** отражена актуальность выбранной темы диссертационного исследования, корректно сформулирована цель и задачи работы, обозначены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены данные о реализации и апробации работы, а также о её объеме и структуре.

Первая глава включает обзор литературы, состоящий из 4 параграфов, который отражает современные представления о механизмах развития остеоартроза коленного сустава, факторах, влияющих на его течение, основных принципах диагностики и лечения.

В обзоре литературы нашли отражение краткие сведения о патогенезе остеоартроза, который рассмотрен вплоть до молекулярного уровня с позиций изменений нормальных взаимоотношений между суставным хрящом и субхондральной костью, выполняющей крайне важные трофическую, амортизационную и физиологическую репаративную функции.

Убедительно продемонстрированная в приведенных соискателем экспериментальных и клинических исследованиях тесная взаимосвязь между субхондральной костью и суставным хрящом позволила в дальнейшем рассматривать эти образования в качестве единого костно-хрящевого комплекса или "остеохондральной функциональной единицы".

Наиболее заметным проявлением неблагополучия костно-хрящевого комплекса с клинической точки зрения и демонстративным с позиций МРТ является отек костного мозга. Согласно ряду исследований, которые приводит соискатель в отдельном, посвященном этой проблеме, параграфе отек костного мозга представляет собой локальную область высокой метаболической активности с повышенной экспрессией цитокинов и ангиогенных факторов. Более того, увеличение в размерах области отека костного мозга рассматривается как одна из причин выраженного болевого синдрома при гонартрозе и фактор риска быстрого прогрессирования заболевания.

Наряду с МРТ, в литературном обзоре обсуждаются и возможности других методов обследования пациентов при остеоартрозе коленного сустава. Убедительно показана ценность комплексного подхода, представляющего более объективные данные для оценки костно-хрящевого комплекса как на момент начала лечебных мероприятий, так и с целью получения динамической информации об их эффективности. Несомненный интерес в этой связи вызывают научные сведения о существующих методиках молекулярной оценки деструктивных изменений суставного хряща, применимых, в том числе, для диагностики раннего остеоартроза. В качестве одного из наиболее перспективных лабораторных исследований диссертант представляет определение уровня олигомерного матричного белка хряща (COMP) в крови или синовиальной жидкости, появляющегося при разрушении структуры коллагенового матрикса вследствие некоторых ревматических заболеваний.

Механизмы действия обогащенной тромбоцитами плазмы рассмотрены в литературном обзоре в свете лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава.

Благодаря своему противовоспалительному, пролиферативному, антидеградативному, анальгетическому и антимикробному действиям, обогащенная тромбоцитами плазма в последние годы рассматривается как весьма перспективный по своей эффективности и вполне конкурентоспособный метод по отношению к известным консервативным методам лечения остеоартроза. При этом введение плазмы может быть использовано как в качестве монотерапии, так и разумного дополнения последних.

Большинство биологических эффектов PRP-терапии, как справедливо отмечает соискатель, были изучены при внутрисуставном ее введении, тогда как внутрикостное способ применения плазмы является еще не достаточно известным и разработанным, несмотря на положительные результаты лечения, представленные в нескольких клинических исследованиях.

Между тем, потенциал внутрикостного введения PRP представляется довольно высоким вследствие непосредственного достижения субхондральной кости, возможности воздействия на которую естественным образом ограничены при внутрисуставном пути введения плазмы. Последнее обстоятельство диктует необходимость всестороннего изучения этого метода с разработкой соответствующей технологии и сравнительной оценкой результатов клинического применения, что и стало предметом настоящего исследования.

В целом, хотелось бы отметить, что литературный обзор имеет достаточный объем, написан профессионально, читается легко и с интересом. Создается впечатление об осведомленности соискателя по различным направлениям исследуемой проблемы.

Во второй главе описаны материал и методы исследования, их характеристики, а также методы статистической обработки полученных данных.

В простое проспективное неконтролируемое исследование были включены 62 пациента (36 женщин и 26 мужчин) в возрасте от 40 до 77 лет с остеоартрозом коленного сустава, преимущественно 2 и 3 стадии по классификации Kelgren-Lawrence, которым с лечебной целью осуществлялось внутрикостное введение обогащенной тромбоцитами плазмы.

Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу были включены 17 пациентов с выявленным очагом отека костного мозга, во вторую группу - 27 пациентов без признаков отека костного мозга, в третью группу - 18 пациентов с повреждением менисков, требующих артроскопической операции на коленном суставе.

Пациенты всех 3-х клинических групп были обследованы по одному алгоритму с использованием клинических, лабораторных и лучевых методов исследования (рентгенография, МРТ). Обследование завершалось анкетированием пациентов и балльной оценкой по известным шкалам ВАШ, WOMAC и KOOS. В

последующем подобное обследование с оценкой коленного сустава и его функциональных возможностей проводилось в сроки 1 и 3 месяца после однократного внутрикостного введения PRP.

Лабораторное исследование включало определение в венозной крови олигомерного матриксного белка хряща (COMP) в сроки до внутрикостных инъекций плазмы, а также через 1 и 3 месяца после манипуляций.

Предложенный соискателем алгоритм обследования пациентов, а также методы исследования, включая статистическую обработку полученных результатов, полностью соответствовали поставленным задачам и позволяли решать их на современном уровне.

Третья глава диссертации содержит подробное описание методики получения и техники внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы.

В качестве основной задачи применения этого метода у пациентов 1-й клинической группы с отеком костного мозга соискатель рассматривал купирование воспалительного процесса и восстановление микроциркуляции, во 2-й группе, без отека костного мозга, - улучшение микроциркуляции и активизацию репаративного хондрогенеза. Последний причинный фактор имел значение и для внутрикостного введения PRP у пациентов 3-й группы с повреждениями менисков и хондромалицией.

Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы была использована технология компании "Regenlab" (Швейцария), позволяющая достигать концентрации тромбоцитов до 1000000 в 1 мл при одновременно низком содержании лейкоцитов (P-PRP). Указанный тип PRP по своему содержанию соответствовал решению поставленных исследовательских задач, связанных с ремоделированием воспаления, микроциркуляции и репаративных процессов.

В третьей главе диссертации представлен также лечебно-диагностический алгоритм, объективизирующий показания для внутрикостного введения PRP при остеоартрозе коленного сустава. Основные положения (степень выраженности болевого синдрома, наличие отека костного мозга) этого алгоритма подкупают своей очевидностью и логичностью. Кроме того, в алгоритме соискателем впервые были предложены еще несколько ориентиров для определения области

внутрикостного введения плазмы - зона наиболее выраженного остеосклероза и зона, соответствующая расположению повреждений суставного хряща, что имеет определенное практическое значение.

В четвертой и пятой главах диссертации в сравнительном аспекте представлены и интерпретированы результаты лечения пациентов трех клинических групп с использованием внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы в качестве монотерапии.

Оценка болевого синдрома, функции коленного сустава и качества жизни, проведенная по шкалам ВАШ, WOMAC и KOOS показала существенное улучшение всех показателей у пациентов трех клинических групп, происходившее в первый месяц наблюдения. При этом болевой синдром, связанный с коленным суставом, уменьшался по шкале ВАШ в 1,6-2,7 раза, а качество жизни по шкале KOOS возрастало в среднем в 2,2 раза. Другие показатели шкал также улучшались почти на 20 пунктов. В последующие несколько месяцев достигнутые показатели несколько регрессировали, но в большинстве случаев без статистически значимых различий, что позволяло соискателю говорить о сохраняющемся уровне клинической эффективности примененного метода лечения. Наилучшие показатели были отмечены у пациентов 3 группы, в которой внутрикостное введение плазмы сочеталось с артроскопическим воздействием на механические причины боли и нарушения функции сустава.

Изучение маркера деструкции суставного хряща COMP продемонстрировало рост этого показателя у пациентов 1 и 3 групп, тогда как во 2-й группе значения его снижались, что, с одной стороны, указывало на хондропротективное действие PRP, с другой стороны могло свидетельствовать о процессах ремоделирования хрящевой ткани, протекающих на фоне ишемических и воспалительных изменений субхондральной кости или механического воздействия во время проведения артроскопической менискэктомии и дебридмента. Такое разнонаправленное изменение показателей маркера деструкции суставного хряща COMP представляет несомненный интерес в плане интерпретации полученных данных и требует, по мнению соискателя, дальнейшего изучения, в чем с ним можно полностью согласиться.

Таким образом, на основании полученных в ходе исследования результатов соискатель пришел к заключению о возможности управления обменными процессами в костно-хрящевом комплексе и контроля за клиническими проявлениями остеоартроза коленного сустава путем применения обогащенной тромбоцитами плазмы, введенной внутрикостно.

В **заключении** соискатель кратко останавливается на наиболее значимых разделах диссертационного исследования, подводит его итоги, основываясь на приобретенном клиническом опыте, приходит к выводу об эффективности методики внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава.

Выводы и практические рекомендации основаны на фактическом материале, являются результатом решения стоявших перед соискателем задач, представляют научный и практический интерес и не вызывают возражений.

Список литературы составлен, согласно требованиям ГОСТа «Библиографические ссылки. Библиографическое описание в прикнижных и пристатейных библиографических списках».

В ходе детального ознакомления с материалами диссертационного исследования возникли несколько **вопросов**, ответы на которые хотелось бы получить при публичной защите:

1. Прослеживали ли Вы динамику МРТ- признаков отека костного мозга после внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы и отмечалась ли ее корреляция с клинической симптоматикой?

2. Как Вы относитесь к внутрикостному введению аутологичного концентрата костного мозга вместо обогащенной тромбоцитами плазмы и какие дополнительные положительные эффекты на клиническом уровне можно от этого ожидать?

3. Возможно ли повторное внутрикостное введение обогащенной тромбоцитами плазмы и через какой промежуток времени с момента первой манипуляции её лучше проводить?

4. Какие изменения в методике внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы можно предпринять, чтобы перенести её в амбулаторные условия?

Замечания к работе.

В тексте диссертации имеются немногочисленные опечатки, орфографические и стилистические ошибки, однако это не снижает общего положительного впечатления о выполненном исследовании и не умаляет научную и практическую значимость полученных результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации, выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации.

Разработанный алгоритм для диагностики и лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава, сопровождающимся ишемическими и воспалительными изменениями субхондральной кости в форме её отека, а также методика внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы могут быть использованы в работе травматолого-ортопедических отделений, специализирующихся в области патологии суставов.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе кафедр травматологии и ортопедии Российской Федерации.

Заключение.

Диссертационная работа Ислейиха Осамы Ибрахима на тему: «Внутрикостное введение аутологичной обогащённой тромбоцитами плазмы в лечении гонартроза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – «травматология и ортопедия», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Лычагина Алексея Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной и практической задачи современной медицины в области травматологии и ортопедии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и реализации результатов работа соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета» утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ислейих Осам Ибрахим, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.15 - «травматология и ортопедия».

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой травматологии,
ортопедии и ВПХ д.м.н., профессор


Д.А. Маланин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1, тел. 8 (844-2) 38-50-05, (844-2) 53-23-33, post@volgmed.ru

24.09.2020

Подпись Маланина Дмитрия Александровича заверяю

