

ВІДГУК

офіційного рецензента Шуби Володимира Йосиповича, кандидата медичних наук, доцента кафедри ортопедії і травматології НУОЗ України імені П.Л.Шупика на дисертаційну роботу

Оліфіренка Олексія Івановича

" ВИКОРИСТАННЯ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРИТУ",

поданої до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.135

Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, що утворена відповідно до рішення вченої ради

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від 13.09.2023 (протокол № 7) на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань

22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина"

Актуальність теми дисертації

Остеоартроз (ОА), або деформуючий артроз, артроз, остеоартрит, - гетерогенна група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними, клінічними проявами та перебігом, в основі яких лежать ураження всіх компонентів суглоба, в першу чергу хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, навколосуглобових м'язів (Шуба В. Й., 2016). ОА є одним з найбільш розповсюджених захворювань, що займає друге місце серед причин непрацездатності після 50 років (Jokar M.H, et al., 2020). Інтенсивні больові відчуття при ОА призводять до функціональної недостатності та зниження якості життя, що спричиняє значні витрати охорони здоров'я і суспільства в цілому (Kolasinski S. L. et al., 2020). Недостатньо активне лікування сприяє подальшому прогресуванню дегенеративних процесів і призводить до хронізації болю та серйозних функціональних порушень (Minten M.J.M. et al., 2018). Разом з тим, наявність ОА у складі мультиморбідної патології скорочує тривалість життя даної категорії пацієнтів (Corsi M. et al., 2018). Все вищесказане визначає необхідність своєчасної діагностики та раннього початку терапії ОА. Основними терапевтичними підходами при ОА є застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та хондропротекторів (Bruyere O. et al., 2019). Однак, за даними багатоцентрового клінічного дослідження неадекватне знеболення НПЗП при ОА спостерігається у 43%

пацієнтів, що негативно впливає на якість життя, працездатність і функціональний стан пацієнтів (Long H, et al., 2020).

Тому моніторинг і аналіз показників захворюваності та поширеності, ефективності лікування та розробка і впровадження нових та вдосконалення існуючих методик (способів) лікування є необхідним для планування відповідних заходів з організації медичної допомоги пацієнтам із ОА.

Враховуючи вищесказане тема дисертаційної роботи Оліфіренка О. І., є своєчасною і актуальною.

Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове та практичне значення дисертаційної роботи

Дисертаційна робота О.І. Оліфіренка виконана на сучасному науковому рівні та достатньому аналітичному, експериментальному, гістологічному, біохімічному та клінічному (розрахунково-біомеханічному) матеріалі. Вона присвячена покращенню надання лікувально-діагностичної допомоги пацієнтам АО шляхом впровадження нових і удосконалення існуючих методик (способів) лікування з використанням регенераторних методик.

Для вирішення поставлених у дисертації задач автором проведені експериментальні, гістологічні, клінічні, інструментальні та статистичні дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості експериментальних (16 кролях самцях лінії Шиншила), гістологічних (32 препарати КС) біохімічних (27 здорових добровольців – 81 зразок крові), клінічних (114 пацієнтів) досліджень. Використані сучасні методи, адекватні поставленим задачам дисертаційної роботи та дозволяють отримати вірогідні результати.

Автором в експерименті оцінено морфологічні зміни компонентів КС за умови застосування в/с ін'єкцій збагаченої тромбоцитами плазми і концентрату червоного кісткового мозку (ЧКМ) на моделі ОА у кролів.

Вивчено клінічний ефект від комплексного використання концентрату ЧКМ, збагаченої тромбоцитами плазми та препаратів гіалурунової кислоти.

Гістологічними дослідженнями встановлено, клітинний склад L-PRP та PRP. Доведено високий рівень тромбоцитів при PRP у порівнянні з L-PRP.

На основі біохімічних досліджень шляхом визначення концентрації тромбоцитів та лейкоцитів розроблено 2 способи обробки крові для отримання L-PRP та PRP. Науково визначено диференційний підхід до використання L-PRP та PRP.

Автором науково обгрунтовано розроблені засоби для оптимізації процесу забору збагаченої тромбоцитами плазми та концентрату ЧКМ.

В клініці розроблена класифікація згідно якої автором виділяється 4 типи ОА КС, розроблені схеми ведення пацієнтів в залежності від типу.

Визначено клінічну ефективність запропонованих схем при ОА КС (не чітко).

Автором на підставі отриманих результатів дослідження обгрунтовані практичні рекомендації до диференційного використання схем лікування в

залежності від типу ОА КС та способів обробки крові для отримання L-PRP та PRP.

Практичне значення даної роботи полягає в розробці способів виготовлення L-PRP та PRP в залежності від поставленої мети, а розроблені технічні засоби для проведення пункції ЧКМ та його центрифугування дозволяють зробити роботу з ВМАС безпечнішою, якіснішою та ефективнішою. Розроблена класифікація ОА КС дозволяє диференційовано підходити до лікувального процесу.

Ефективність запропонованого алгоритму лікування з використанням регенеративних технологій пацієнтів з ОА КС підтверджена позитивними клінічними та інструментальними дослідженнями. Отримані результати дозволяють автору рекомендувати науково обґрунтовані регенеративні технології як складову медикаментозного та хірургічного лікування пацієнтів з ОА КС для застосування в ортопедичній практиці.

Результати досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри ортопедії і травматології №1 НУОЗ України імені П. Л. Шупика і лікувальну роботу в ортопедо-травматологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні №, МПП «Реабілітація» та МЦ «МедБуд».

Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота Оліфіренка О. І. на тему: "Використання регенеративних технологій в лікуванні остеоартриту" (клініко-експериментальне дослідження) побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, результатів клінічного дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел. До бібліографії включено 98 літературних джерел, 4 з яких – кирилицею та 94 – латиницею. Роботу викладено на 125 сторінках машинопису, ілюстровано 63 рисунками та 6 таблицями.

У вступі автор на основі вивчення найважливіших джерел літератури конкретно та достатньо повно обґрунтовує актуальність теми дисертації, її мету та задачі дослідження. Вступ викладено на 9 сторінках.

Недоліки розділу

- 1) У всьому розділі використовуються посилання лише на зарубіжних авторів і, то за 1990-2008 роки. «ОА однаково поширений у чоловіків і в жінок у віці від 45 до 55 років, але найчастіше зустрічається у жінок після 55 років» (стор. 16 абзац 2) – посилання на публікацію за 1990 рік. **Рекомендовано** – оновити літературу з включенням публікацій вітчизняних авторів на дану тему.
- 2) Не використовуються у тексті умовні скорочення, що подаються перед розділом (ст.15): 1) остеоартрит – АО, 2) червоний кістковий мозок – ЧКМ, 3) мезенхімальні стовбурові клітини – МСК
- 3) Методи дослідження – описані громіздко, дублюються, не лаконічні. **Рекомендовано** наступний перелік методів досліджень:
 1. Клінічний
 2. Інструментальний (рентгенографія, МРТ, КТ)
 3. Сонографічний, але не Ультразвукові дослідження

4. Артроскопічний (діагностично-лікувальна артроскопія)
5. Експериментальний
6. Гістологічний (гістологічний та морфометричний)
7. Біохімічний (гематологічний)
8. Статистичний, а не методи статистичного аналізу.

В розділі I «Сучасний стан питання визначення, діагностики та лікування остеоартриту» представлений аналіз 21 літературного джерела з формулювання та проблеми діагностики та лікування ОА. Автором висвітлено стан даної проблеми та частково визначено актуальні напрямки дослідження. Проаналізовано анатомію КС, найбільш вживані методи лікування пацієнтів з АО. Представлено авторське формулювання (визначення) поняття – «Остеоартрит», запропоновано теоретично 4 клінічні типи ОА КС та розроблено на їх основі фаст-алгоритм діагностики та лікування. Даний розділ викладено на 11 сторінках.

Недоліки розділу

- 4) У назві розділу слід вказати - «Сучасний стан питання визначення, діагностики та лікування остеоартриту» (огляд літератури), оскільки матеріали базуються саме на огляді літератури.
- 5) Авторське формулювання поняття «Остеоартрит» – не відповідає сучасним знанням про патогенез ОА. А саме, ОА – хронічне, прогресуюче, дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів з латентно-запальним та інтермітуючим перебігом, що вражає всі складові елементи суглобу, **в більшій мірі суглобовий хрящ**. А як же сучасні погляди – пусковим механізмом ОА є мікрочастини ушкодженого хряща, що викликають запалення?
- 6) Не зовсім зрозуміла необхідність поділу ОА КС на 4 клінічні типи, оскільки у подальшому в тексті роботи взагалі немає посилань на неї.

У другому розділі «Експериментальне дослідження на моделі тварин: вплив концентрату ЧКМ та збагаченої тромбоцитами плазми на розвиток остеоартриту» автор чомусь описує дизайн дослідження та представляє результати гістологічних досліджень. Встановлено, що у групі з використанням аспірату кісткового мозку була більша товщина гіалінового хряща в/гомількової кістки на 23,1% порівняно до групи з 0,9% NaCl та групи з подвійним використанням збагаченої тромбоцитами плазми. Аналіз структурних змін субхондральної кістки також засвідчив деструкційні зміни та резорбцію трабекулярної кістки у парафокальній зоні.

Недоліки розділу:

- 7) Підрозділ 2.1. «Дизайн дослідження та проведення його етапів» слід включити як підрозділ у новостворений розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»
- 8) Не вказана у підрозділі 2.2: 1) кількість препаратів КС 2) яким інструментом наносився дефект хряща і чим контролювалась довжина (глибина) дефекту 3) на якому рівні проводилось пересічення ПХЗ

- 9) Не вказано терміни після моделювання ОА у Табл. 2.1 «Діаметр дефекту у епіфізі після моделювання остеоартриту». Рекомендовано «Діаметр дефекту у епіфізі **через 2 місяці** після моделювання остеоартриту»
- 10) Надписи табл. 2.2-2.5 нанесені не згідно вимог. Рекомендовано вверху, а не внизу
- 11) Використовуються не зовсім стилістичні вирази «введення летальної дози наркозу» (ст. 40 абз. 3). Рекомендовано – «введення летальної дози **препарату**»

Третій розділ «Розробка та аналіз методики отримання PRP та L-PRP для клінічного застосування» присвячений огляду PRP та L-PRP методик та їх характеристик в залежності від концентрації лейкоцитів і опису методології дослідження (*не зрозуміло чому?*) та викладенню результатів біохімічних досліджень в залежності від способу забору крові. Автором у підрозділі 3.3. «Отримані дані та їх інтерпретація» детально описано два способи обробки крові для отримання PRP та L-PRP. Дисертант переконливо продемонстрував, що в залежності від концентрації тромбоцитів та лейкоцитів PRP та L-PRP терапія може бути використана в залежності від поставлених задач. Розроблено спеціалізовану (правильно спеціальну) шприц-пробірку на 50 мл, що дозволяє оптимізувати процес виготовлення PRP та ВМФС для клінічного використання. Даний розділ викладений на 12 сторінках, гарно ілюстрований 14 рисунками і 14 таблицями.

Недоліки розділу

- 12) Назва розділу «Розробка та аналіз методики отримання PRP L-PRP для клінічного застосування» не зовсім відповідають змісту та є не коректною. Оскільки в даному розділі наведені результати власних клінічних (об'єктивних) та інструментальних (допоміжних) досліджень. Тому напевно слід змінити на **«Результати обґрунтування розроблених (власних) методик отримання PRP L-PRP для клінічного застосування»**
- 13) Підрозділ 3.1. «Філософія отримання збагаченої тромбоцитами плазми для клінічного використання...» включити до розділу I, оскільки це є огляд проблеми.
- 14) Підрозділ 3.2. «Методологія дослідження» включити у **новостворений розділ II «Матеріали і методи дослідження»**
- 15) Підрозділ 3.3. «Отримані дані та їх інтерпретація» перейменувати **«Результати біохімічного дослідження»**
- 16) Чітко та доступно описати переваги розробленого шприца-пробірки».
- 17) Рис. 3.13 та 3.14 включити у Додатки

В четвертому розділі «Розробка та застосування методики використання збагаченої тромбоцитами плазми та концентрату ЧКМ в клінічній практиці» Автором у підрозділі 4.1. «Еволюція вивчення і сучасна концепція мезенхімальних стовбурових клітин» детально описано у історичному аспекті процес вивчення МСК (мезенхімальних стовбурових клітин) та представлені переваги використання концентрату ЧКМ при ОА за рахунок кращої

хондрогенезної та остеогенезної дій. В підрозділі 4.2. «Аналіз існуючих та розробка оптимального алгоритму отримання концентрату ЧКМ в клінічній практиці» на підставі даних бібліосемантичного дослідження проведено аналіз 3 шляхів обробки ЧКМ (центрифугування, культивування та флуоресцентно-активованого сортування клітин). Визначено, що оптимальної локацією забору ЧКМ є крило здухвинної кістки.

За результатами досліджень автором встановлено, що застосування розробленої кістково-мозкової голки дозволяє збільшити безпечність процедури аспірації кісткового мозку з кісток тазу, кінцівок і тіл хребців та, разом з тим, покращує якісний склад аспірату кісткового мозку.

Даний розділ викладений на 19 сторінках, ілюстрований 9 рисунками.

Недоліки розділу

- 18) Підрозділи 4.1. «Еволюція вивчення і сучасна концепція мезенхімальних стовбурових клітин» та 4.2. «Аналіз існуючих та розробка оптимального алгоритму отримання концентрату ЧКМ в клінічній практиці» включити до розділу I «Огляд літератури»
- 19) Підрозділ «Оптимізація методики за рахунок технічних засобів» перейменувати на «Результати дослідження (цінності) розроблених технічних засобів»
- 20) Рис. 4.6-4.9 доцільніше включити у Додатки

У п'ятому розділі «Результати лікування хворих з остеоартритом» автор описує розроблений алгоритм використання концентрату аспірату кісткового мозку (ВМАС). Проведена безпосередня і віддалена оцінка ефективності застосування запропонованого алгоритму лікування в залежності від типу згідно запропонованої автором класифікації. Оцінку результатів проведено за допомогою міжнародної опитувальної шкали KOOS. Найближчі та віддалені результати проведеного лікування показали позитивну клінічну оцінку, що дозволяє стверджувати про новий підхід при лікуванні пацієнтів з ОА. Розділ викладений на 22 сторінках, ілюстрований 1 таблицею і 24 рисунками. Разом з тим, для оптимізації змісту та оформлення роботи, слід звернути увагу на:

- 1) Назва підрозділу 5.2. «Дизайн дослідження та проведення його станів» необхідно включити до розділу II «Матеріали та методи».
- 2) У розділі 5 Рисунки пронумеровані не у порядку згадування (ст.98 Рис. 5.9, а на стор. 100 – Рис.5.1).
- 3) В матеріалах жодного разу не вказано розмірів дефекту хрящової тканини, що вимагає ретельного підбору матеріалів для Клінічних випадків.
- 4) Рис. 5.7 «Стадії перебігу післятравматичної реакції організму людини» не вказано посилання на автора.

Розділ “Узагальнення та аналіз результатів дослідження” присвячений узагальненню отриманих автором результатів дослідження. В ньому вказано значення отриманих результатів для практичної ортопедії і травматології.

Не усі висновки витікають із поставлених автором завдань, а деякі можна було б скоротити. Разом з тим

- 1) **Завдання 1** «За даними наукової літератури визначити актуальні та проблемні питання в лікуванні пацієнтів з ОА» не висвітлено у Висновку 1.
- 2) **Завдання 2** «...та запропонувати практичне визначення, яке б дозволило оптимізувати та спростити лікувально-діагностичний процес» у Висновку 2 згадане, але не розкрито.
- 3) **Висновок 3** відповідає **Завданню 3**
- 4) **Висновок 4** не вказано які засоби розроблено, удосконалено
- 5) **Висновок 5** повністю переробити та скоротити (займає півсторінки)
- 6) У **висновку 6** доцільно вказати найбільш часті недоліки використання регенераторних технологій, ідеально – у відсотковому значенні.
- 7) **Висновок 7** скоротити.
- 8) **Висновок 8 та 9** взагалі не доцільні.

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях

Основні положення і практичні рекомендації, що ґрунтуються на результатах проведеного дослідження повністю відображені у 16 наукових роботах, з них у 4 друкованих працях у виданнях включених до переліку наукових фахових видань України, затвердженого МОН України, 2 наукові статі у зарубіжних фахових наукових виданнях, 1 з яких індексовано у Scopus.

Незважаючи на виявлені недоліки оформлення дисертації, подання матеріалу в дисертації, принципів зауважень щодо суті роботи немає. Проте прошу автора відповісти на наступні запитання.

Дискусійні питання:

- 1) Хто вивчав епідеміологію, діагностику та лікування ОА з використанням регенераторних технологій в Україні (автори, заклади)? Можливо в Україні ця тема і не актуальна. Рекомендовано – *Ткачук П.В., Страфун С.С., Кумченко О.Б., Савосько С.І., Гайович І.В., Макаренко О.М., Мхітарян Л.С., Дроботько Т.Ф. «Оцінка впливу тромбоцитарної плазми на біохімічні показники крові в експериментальній моделі остеоартрозу колінного суглоба» - Травма - Том 20, № 4, 2019*
Шуба В.Й. «Сучасний стан питання епідеміології остеоартрозу» - Грааль науки – 2022; 17: 447-452 DOI 10.36074/grail-of-science.22.07.2022.076
- 2) Що значить «терапевтичний» вплив збагаченої тромбоцитами плазми? (можливо хондробластична чи остеобласна дії).
- 3) Що таке синовіальна кістка? (ст. 25 абз. 1)
- 4) Які захворювання метаболічного генезу впливають на розвиток та прогресування ОА?
- 5) Вкажіть різницю між Раннім «механічним» ОА та пателофеморальним ОА згідно Вашої класифікації клінічних типів гонартрозу?
- 6) У експерименті моделювання ОА якого автора використовували? (*Ткачук П.В., Страфун С.С., Савосько С.І., Макаренко О.М. «Вивчення структурних особливостей при експериментальному хронічному остеоартрозі колінного суглоба в кролів» - ЖУРНАЛ «ТРАВМА» ТОМ 19, №6, 2018*)

- 7) Чому для експериментів були обрані кролі, адже кістки їх ніг тонкі, порожнисті усередині?
- 8) Чим підтверджено авторство розробленої шприц-пробірки на 50 мл?
- 9) Яким чином гіалуронова кислота профілакує повторні перевантаження? (ст. 88 абз. 3)?
- 10) Як Ви вважаєте, чи впливає розмір дефекту хряща на кінцевий результат лікування?

Заключення

Дисертаційна робота Оліфіренка Олексія Іванович повністю відповідає пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом МОН України від 19.08.2015 р. № 40, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді з наступним присудженням наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний рецензент
 Доцент кафедри ортопедії і травматології
 НУОЗ України імені П. Л. Шупика
 кандидат медичних наук

В. Й. Шуба



