



РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Христо Георгиев, дмн

Ръководител катедра по ортопедия и травматология, Медицински факултет

МУ – София.

Относно: дисертационен труд „Приложение на синтетични костни заместители при лечението на доброкачествени костни тумори и тумороподобни заболявания” за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”.

Със заповед на Ректор на МУ- София № РК 36-1226 / 23.07.2018 г. съм назначен за член на Научно жури и с решение на последното (Протокол №1), съм определен да представя рецензия относно дисертационен труд на д-р Кирчо Димитров Патриков, докторант на самостоятелна подготовка за придобиване на образователна и научна степен „Доктор” по научна специалност “Ортопедия и травматология“, в професионално направление 7.1 „Медицина” от област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”.

Кистичните костни лезии обикновено се откриват като случайни находки при рентгенографски изследвания направени по друг повод или като причина за патологични фрактури. Дължат се на тумороподобно или бенигнено преустройство на костта. Те най-често се асоциират с adolescentна или млада възраст. Лечението им е оперативно и цели възстановяване анатомичната цялост и биомеханичната здравина на костта. Най-честата техника, използвана при терапията на тази патология е кюретажът, последван от костно присаждане. Три са основните типове костни заместители – авто- и алогraftи и синтетични костни заместители. Последните са най-съвременните костни заместители, създадени като профилактика на трансмисивни инфекции, но същевременно осигуряващи якост и устойчивост на костта. Именно на тяхното приложение при доброкачествени костни тумори и тумороподобни заболявания е посветен дисертационния труд на д-р К. Патриков.

Медико-социалната значимост на дисертацията се определя от процента пациенти с костни кисти, лекувани годишно в България и тяхната най-често млада възраст. Разглежданата методика е иновативна за страната, като дисертантът е един от първите използващ метода. Актуалността на труда е значима и поради проведените от дисертанта изследвания на osteoconductive, биоактивността и биосъвместимостта на синтетичните костни заместители в реални условия.

Дисертацията е представена по обичайната за този вид трудове структура в 138 страници, 12 таблици и 95 фигури. Тя включва въведение (2 стр.), литературен обзор (54 стр.), библиография (14 стр. с 19 литературни източника на кирилица и 160 на латиница). В останалата част от дисертацията д-р Патриков формулира целта и произтичащите от нея четири задачи, контингентът на проучването, клиничната методика на проучването и оперативната техника, собствените резултати, анализа им, както и собствените изводи.

Литературният обзор е достатъчно обширен. В него са разгледани всички аспекти на проблема, като в логична последователност дисертантът представя синтетичните костни заместители, механизма на действието на Calcium phosphate cement и резултати на различни автори от прилагането им. В този раздел докторантът прави преглед и на най-често срещаните заболявания, при които след кюретаж се използват костни заместители.

В обзора на синтетичните костни заместители, авторът синтезира мненията, че: "Calcium phosphate cement (CPC) в различни форми като гранули, паста и различни геометрични форми се използват все повече като алтернатива за запълване на костни кухини и дефекти. Предимствата на CPC са подобрена остеокондуктивност и повишена способност на СКЗ за възстановяване на истинската кост."

Тридесет и седем процента от литературния обзор е посветен на резултатите от прилагане на синтетичните костни заместители. Разгледани са научните публикации на над 25 съвременни ортопеди работили по проблема. Статиите са от последните години на XX век до 2015 г. и отразяват опита на авторите им с използване на калциев хидроксиапатит керамик и други синтетични костни заместители. Те са подробно представени и напълно отговарят на поставената задача от дисертанта да направи „Проучване и критичен анализ на костните заместители в съвременната ортопедия“. Лично за мен интерес представлява проучването на Noriyuki Tamai и съавт.(2010). Те разработват взаимосвързан порьозен калциев хидроксиапатит керамик, (IP-CHA NEOBONE) и го използват като костен заместител при 71 пациента между 2000 и 2006 г. Всички са с доброкачествени костни тумори, лекувани с кюретаж, последван от имплантиране на IP-CHA. Авторите разработват собствена класификация на костеообразуване, консолидация и абсорбция на синтетичния костен заместител. Това е най-голямата серия от проследени пациенти в литературата и посочва, че „IP-CHA демонстрира полезността си като костен заместител след кюретаж на доброкачествени костни тумори в клинични условия, като показва отлично костеообразуване в ранен

стадий, макар че проблемът с рецидивирането на тумора остава.“ Подобно е и проучването на Renuka (2005) в което също е представена класификация на рентгенологични етапи при инкорпорация на присадката. Последната класификация е използвана и от дисертанта в настоящия труд. Като цяло този раздел от обзора (2.4) би бил най-интересен за всеки интересуваш се от проблема.

В значителна част от Литературния обзор дисертантът представя разпространението, клиниката, диагнозата и диференциалната диагноза, както и принципите на лечение на Солитарна костна киста, Аневризмална костна киста, Фиброзна дисплазия, Енхондром, Хондробластом, Остеоид остеома, Хондромиксоиден фибром, Неосифициращ фибром, Вътрекостен ганглион, Еозинофилен гранулом и Гигантоклетъчен тумор на костта.

Наред с изброените качествени страни на Литературния обзор, към този раздел са и основните ми забележки по дисертационния труд. Те са предимно по структурата. Личното ми мнение е, че обзорът е твърде обширен – 39 % от дисертацията. Клиничното представяне на отделните нозологии, макар и свързано с пациентската група на дисертацията е могло да се представи таблично. Този раздел е доказателство за научните познания на дисертанта и помага на четящият да се ориентира в патологията, но според мен излишно увеличава обема на обзора.

Друг недостатък на обзора е липсата на аналитично обобщение в края му, показващо доказаното и нерешените проблеми. Това би улеснило читателя.

Глава III съдържа целта и задачите. Целта е ясно формулирана – „Представяне и анализ на резултатите от рутинно въведеното от нас лечение на доброкачествени костни лезии със синтетични костни заместители“. Четирите задачи са конкретни, ясни, правилно дефинирани и съответстват напълно на поставената цел.

Глава IV съдържа методиката и клиничния материал.

Възможността на д-р Патриков да работи в единствената в България Клиника по костна патология, тази в УСБАЛО „Проф. Б. Бойчев“ му предоставя условия да събере клиничен материал достатъчен за статистически достоверни заключения. Той включва 98 пациенти с доброкачествени костни лезии – първични костни тумори и тумороподобни заболявания, при които са извършени 100 операции. При един пациент с болестта на Ollier са извършени 3 хирургични процедури. Средната възраст на пациентите е 23.4 г. с преобладаване на мъжкия пол - 60.2 %. Лекуваните нозологии са в голям диапазон, общо 15 заболявания. Най-често са случаи със Солитарни костни кисти (30) и Енхондроми (18). Лезиите локализираны в костите на горния крайник са

48, останалите 52 засягат костите на долния крайник. Според големината им лезиите, са разделени в 4 групи, в зависимост от обема в кубически сантиметри. 55 % от кистите са с голям и много голям обем, т.е. над 20 до 100 и повече CC cm.

При всички пациенти диагнозата е поставена на базата на клиничен преглед и образна диагностика. Освен това авторът използва и ЯМР при 16 пациенти – 10 с остеокластоми, 3 с остеонид остеоми, 2 с хондробластоми и в един случай с енхондром. Костната скintiграфия е използвана при пациенти с неясни данни за остеонид остеоми. При всички пациенти диагнозата е потвърдена хистологично, като в 25% от случаите биопсията предшества истинското хирургично лечение.

Индикациите за оперативно лечение, определени от дисертанта са точни и отговарят на съвременните медицински терапевтични стандарти използвани в онкоортопедията. Всички пациенти са третирани посредством интралезионални хирургични процедури – кюретаж и последващо запълване на костната кухина с калциевофосфатни цименти. При пациенти с настъпила патологична фрактура на костта или при заплашваща такава, д-р Патриков прилага допълнителна аугментация със заключващо компресивни плаки.

В този раздел дисертантът подробно представя самата хирургична техника на разширен кюретаж и имплантиране на костно заместващото вещество. При 68% от пациентите е използвано само гранули CPC, при 25% - гранули в комбинация с инжектируем CPC, а при останалите 6% - само инжектируем заместител. Всички стъпки на операцията са онагледени с високоинформативни цветни фотоснимки.

За отчитане на резултатите дисертантът използва

- Функционална оценка чрез Musculoskeletal Tumour Society Scoring System (MSTS)
- Рентгенографската класификация на Renuka et al. (2005) за отчитане етапите при инкорпорация на присадката.

При обработка на резултатите дисертантът прилага достоверни съвременни статистически методи използвани в биомедицинските науки - описателни методи (абсолютна (брой) и относителна (%) честота, средна аритметична, стандартно отклонение, минимална, максимална стойности и медиана), проверка на хипотези (Коефициентът на корелация на Пирсън и Хи-квадрат критерий) и модел на логистичната регресия за изчисляване очакваните вероятности за благоприятен изход на лечението. Навсякъде резултатът се приема за статистически значим, ако емпиричното ниво (p-стойността) е по-малко от 0.05.

Резултатите от проучването коректно са представени в глава V. Проследяването на пациентите е от 3 месеца до 60 месеца (средно 36) с контролни прегледи между 90 и 180 дни.

Резултатите са на база 87 пациента. При други 11 оперирани пациента проследяването не е извършено поради неявяване на контролни прегледи. При всички останали е настъпило елиминиране на костната кухина чрез добро костооброзуване и остеointеграция на импланта, довели до излекуване на заболяването. Средното време за възстановяване на предоперативната функция при лезии, локализирани в горните крайници е 2 месеца, докато при локализации в костите на долните крайници – 3-4 месеца.

Интерес представлява светлинномикроскопско изследване на синтетичен костен графт, в условията на рецидив при 1 случай на остеокластом. Това е едно от малкото в литературата подобно изследване.

Данните от оценката по MSTs показват възстановяване на 99% (98-100) от очакваната функция. Инфекциозни усложнения и алергични реакции не са наблюдавани. Липсва и отхвърляне на кристалите HA.

Проведеното проучване е подкрепено с високо информативен снимков материал представен в глава 6. Представени са 22 случая с различна нозология, с пълно 60 месечно образнодиагностично проследяване.

Коректно в глава 7 д-р Патриков отчита настъпилите усложнения при терапията на представения контингент. Усложненията са 6.9% - 1 фрактура при аневризмална костна киста и 5 рецидива на тумори – четири при остеокластом и един при енхондром. При всички тях е проведено последващо органо съхраняващо лечение с добър краен резултат, който дисертантът демонстрира с контролни рентгенографии. Трябва да подчертая, че настъпилите усложнения не са свързани с прилагане на синтетичните костни заместители.

Главата 8 – „Обсъждане“ от 13 стр. представя обширен сравнителен анализ на вижданията и резултатите на дисертанта по разглежданата тематика с тези на други автори работили по проблема. Тази глава е най-творческата част от дисертационния труд. Тя убедително доказва високата ерудираност на д-р Кирчо Патриков по представената проблематика.

В този раздел авторът сравнява синтетичните костни заместители като алтернатива на класическите авто- и ало- костни трансплантати. Той извежда проеимствата на използваните от него Graftys BCP гранули (HA 60% и 40% β -TCP)

и Graftys Quickset. В тази насока данните от проучването са съпоставими с тези на цитираните от дисертанта автори. Дисертантът приема, че “в зоната на имплантация на синтетичния графт е настъпило нормално костообразуване с наличие на качествена кост, довела до остеогенеза, завършила с пълна консолидация. Това е пряко и категорично клинично доказателство за остеокондуктивните качества на синтетичния костен заместител. в случая - β -TCP.”

Дискусията на усложненията в този раздел е ценна, но по-скоро описателна и повтаря данните от предишната глава. Още повече че такъв анализ вече е направен на стр. 114-115.

Обсъждането завършва със сравнение на собствените резултати с тези от други проучвания. Това е представено и в табличен вид и е още едно доказателство за познанията на дисертанта по темата. Броят на приключилите проучването – 87 пациента е най-голямата серия, като резултатите на д-р Патриков показват съпоставимост с тези на повечето автори.

Важни за практиката изводи дисертантът извежда в 9 глава – „Изводи“. Те са пет. С тези авторски заключения съм напълно съгласен и убедено приемам, че с тях поставената цел на дисертационния труд е изпълнена.

Дисертационният труд завършва с кратко заключение.

Като цяло дисертацията е написана на правилен литературен език. Използваните графики и снимков материал са с високо качество и информативност, напълно отговарящи на текста. Направените от мен забележки не променят обективността и научно-практическата стойност на дисертацията.

Към така представения ми за рецензия научен труд на д-р Кирчо Димитров Патриков мога да посоча следните по-важни приноси. Те са с научно-приложен и потвърдителен характер:

1. За първи път в страната е направено проследяване на голям, статистически достоверен контингент от пациенти с доброкачествени костни тумори и тумороподобни заболявания, лекувани с кюретаж и запълване със синтетичните калциевофосфатни костни заместители.

2. Проследяването на 87 пациенти, при които е приложено запълване на костния дефект с калциевофосфатни костни заместители е най-голямата серия съобщавана в литературата.

3. Направен е анализ и е доказано , че HA и β -TCP, са средство на избор за запълване на костните кухини. Те са остеокондуктивни, биоактивни, биосъвместими,

бавно ремоделиращи синтетични импланти, като същевременно достигат ранна якост и устойчивост и не променят биологичния ход на лекуваните костни лезии.

4. Практически е потвърден собствен диагностично-терапевтичен протокол при разглежданите бенгнени костни лезии чрез обективен, статистически достоверен анализ.

По дисертационната тема дисертантът представя 3 публикации, една от които е в научно списание с impact factor. Дисертантът има три научни съобщения във връзка с темата. В 4 от представените 6 научни публикации и съобщение д-р Патриков е първи автор. Те съдържат отделни части от разработения материал. Това напълно отговаря на изискванията на Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ, София – 2017 г. Същото се отнася и за представения ми Автореферат на дисертационния труд в обем от 53 стр.

В заключение, представеният ми за рецензия дисертационен труд показва възможността на дисертанта да поставя научна теза, методика за нейното решение, възможността му да подбере и обработи материал, както и да направи статистически достоверни изводи по една актуална и специфична за родната ортопедия тема – лечение на бенигни кистични костни лезии. Дисертационният труд отговаря напълно на качествените и количествените критерии, заложили в Изисквания към дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “доктор” на МУ-София. Поради това давам **положителна оценка** на труда и призовавам членовете на Научното жури да присъдят на д-р Кирчо Димитров Патриков, образователна и научна степен “ДОКТОР” по научна специалност „Ортопедия и травматология”.

07.08.2018 г.

Проф. Георгиев, дмн

