

Відгук офіційного опонента

на дисертаційну роботу *Головіної Яніни Олександрівни* «Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження (експериментально-клінічне дослідження)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 травматологія та ортопедія.

Актуальність теми дисертаційного дослідження. Лікування кісткових пухлин є однією з найгостріших проблем сучасної ортопедії. Успіхи сучасної хіміотерапії та технологічний рівень медицини дозволили підвищити виживаність хворих з 0-5 % в минулі десятиріччя до 60-70 % у теперішній час. Дані літератури наглядно демонструють, що ампутації (екзартикуляції) та органозберігаючі операції на кінцівках мало відрізняються за критерієм виживання. Це дозволило розвивати різні методики хірургічних втручань, що завадять калічащим операціям. Важливим та складним питанням є вибір методу заміщення післярезекційних сегментарних дефектів довгих кісток. На сьогоднішній день в арсеналі ортопедів є безліч технік для реконструкції великих дефектів кісток та суглобів. Серед них можна визначити основні, такі як кісткова пластика, метод distraкційного остеогенезу, заміщення дефектів біоматеріалами (демінералізований кістковий матрикс та керамічні, склокерамічні імплантати), ендопротезування. Серед методів кісткової пластики можна виділити аутопластику (із використанням губчастих, кортикальних та автоклавованих аутотрансплантатів), алопластику та ксенопластику.

Саме застосування кісткової алопластики було запроваджено ще у минулому столітті. Перша вдала сегментарна алопластика стегнової кістки у разі злоякісної пухлини (остеосаркоми) була виконана проф.Новаченко М.П. у 1946 році. Цю методику вивчали та удосконалювали багато вітчизняних вчених (Куліш М.І., Корж О.О., Талишинський Р.Р. та інш.).

Після видалення пухлин, із застосуванням сегментарних резекцій, утворюються дефекти кісток та оточуючих м'якотканинних структур. Для досягнення гарної функції ураженого суглоба та кінцівки в цілому, важливим

є відновлення капсули суглобу, зв'язок, сухожилок та оточуючих м'язів. Для вирішення цієї проблеми були розроблені та застосовуються спеціальні матеріали (наприклад, Trevira tube Implantcast), якими «обгортають» ендопротез. Також з цією метою використовуються сегментарні алотрансплантати зі збереженням зв'язок та сухожилків. Для зменшення кісткового дефекту та відновлення дефектів м'яких тканин була розроблена методика алокомпозитного ендопротезування (APC – allograft prosthesis composite).

Зокрема поєднання сегментарної кісткової алопластики та металевих конструкцій, що фіксують імплантат дозволяє почати відновлення функції ураженої кінцівки у найближчі терміни, мобілізує хворих, покращує якість життя пацієнтів. Методика алокомпозитного ендопротезування пацієнтів з пухлинами довгих кісток доволі перспективна, але має свої обмеження та недоліки, певний відсоток ускладнень та низку невирішених питань.

Дуже важливим чинником ризику розвитку ускладнень після застосування сегментарних алоімплантатів у пацієнтів зі злоякісними пухлинами кісток, які отримують хіміотерапію, є вплив цитостатиків на процеси репаративного остеогенезу. Інше важливе питання – якість алоімплантата. Відомо, що після стерилізації за допомогою γ -випромінювання сегментарні кісткові алоімплантати втрачають механічні властивості, що призводить до їхніх переломів; застосування алоімплантатів, стерилізованих із використанням глибокого заморожування, не рідко призводить до інфекційних ускладнень. Таким чином, автор дисертації визначила важливу проблему у онкоортопедії та дослідила всі недоліки сегментарної кісткової алопластики, що обумовило актуальність обраної дисертантом теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М .І. Ситенка Національної академії медичних наук України»: «Розробити

нові та удосконалити існуючі методики алокомпозитного ендопротезування при лікуванні хворих з пухлинами довгих кісток», шифр теми ЦФ.2014.4.НАМНУ Держреєстрація № 0114U003018. Автором запропоновано мету та дизайн експерименту, розроблено моделі методик фіксації алоімплантата та кістки реципієнта у випадках алокомпозитного ендопротезування, проведено експеримент на тваринах з морфологічним дослідженням процесів репарації алоімплантатів і кістки реципієнта. «Розробити методики біореконструкції дефектів довгих кісток та суглобів при хірургічному лікуванні хворих з кістковими пухлинами», ЦФ.2018.4.НАМНУ, держреєстрація № 0118U003215. Докторантом проведено порівняльний аналіз і метааналіз різних досліджень застосування модульного та алокомпозитного ендопротезування в разі злоякісних пухлин довгих кісток кінцівок. Запропоновано ідею та взято участь у біомеханічних дослідженнях і вивченні рентгенологічної оптичної щільності кісток (експериментальні препарати та клінічні дані пацієнтів). Автором сформульовано мету, дизайн експерименту з вивчення процесів інкорпорації кісткових алоімплантатів з післяопераційним введенням цитостатичного препарату за різних умов стерилізації алоімплантата, виконано експеримент та взято участь у інтерпритації результатів. Запропоновано ідею і взято участь у створенні методик алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики у разі хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами довгих кісток, індивідуального ендопротеза для алокомпозитного ендопротезування та універсального шаблону для східцеподібної остеотомії. Автором розроблено показання та диференційовану систему хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами довгих кісток з застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів для заміщення післярезекційних дефектів кісток. Взято участь у впровадженні у клінічну практику розроблених методик та проаналізовано результати лікування даних пацієнтів. «Розробити диференційовані підходи до хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами кісток тазу», шифр теми ЦФ.2021.4.НАМНУ, держреєстрація №

0120U103048. Автором взято участь у розробленні та клінічній апробації методики заміщення післярезекційних дефектів кісток тазу зі застосуванням комбінованого імплантата з кістковими алоімплантатами.

Наукова новизна дисертаційної роботи.

Автором уперше на підставі проведеного порівняльного аналізу та метааналізу даних результатів хірургічного лікування хворих на пухлини кісток встановлено, що використання алокомпозитного ендопротезування для заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток забезпечує кращі функціональні результати та знижує частоту інфекційних ускладнень порівняно з методикою ендопротезування. Методика алокомпозитного ендопротезування має суттєву перевагу за функціональними результатами за шкалою MSTS над методом модульного ендопротезування в разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки.

Уперше встановлено, що найбільш ефективним підходом до перебудови та васкуляризації кісткового алоімплантата є поєднання східцеподібної остеотомії в зоні з'єднання алоімплантата з кісткою реципієнта, безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткове використання кісткових автотрансплантатів при виконанні алокомпозитного ендопротезування.

Дисертанткою уперше біомеханічно доведено, що найвищу міцність демонструє система «кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка реципієнта» при застосуванні східцеподібної остеотомії в поєднанні з алокомпозитним ендопротезуванням.

Уперше доведено ефективність запропонованої методики — східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімплантата з кісткою реципієнта при алокомпозитному ендопротезуванні, безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям та додаткового використання кісткових автотрансплантатів у зоні з'єднання — на основі результатів дослідження оптичної рентгенологічної щільності кісткової тканини як в експериментальних умовах, так і у пацієнтів, яким проводили сегментарну

кісткову алопластику післярезекційних дефектів довгих кісток.

Авторкою встановлено, що за результатами експериментального дослідження *in vivo* інкорпорації кісткових алоімплантатів, стерилізованих за різних умов, післяопераційне введення цитостатичного препарату чинить негативний вплив на остеогенез, що унеможливорює зрощення алоімплантата з кісткою реципієнта.

Уперше на підставі розроблених математичних моделей, що враховують різні варіанти алокомпозитного ендопротезування та стадії формування регенерату між алоімплантатом і кісткою реципієнта, доведено найбільшу ефективність використання східцеподібної остеотомії у зоні їх з'єднання у разі алокомпозитного ендопротезування.

Уперше розроблено диференційований підхід до вибору оптимальної хірургічної тактики та способів хірургічного етапу лікування хворих з пухлинами довгих кісток.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблена експериментальна модель способу фіксації імплантованого алокомпозитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки дає змогу вивчати репаративний остеогенез за різних умов (патент України № 137301).

Розроблено спосіб алокомпозитного ендопротезування (патент України № 145498), що дозволяє проводити органозберігаюче хірургічне лікування пацієнтів із пухлинами кісток. Застосування запропонованої методики дає змогу покращити результати хірургічного лікування хворих із пухлинами кісток та великими дефектами довгих кісток.

Розроблено індивідуальний ендопротез для алокомпозитного ендопротезування післярезекційних дефектів проксимального відділу стегнової кістки, використання якого забезпечує можливість безцементної фіксації між алоімплантатом і кісткою реципієнта, що значно знижує ризик виникнення таких ускладнень, як нестабільність ніжки ендопротеза та її механічні пошкодження.

Розроблено універсальний шаблон для виконання східцеподібної остеотомії, який уможлиблює виконання ідентичної остеотомії кістки реципієнта і кісткового сегментарного алоімплантата, що сприяє найщільнішому контакту між ними та створенню найкращих умов для успішного остеогенезу (зрощення та перебудови алоімплантата та кістки реципієнта).

Розроблено та вдосконалено методики алокомпозитного ендопротезування й сегментарної кісткової алопластики, впроваджено у практику охорони здоров'я обґрунтовану систему показань і хірургічного лікування пацієнтів із пухлинними ураженнями довгих кісток з використанням сегментарних кісткових алоімплантатів.

Доведено ефективність розробленої системи хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток з застосуванням розроблених методик сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота виконана на достатньому масиві фактичного матеріалу, що забезпечує можливість проведення повноцінного аналізу та отримання вірогідних результатів. Аналіз проведено на достатньому методологічному рівні та відповідно до критеріїв та вимог доказової медицини. Представлена робота дійсно вирішує проблему лікування сегментарних кісткових дефектів після видалення пухлин, та за глибиною проведених досліджень і вирішених завдань має реальну наукову та практичну цінність. Автор користувалася у роботі міжнародними принципами Статуту Української асоціації з біоетики і норм GLP (1992) та законодавства України.

Вищевикладене обумовлює високий рівень ймовірності та обґрунтованості основних положень висновків та рекомендацій даного дисертаційного дослідження.

Особистий внесок дисертанта.

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Авторкою обрано напрямок роботи, визначені мета і завдання дослідження, проаналізовано стан проблеми. Ідея та дизайн всього масиву експериментальної частини належить дисертантці. Нею особисто проведено експериментальну частину роботи на тваринних моделях. Узагальнено результати та інтерпретовано висновки; проаналізовано результати клінічних, рентгенологічних, комп'ютерно-томографічних, лабораторних досліджень пацієнтів та експериментальних даних. Розроблено диференційовану систему хірургічного лікування пацієнтів зі застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів і визначено показання до її використання для лікування пацієнтів із пухлинами кісток. Розроблено методики алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток. Авторкою запропоновано ідею створення індивідуального ендопротеза для алокомпозитного ендопротезування й універсального шаблону для східцеподібної остеотомії. Інтерпретація отриманих результатів належить дисертантці, нею сформульовано висновки роботи.

Повнота висвітлення матеріалів дисертації в опублікованих роботах

За темою дисертації опубліковано 34 наукові праці, із них 21 стаття у наукових фахових виданнях (серед яких 9 статей у виданнях, що цитуються наукометричною базою "Scopus" та 3 - "Web of Science"), 2 патента України, 11 тез і матеріалів доповідей на наукових з'їздах, конгресах, конференціях. Рівень та обсяг публікацій відповідає вимогам, що необхідні для здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Загальні характеристики дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 330 сторінках, структурована за традиційною схемою, відзначається академічним стилем викладання матеріалу. Рукопис складається з анотації, вступу, розділу аналізу джерел наукової літератури, розділу матеріалів та методів, розділів

результатів експериментальних та клінічних досліджень, висновків, списку використаних джерел (166 посилань), додатків та ілюстровано рисунками (134) та таблицями (37).

У **вступі** дисертації висвітлюється актуальність і мета роботи, наукова новизна і практична значущість роботи, особистий внесок автора, представлені відомості про реалізацію і апробацію роботи, а також про об'єм і структуру дисертації.

1 розділ побудований на аналізі значної кількості вітчизняних та іноземних джерел наукової інформації, що відповідає існуючим вимогам. У цьому розділі представлені сучасні уявлення про основні проблеми, які потребують вирішення. Виявлено ускладнення при застосування сегментарних кісткових алоімплантатів (інфекційні та переломи і відсутність зрощення алоімплантатів з кісткою реципієнта). У висновку до розділу сформовано основну проблему, яку планується вирішити: удосконалення та розробка нових методів фіксації сегментарних алоімплантатів та кістки реципієнта.

До розділу 1 зауважень немає.

Розділ 2 «Матеріали та методи». Представлено весь сучасний арсенал наукового пошуку від експериментальних досліджень на тваринах до математичного моделювання, від метааналізу даних до конструкторських рішень, а також статистичні методи обробки отриманих результатів. Ретельно описані всі методи, дизайн експериментів, які було застосовано у роботі. Методи дослідження, що обрано у роботі мають сучасний та високий рівень.

До даного розділу немає зауважень.

Розділ 3 присвячено статистичному дослідженню результатів хірургічного лікування пацієнтів за даними світової літератури. Враховуючи мету та завдання дисертаційної роботи, даний розділ є важливим, оскільки в ньому був проведений порівняльний аналіз різних досліджень, щодо ендопротезування та алокомпозитного ендопротезування. Було

проаналізовано окремі локалізації, де найбільш часто застосовувалися ці методики та зроблено статистично достовірні висновки. Сформовано результати та висновки даного дослідження, що дозволило логічно побудувати подальші експериментальні частини дисертаційної роботи.

Зауважень до розділу 3 немає.

Розділ 4 присвячено вивченню репаративного остеогенезу зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного ендопротезування (*in vivo*). Представлено морфологічні результати експерименту на щурах на різних моделях та різних термінах, згідно дизайну. Доведена перевага методу сегментарної кісткової алопластики з застосуванням східцеподібної остеотомії кісток та використанням безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткового застосування кісткових аутоотрансплантатів.

До даного розділу немає зауважень.

У **5 розділі** представлено продовження експериментальної частини з дослідженням видалених препаратів на біомеханічному стенді. В результаті дослідження стійкості до навантаження зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта у разі застосування різних методик алокомпозитного ендопротезування біомеханічно обґрунтована запропонована методика.

До розділу немає зауважень.

Розділ 6 є логічним продовженням результатів, висвітлених у попередніх розділах. Проаналізовано зміни рентгенологічної щільності препаратів кісток, що були отримані в результаті експерименту. На підставі результатів проведеного дослідження авторкою висвітлено той факт, що при алокомпозитному ендопротезуванні довгої кістки, виконання східцеподібної остеотомії для з'єднання кістки реципієнта з кістковим сегментарним алоімплантатом сприяє скорішому набуванню щільності кісткового регенерату.

Зауважень до даного розділу немає.

В результаті вивчення на експерименті особливостей інкорпорації кісткових алоімплантатів із післяопераційним введенням цисплатину у **7 розділі** представлено дані (морфологічні та біохімічні), які доводять, що саме хіміотерапевтичний цитостатичний препарат (цисплатин) негативно впливає на процес остеогенезу, що призводить до відсутності їхнього зрощення з кісткою реципієнта. Це дуже важливо для пацієнтів, які за протоколами лікування повинні отримати курси хіміотерапії.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 8. Представлено математичні моделі, що імітують алокомпозитний ендопротез та індивідуальний ендопротез з урахуванням особливостей фіксації ніжки ендопротезів у кістці. За допомогою математичного моделювання автором доведено, що методика алокомпозитного ендопротезування має біомеханічні переваги перед індивідуальним ендопротезуванням при заміщенні післярезекційних дефектів довгих кісток. Доведено, що застосування східцеподібної остеотомії кісткового алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного ендопротезування дозволяє вдвічі знизити рівень механічних напружень в зоні їхнього з'єднання.

Зауважень до розділу 8 немає.

У **9 розділі** представлено методики сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток та їх застосування у практиці. Розроблення власних інструментів та ендопротезів дозволяє покращити результати хірургічних втручань. Автором систематизовано та сформульовано диференційований підхід до показань різних видів заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток. Сформовано алгоритмізовану схему показань до конкретних хірургічних методик з урахуванням нозологічної форми захворювання та прогнозу виживаності. Показано практичне застосування методик алокомпозитного ендопротезування та сегментарної кісткової алопластики у разі заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток різних локалізацій та розмірів. Доведено клінічну

ефективність даних методик за умов дотримання розроблених вимог до подібного виду біореєкструкції довгих кісток скелету.

До даного розділу зауважень немає.

В **10 розділі** представлено результати клінічних досліджень групи пацієнтів з алопластикою. За допомогою оцінки оптичної щільності кісток (рентгенологічні дані) доведено, що застосування сегментарних кісткових алоімплантатів для заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток, виконання фіксації алоімплантата за допомогою інтрамедулярного блокованого стрижня зменшує кількість ускладнень, пов'язаних з порушенням процесу консолідації алоімплантата та кістки реципієнта.

У даному розділі авторка показує, як можна ще покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з онкопатологією.

Зауважень немає.

11 розділ присвячено порівнянню даних результатів хірургічних втручань у пацієнтів, яким застосовувались біореєкструктивні операції та індивідуальне ендопротезування (2 групи пацієнтів). Показано переваги сегментарної кісткової алопластики у конкретних клінічних випадках. Доведено, що кожен вид оперативного лікування має конкретні показання. В даному розділі клінічно підтверджуються всі висновки експериментальної частини дисертаційної роботи.

Суттєвих зауважень немає.

Після кожного розділу представлено список публікацій авторки, в яких висвітлено всю інформацію проведених досліджень.

Висновки є логічним узагальненням теоретичних і практичних результатів роботи.

Робота має важливу теоретичну та практичну значущість, що дозволяє покращити ефективність надання медичної допомоги пацієнтам з пухлинними ураженнями довгих кісток.

Зауваження та дискусійні питання.

Під час рецензування роботи відзначено декілька стилістичних та орфографічних помилок та неточностей. Зауваження мають непринциповий характер і не впливають на загальне позитивне враження від дисертаційної роботи.

У процесі вивчення дисертаційної роботи виникли деякі питання для обговорення в рамках дискусії:

1. Чому було обрано саме цисплатин для проведення експерименту??
2. Чи можливо уникнути ускладнень під час алокомпозитного ендопротезування?
3. Які обмеження має методика сегментарної кісткової алопластики для заміщення великих дефектів довгих кісток?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Розроблена авторкою диференційована система хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів повинна бути втілена в сучасну практику травматології та ортопедії. Запропоновані дисертанткою методики мають знайти застосування в медичних закладах України та в навчальному процесі для студентів та лікарів.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота к.мед.н. Головіної Яніни Олександрівни "Біореконструкція сегментарними кістковими алоімплантатами післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження (експериментально-клінічне дослідження)" на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є завершеною самостійною науковою роботою. Мета дослідження відповідає назві та загальній спрямованості роботи та вказує на об'єкт та предмет дослідження. Завдання відповідають меті і показують поетапне вирішення поставлених у роботі питань, всі завдання вирішені,

висновки обґрунтовані та науково аргументовані і відповідають завданням дослідження.

В результаті проведеного рецензування, можна зробити висновок, що Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам "Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 року №1197, а її авторка гідна присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Рецензент

Провідний науковий співробітник відділу
патології стопи та складного протезування

ДУ « Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Заслужений лікар України

доктор мед. наук, професор

 В.В. Проценко

*Згідно проф. Проценка В.В.
засвідчую*

Начальник відділу кадрів  Давиденко У.В.

