

Національна академія медичних наук України
Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора
М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»

ГОЛОВІНА ЯНІНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.717-.718.72-006-089.844

**БІОРЕКОНСТРУКЦІЯ СЕГМЕНТАРНИМИ КІСТКОВИМИ
АЛОІМПЛАНТАТАМИ ПІСЛЯРЕЗЕКЦІЙНИХ ДЕФЕКТІВ ДОВГИХ
КІСТОК У РАЗІ ЇХ ПУХЛИННОГО УРАЖЕННЯ**

14.01.21– травматологія та ортопедія

Реферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Харків – 2023

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України».

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
ВИРВА Олег Євгенович
Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України»,
Зав відділом кісткової онкології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
заслужений діяч науки і техніки України
БУР'ЯНОВ Олександр Анатолійович
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України
завідувач кафедри травматології та ортопедії

доктор медичних наук, професор
ГОЛОВАХА Максим Леонідович
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри травматології,
ортопедії та ВПХ

доктор медичних наук, професор
КЛИМОВИЦЬКИЙ Федір Володимирович
Донецький національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри травматології
ортопедії та ВПХ

Захист відбудеться « 25 » серпня 2023 р. об 11.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.607.01 Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80)

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

С.Є.Бондаренко

Актуальність теми. Сьогодні використовують безліч технік для реконструкції великих дефектів кісток і суглобів у пацієнтів з пухлинами кісток (кісткова пластика з використанням авто-, ало- та ксенотрансплантатів, дистракційний остеосинтез, заміщення дефектів біоматеріалами, модульне та індивідуальне ендопротезування) (Lesensky J., Prince D. E., 2017; Perez J. R. et al., 2020; Gautam D. et al., 2021). Поєднання сегментарної кісткової алопластики кістки та металевих конструкцій, які фіксують імплантат (алокомпозитне ендопротезування) дозволяє застосовувати ранню реабілітацію та функцію ураженої кінцівки. Ця методика має ряд переваг, але й значний відсоток ускладнень. Найчастіше в пацієнтів виникають інфекційні ускладнення, переломи алоімплантатів, переломи або нестабільність металевих конструкцій, відсутність зрощення алоімплантата й кістки реципієнта (Gharedaghi M. et al., 2016). Важливим питанням у разі алокомпозитного ендопротезування постає надійність методу фіксації сегментарного алоімплантата та кістки реципієнта. Для цього існують декілька способів, використовують різні види остеотомії кісток (Cascio V. M. et al., 2003; Janssen S. J. et al., 2019). Проте на сьогодні відсутні чіткі показання для застосування конкретного виду алокісткової пластики, тому удосконалення методики та показань до неї в разі заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними алоімплантатами є одним із основних завдань наукових досліджень. Інший актуальний аспект щодо кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток — це покращення якості кісткових алоімплантатів. Відомо, що для сегментарних кісткових алоімплантатів, стерилізованих за допомогою γ -випромінювання, характерним є знижені механічні властивості, що призводить до їхніх переломів (Nguyen H. et al., 2007). Застосування алоімплантатів, стерилізованих за допомогою глибокого заморожування, часто призводить до інфекційних ускладнень (Man W. Y. et al., 2016). Враховуючи ці дані, методики стерилізації алоімплантатів продовжують удосконалювати.

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 (Young D. R. et al., 1997; Stine K. C. et al., 2014).

Таким чином, основними проблемами, які потребують вирішення, є удосконалення та розроблення нових методик фіксації сегментарних алоімплантатів і кістки реципієнта, вивчення процесів ремоделювання кісткової тканини за умов кісткової алопластики та впливу на ці процеси цитостатиків (хіміотерапевтичних препаратів), а також поліпшення якості сегментарних алоімплантатів.

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 біорекострукції 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 онкологічних захворювань 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 систему хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами довгих кісток з застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів для заміщення післярезекційних дефектів кісток. Взято участь у проведенні клінічної апробації розроблених методик та проаналізовано її результати. «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.

Мета дослідження: Створити систему хірургічного лікування хворих із пухлинними ураженнями довгих кісток кінцівок шляхом обґрунтування, розроблення та клінічної апробації біорекострукції післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними алоімплантатами.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз та метааналіз різних досліджень застосування модульного ендопротезування та алокомпозитного ендопротезування у разі пухлинних уражень довгих кісток кінцівок.

2. Експериментально дослідити морфологічні особливості репаративного остеогенезу зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомполитного ендопротезування.
3. Біомеханічно обґрунтувати методики фіксації алоімплантата та кістки реципієнта (експериментальне дослідження на тваринах).
4. Вивчити зміни рентгенологічної щільності кісткової тканини у зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта (експериментальне дослідження на тваринах).
5. Дослідити вплив цитостатичного препарату на структуру кісткової тканини після імплантації кісткового алоімплантата.
6. Дослідити напружено-деформовані стани у системі «кістковий алоімплантат-металевий імплантат-кістка» на моделі алокомполитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки залежно від методик фіксації сегментарних алоімплантатів та термінів формування кісткового регенерату.
7. Розробити та удосконалити методики алокомполитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики.
8. Розробити систему хірургічного лікування пацієнтів з пухлинними ураженнями довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів.
9. Провести клінічну апробацію методик алокомполитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики з оцінкою її результатів.

Об'єкт дослідження — заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними кістковими алоімплантатами у разі хірургічного лікування пухлинних уражень довгих кісток кінцівок, інкорпорація кісткового алоімплантата під впливом цитостатичного препарату.

Предмет дослідження — методики оперативного лікування пухлинних уражень довгих кісток зі застосуванням сегментарних алоімплантатів, репаративний остеогенез ділянки «авто – алокістки» за різних умов, біомеханічні параметри взаємовідносин в системі «кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка», рентгенологічна щільність кісток у моделі «алоімплантат – кістка реципієнта».

Методи дослідження: променеві (рентгенографія та комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія), ультразвукове дослідження, патоморфологічні, біомеханічні, лабораторні, клінічні, математичне моделювання з використанням методу скінченних елементів, експериментальне моделювання на тваринах, статистичний метод.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на підставі проведеного порівняльного аналізу та метааналізу даних результатів хірургічного лікування хворих на пухлини кісток встановлено, застосування методики алокомполитного ендопротезування для заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток дає змогу отримати кращі функціональні результати лікування та меншу кількість

інфекційних ускладнень, ніж за умов виконання ендопротезування. Метод алокомпозитного ендопротезування має суттєву перевагу за функціональними результатами за шкалою MSTS над методом модульного ендопротезування в разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки.

Уперше доведено найбільшу ефективність для процесів перебудови та васкуляризації кісткового алоімплантата застосування східцеподібної остеотомії у зоні контакту алоімплантата й кістки реципієнта, використання безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткового застосування кісткових автотрансплантатів у разі алокомпозитного ендопротезування.

Уперше біомеханічно доведено найбільшу міцність системи «кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка реципієнта» за умов виконання східцеподібної остеотомії й алокомпозитного ендопротезування.

Уперше доведена ефективність застосування розробленої методики (східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта в разі алокомпозитного ендопротезування, використання безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткове застосування кісткових автотрансплантатів у зоні з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта) шляхом дослідження оптичної рентгенологічної щільності кісток, як у експериментальних моделях, так і в пацієнтів, яким застосовувано методику сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток.

На підставі вивчення в експерименті *in vivo* інкорпорації кісткових алоімплантатів, стерилізованих за різних умов, з післяопераційним введенням цитостатичного препарату вперше доведено його негативний вплив на остеогенез, що призводить до відсутності зрощення алоімплантата з кісткою реципієнта.

Уперше доведено ефективність методики алокомпозитного ендопротезування та застосування східцеподібної остеотомії у зоні з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта на підставі розроблених математичних моделей за різних варіантів алокомпозитного ендопротезування та на різних термінах розвитку регенерату між алоімплантатом та кісткою реципієнта.

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 органозбережне 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, застосування якого дозволяє виконати безцементну фіксацію

алоімплантата та кістки реципієнта, що сприяє зменшенню ризику розвитку таких ускладнень, як нестабільність ніжки ендопротеза та його механічні пошкодження.

Розроблено універсальний шаблон для виконання східцеподібної остеотомії, який уможливорює 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).

Запропоновано та удосконалено методики алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики для хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток. Розроблено та втілено в практику охорони здоров'я показання та систему хірургічного лікування пацієнтів на пухлинні ураження довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів.

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

Результати дослідження впроваджено в науковий процес кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Полтавського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України та клінічну практику Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», Комунального некомерційного підприємства «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги», Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального некомерційного підприємства «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради, Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором обрано напрямок роботи, визначені мета і завдання дослідження, проаналізовано стан проблеми. Автором особисто проведено експериментальну частину роботи на тваринних моделях. Узагальнено результати та інтерпретовано висновки. Нею узагальнено результати клінічних, рентгенологічних, комп'ютерно-томографічних, лабораторних досліджень пацієнтів та експериментальних даних. Розроблено 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. Автором запропоновано ідею створення індивідуального ендопротеза для алокомпозитного ендопротезування й універсального шаблону для східцеподібної остеотомії. Інтерпретація отриманих результатів належить авторові, нею сформульовано висновки роботи.

Наукові дослідження виконані в Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України»: морфологічні дослідження зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта за умов алокомполітного ендопротезування на тваринних моделях та інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів з післяопераційним введенням цисплатину — у лабораторії морфології сполучної тканини за консультативної допомоги завідувачої к.б.н. Ашукіної Н.О.; біомеханічні дослідження міцності системи «сегментарний кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка реципієнта» (на експериментальних тваринах), обґрунтування методики фіксації алоімплантата та кістки реципієнта, дослідження напружено-деформованого стану у системі кістковий алоімплантат – металевий алоімплантат – кістка реципієнта» за різних умов, вивчення рентенологічної оптичної щільності кісткової тканини у зоні контакту алоімплантата й кістки реципієнта — в лабораторії біомеханіки за консультативної допомоги наукових співробітників Карпинського М.Ю., Карпінської О.Д.; біохімічне дослідження маркерів остеогенезу в разі інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів за різних умов експерименту — в лабораторії клінічної діагностики за консультативної допомоги завідувачої к.б.н. Леонтьєвої Ф.С. Участь співавторів відображено в спільних наукових публікаціях.

Апробація результатів дослідження. Результати досліджень оприлюднені на всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології» (Харків 2016), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016), 19th ISOLS Meeting International Society of Limb Salvage (Kanazawa, Japan, 2017), 30th annual EMSOS meeting European Musculo-Skeletal Oncology Society (Budapest, Hungary, 2017), XVIII з'їзді ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 2019), IX міжнародному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2020), щорічній науково-практичній конференції «Інтегративна медицина: досягнення та перспективи» (Київ, 2021), наукових читань ім. проф. Є. Т. Скляренка «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я» (Київ, 2021), XIV з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2021), п'ятій всеукраїнської конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування» (Запоріжжя-Приморськ, 2021), II міжнародній конференції «Передові методики лікування кульшового, колінного та плечового суглобів», присвяченої пам'яті академіка О. О. Коржа, (Харків 2021), 13th APMSTS Meeting – Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting (Okayama, Japan, 2021), щорічній науково-практичній конференції «Інтегративна медицина: досягнення та перспективи» (Київ – Маріуполь, 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 31 друкована праця, із них 19 статей у наукових фахових виданнях, 2 патенти України, 10 статей у матеріалах наукових з'їздів, конгресів, конференціях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 312 сторінках та складається з анотації, вступу, розділу аналізу джерел наукової

літератури, розділу матеріалів та методів, 8 розділів результатів експериментальних та клінічних досліджень, висновків, списку використаних джерел із 158 джерел, з яких 42– викладено кирилицею. Робота ілюстрована 35 таблицями та 126 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи

Статистичне дослідження

Матеріал та метод метааналізу та системного порівняльного аналізу досліджень на основі джерел літератури. У роботі проведено порівняльний статистичний аналіз даних літератури (відібрано 47 досліджень) та метааналіз даних результатів лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами довгих кісток зі застосуванням методик індивідуального або модульного та алокомполитного ендопротезування (відібрано 5 досліджень). Для пошуку наукових робіт використано електронні бази даних: Medline, Pubmed, Cochrane Collaboration та реферати дисертацій. Статистичну обробку (метааналіз даних) проведено за допомогою сертифікованого програмного забезпечення Кокранівського співробітництва Review manager 5.3.

Експериментальні дослідження

Аналіз зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта за умов алокомполитного ендопротезування на тваринних моделях (морфологічне, біомеханічне, рентгенологічне дослідження)

Робота виконана на 75 лабораторних білих щурах-самцях (вік 5 міс., жива маса тіла 350-400 г) популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «ПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України». Тварин розподілили на три групи:

1-а — поперечна остеотомія стегнової кістки з імплантацією алокомполитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки (30 тварин);

2-а — східцеподібна остеотомія стегнової кістки з імплантацією алокомполитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки (30 тварин);

3-я — поперечна остеотомія стегнової кістки з імплантацією алокомполитного ендопротеза та автопластикою зони з'єднання алотрансплантата й проксимального відділу стегнової кістки (15 тварин).

Рентгенограми оперованої стегнової кістки в передньо-задній проекції отримували за допомогою рентген-апарата РУМ-4М (відстань до об'єкту 85 см). Контрольну рентгенографію виконували безпосередньо після хірургічного втручання та після виведення тварин із експерименту.

Після видалення препаратів стегнових кісток щурів усіх трьох груп проведено *гістологічний аналіз* особливостей репаративного остеогенезу зони з'єднання алоімплантата і кістки реципієнта за умов застосування різних методик

остеотомії та фіксацій у разі алокомпозитного ендопротезування. Для цього стегнову кістку з ендопротезом фіксували в 10 % нейтральному формаліні, проводили декальцинацію в 4 % азотній кислоті, після чого обережно видаляли імплантат і продовжували опрацювання матеріалу відповідно до методів гістології. Виготовлені гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, аналізували під світловим мікроскопом Olympus BX6 (Японія) із використанням програмного забезпечення CellSens Dimension 1.8.1 (Olympus, 2013).

Біомеханічне дослідження проведено в лабораторії біомеханіки ДУ «ПХС ім. проф. М.І.Ситенка НФМН України» для оцінювання стійкості до навантаження зони з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта. Вивчено препарати щурів 1-ї та 2-ї груп, кожен на двох термінах виводу з експерименту (3 та 6 міс.). Препарати щурів 3-ї групи не піддавали біомеханічним випробуванням, оскільки вони не відрізнялися від препаратів щурів 1-ї групи за винятком додаткових автотрансплантатів, які не впливають на міцність конструкції. Як контроль використано контралатеральні (неоперовані) стегнові кістки. Препарати стегнових кісток дослідних тварин випробували на міцність під впливом вертикального стискального навантаження. Отримані результати оброблені статистично. Використано методи описової статистики.

Вивчення рентгенологічної щільності кісткової тканини проведено задля визначення найефективнішої методики фіксації сегментарного кісткового алоімплантата у разі алокомпозитного ендопротезування. На рентгенологічних знімках препаратів стегнових кісток вимірювали оптичну щільність кісткового регенерату (зону контакту алоімплантата та кістки реципієнта) та кіркового шару кістки реципієнта нижче дистального кінця ендопротеза. Вимірювання проводили за допомогою програмного комплексу X-Rays, розробленого в Харківському національному університеті радіоелектроніки.

Дослідження інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів з післяопераційним введенням цисплатину (морфологічне, біохімічне дослідження)

Експеримент виконано на 20 самцях білих щурів популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». Усім щурам виконали дірчастий дефект у дистальному метафізі стегнової кістки та випадковим чином розподілили до однієї з груп залежно від використаного для заповнення дефекту матеріалу та введення лікарського засобу:

- Контроль-1 (n = 5) та Дослід-1 (n = 5) — алокісткові імплантати (діаметр 2 мм, висота 3 мм), стерилізовані за допомогою γ -випромінювання (γ -rays);
- Контроль-2 (n = 5) та Дослід-2 (n = 5) — алокісткові імплантати (діаметр 2 мм, висота 3 мм), просочені розчином антибіотику Цефтріаксон.

У групах «Контроль» через 14 днів після імплантації алокісткового матеріалу внутрішньоочеревинно ввели 2,0–2,4 мл розчину 0,9 % натрію хлориду (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна), у групах «Дослід» — Цисплатин у дозі

2,5 мг/кг одноразово (ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х, Нфг,КГ, Австрія) (обрано цисплатин як основний препарат першої лінії лікування хворих на саркоми кісток). Евтаназію щурів здійснювали через 30 днів після операції шляхом введення летальної дози анестетику (тіопентал натрію, 90 мг/кг внутрішньом'язово).

Для *гістологічного аналізу* в щурів виділяли прооперовані стегнові кістки та обробляли відповідно до методів гістології. Виготовлені фронтальні гістологічні зрізи 5–6 мкм товщиною забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном й аналізували під світловим мікроскопом ВХ63 (Olympus, Японія). Цифрові знімки отримували за допомогою камери DP73 (Olympus). У ділянці імплантації з використанням програмного забезпечення Cell Sens Dimension 1.8.1 (Olympus, 2013) проведено гістоморфометрію: виміряно площі новоутворених тканин – кісткової та сполучної (на 2 центральних зрізах у кожній тварини), потім розраховано їхній відносний вміст (bone tissue – В%, fibrous tissue – F%) від загальної площі дефекту. Виконано статистичний аналіз отриманих показників.

Біохімічні дослідження. Для оцінювання процесів регенерації кістки та запальних процесів обрані такі біохімічні маркери: глікопротеїни, загальний білок, Са, хондроїтинсульфати, кисла та лужна фосфатази. Також проведено аналіз таких показників, як індекс мінералізації (співвідношення лужної до кислої фосфатази) та ступінь мінералізованості (співвідношення вмісту кальцію до білка; для зручнішого представлення даних збільшене в 1000 разів). Результати дослідження статистично опрацьовані з використанням методів параметричного та непараметричного аналізів.

Математичне моделювання (метод скінченних елементів). Для визначення оптимальної методики алокомпозитного ендопротезування в лабораторії біомеханіки ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» вивчено напружено-деформований стан системи «сегментарний кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка». Із використанням методу скінченних елементів розроблено математичні моделі стегнової кістки з алокомпозитним ендопротезом проксимального її відділу (сегментарний кістковий алоімплантат й індивідуальний ендопротез) у двох варіантах: за умов відтворення поперечної або східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта.

Для визначення термінів осьового навантаження нижньої кінцівки на різних термінах регенераторного процесу в моделях між кістковим алоімплантатом і кісткою реципієнта (по лінії резекції) відтворювали наявність кісткового регенерату шляхом введення тонкого прошарку, якому надавали два різних значення модулю пружності для імітації стану регенерату через 3 та 6 міс. після операції. Для кожного типу резекції моделювали цементний і безцементний типи фіксування ніжки ендопротеза в кістковомозковому каналі. Для порівняльного

дослідження розробили математичну модель стегнової кістки з індивідуальним ендопротезом (без кісткової пластики дефекту проксимального відділу).

Клінічні дослідження

Характеристика пацієнтів. У межах дослідження проаналізовано результати лікування 17 пацієнтів, які отримали хірургічне або комбіноване лікування в ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» за період з 2011 по 2021 рр. та в яких діагностовано злоякісні пухлини, вторинні ураження або новоутворення з агресивним перебігом патологічного процесу довгих кісток. Серед них було 7 чоловіків та 10 жінок. Середній вік пацієнтів на момент первинного звернення в інститут становив $(29,8 \pm 19,7)$ року, від 4 до 67. У 15 хворих згідно з хірургічною класифікацією первинних злоякісних пухлин (Enneking, 1980) встановлено стадію 2В, у 1 — стадію 3 агресивних доброякісних пухлин. Вторинне метастатичне ураження кісток діагностовано в 1 пацієнта. Серед діагностованих нозологічних одиниць здебільшого траплялися остеосаркома (ОС) — 7, недиференційована плеоморфна саркома кісток — 3, саркома Юїнга — 2. Усім пацієнтам виконано комплексне обстеження. Визначили пацієнтів, які згідно з протоколами лікування отримували поліхіміотерапію — 12 (70,6 %), та осіб, яким виконували лише хірургічне втручання — 5 (29,4 %).

Операції передбачали видалення пухлин en block та заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними кістковими алоімплантатами. За методом стерилізації алоімплантатів виділили дві групи: оброблені антибіотиком (70,6 %) та стерилізовані за допомогою γ -випромінювання (29,4 %). Стерилізацію алоімплантатів проводили радіаційним γ -випромінюванням у дозі 17,8 кГр у Харківському фізико-технічному інституті, науково-дослідному комплексі «Прискорювач» за допомогою прискорювача ЛУ – 10, методом дозиметрії з використанням детекторів Harwell Perrex 4034(ISO/ASTM 51276) або шляхом занурювання на 24 год за температури +4 °С в розчин антибіотику Цефтріаксон (ПАО «Київмедпрепарат» корпорації «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна), розчинник – 0,9 % натрію хлорид (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна), концентрація розчину 1 г / 10 мл у відділі експериментального моделювання та трансплантології з експериментально-біологічною клінікою ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України».

Функціональні результати органозбережного хірургічного лікування пацієнтів оцінювали з використанням шкали асоціації скелетно-м'язових пухлин MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score, 1993). Ускладнення після біорекоструктивних хірургічних утручань оцінювали за класифікацією E. Henderson. Результати дослідження статистично оброблені з використанням методів параметричного аналізу в програмі STATISTICA 10 (розробник StatSoft.Inc).

Рентгенометричне дослідження кісткової щільності в пацієнтів після сегментарної кісткової алопластики після видалення пухлин кісток проведено в

лабораторії біомеханіки ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України».

Дослідження виконано за допомогою програмного комплексу X-rays, розробленого в Харківському національному університеті радіоелектроніки. Рентгенограми пацієнтів вивчено в різні терміни після хірургічних утручань — відразу після операції (1-й термін), через 1 міс. (2-й) та у віддаленому періоді (від 5 до 12 міс.) (3-й). Ретроспективно оцінено оптичну щільність кіркового шару в чотирьох точках: 1 — кістка реципієнта на 10 см від зони остеотомії, 2 — кістка реципієнта на 2 см від зони остеотомії, 3 — зона контакту кісткового алоімплантата та кістки реципієнта, 4 — кірковий шар алоімплантата. Отримані результати опрацьовано статистично. Оцінку оптичної щільності у пацієнтів проводили із розрахуванням середнього (M) та його стандартного відхилення (SD). Порівнювали дві групи за допомогою T-тесту для незалежних вибірок, оцінювали повторні вимірювання (три періоди спостережень) за методом загальної лінійної моделі для повторних спостережень (критерій Піллая (F, p)).

Результати досліджень

Метааналіз і системний порівняльний аналіз ефективності використання методики алокомпозитного ендопротезування на підставі дослідження джерел літератури. Проведено порівняльний аналіз різних досліджень щодо ендопротезування й алокомпозитного ендопротезування. Проаналізовано локалізації, де найчастіше застосовували ці методики: проксимальні відділи плечової, стегнової та великогомілкової кісток, дистальний відділ стегнової кістки.

До статистичного дослідження (порівняльний аналіз) включено 47 робіт, де вивчено результати лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток верхньої та нижньої кінцівок методами модульного чи алокомпозитного ендопротезування. Загалом оцінено результати спостереження за 3 061 хворим. Серед виявлених нозологій переважали: остеогенна саркома, хондросаркома, саркома Юїнга. За локалізацією патологічного вогнища пухлини пацієнти розподілилися в такий спосіб: проксимальний відділ плечової кістки — 1 840 хворих у 13 дослідженнях, проксимальний відділ стегнової кістки — 592 у 20 роботах, дистальний відділ стегнової та проксимальний великогомілкової кісток — 629 у 14 дослідженнях.

Усі хворі на злоякісні пухлини кісток отримували поліхіміотерапію, а інколи — променеви терапію. Основними хірургічними техніками зі заміщення після-резекційних дефектів довгих кісток були: алокомпозитне ендопротезування, модульне ендопротезування та артикулююча алопластика. Алотрансплантати, які використані в усіх досліджуваних групах пацієнтів, заготовлені або за допомогою свіжого глибокого заморожування (fresh frozen), або за допомогою радіаційного випромінювання (irradiation). Під час виконання алокомпозитного ендопротезування використано переважно поперечну остеотомію, а також ступінчасту та косу остеотомію. Застосовано ендопротези з довгими та короткими інтрамедулярними ніжками. У всіх випадках встановлення коротких ніжок

ендопротезів додатково застосовували фіксацію алотрансплантатів до кістки реципієнта накістковою пластиною. Майже у всіх випадках стабілізували ніжки ендопротезів у алотрансплантаті за допомогою кісткового цементу (метилметакрилату), у кістці реципієнта — безцементно та на кістковому цементі. Лише у 2 джерелах повідомлено про повністю безцементну фіксацію ніжки ендопротеза в алотрансплантаті та кістці реципієнта.

У разі застосування артикулюючого алотрансплантата для його фіксації використовували довгу інтрамедулярну ніжку (часто — інтрамедулярні стрижні).

За умов заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток модульними ендопротезами завжди використовували довгі ніжки ендопротезів з цементною або безцементною фіксацією.

Для проведення статистичного аналізу обрані конкретні критерії: інфекційні ускладнення, відсутність зрощення алотрансплантата з кісткою реципієнта, переломи кісток, переломи конструкцій (механічні ускладнення), функційний результат за MSTS. У підсумку проведеного порівняльного аналізу даних результатів хірургічного лікування хворих на пухлинні ураження довгих кісток встановлено, що у випадку застосування методики алокомпозитного ендопротезування для заміщення проксимального відділу плечової кістки спостерігали кращі функціональні результати та меншу кількість інфекційних ускладнень, ніж за виконання ендопротезування. Порівняльний аналіз результатів обох методик заміщення післярезекційних дефектів проксимального відділу стегнової кістки показав відсутність вивихів головки ендопротезів і значне зменшення інфекційних ускладнень у випадку виконання алокомпозитного ендопротезування.

Застосування алокомпозитного ендопротезування в ділянках дистального відділу стегнової та проксимального відділу великогомілкової кісток не мало статевої переваги перед ендопротезуванням стосовно функціональних результатів й інфекційних ускладнень. Визначено, що в цій ділянці застосування міопластики знижує відсоток інфекційних ускладнень за умов виконання обох методик заміщення післярезекційних дефектів кісток, які формують колінний суглоб.

Проведений метааналіз дав змогу встановити статистично значущу перевагу показників функціональних результатів за шкалою MSTS у випадку використання методу алокомпозитного ендопротезування порівняно з методом модульного ендопротезування для лікування пацієнтів із пухлинами проксимального відділу стегнової кістки.

Репаративний остеогенез зони з'єднання алоімплантата з кісткою реципієнта за умов алокомпозитного ендопротезування (*in vivo*). У результаті морфологічного дослідження стегнових кісток щурів після виконання поперечної остеотомії та заміщення післярезекційних дефектів проксимального відділу алокомпозитними ендопротезами виявлено перебудову алоімплантатів (проростання в них судин і резорбцію по периметру) на всіх термінах спостереження (3, 6, 9 міс.). У випадку збільшення площі контакту алоімплантата

з кісткою реципієнта за умов виконання східцеподібної остеотомії процеси перебудови та васкуляризації алоімплантата були більш вираженими.

Ознаки активної перебудови та реваскуляризації автотрансплантатів (3-я група) спостерігали з третього місяця спостереження. Кісткове зрощення автотрансплантата з кісткою реципієнта встановлено через 9 міс. після операції. По периметру ніжки ендопротеза новоутворена кісткова тканина щільно контактувала з керамічним покриттям ендопротеза.

Таким чином, можна зробити загальний висновок, що застосування східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімплантата з кісткою реципієнта в разі алокомпозитного ендопротезування, а також ніжки ендопротеза з керамічним покриттям і додатково — кісткових автотрансплантатів в зоні з'єднання алоімплантата й кістки реципієнта експериментально показало найкращі результати.

Біомеханічне обґрунтування методики фіксації алоімплантата та кістки реципієнта (*in vivo*). У результаті біомеханічних експериментальних випробувань через 3 міс. після хірургічного втручання на щурах визначено тенденцію до збільшення міцності прооперованих кісток у тварин 2-ї групи (зі застосуванням східцеподібної остеотомії) — $(82,9 \pm 47,9)$ Н порівняно з показниками 1-ї групи (із застосуванням поперечної остеотомії) — $(62,9 \pm 27,5)$ Н, у середньому на $(-20,0 \pm 20,9)$ Н, хоча величини статистично значуще не відрізнялися ($t = -0,959$; $p = 0,357$). Через 6 міс. після операції міцність прооперованих кісток зросла в обох групах тварин. Проте після порівняння показників міцності кісток, що вона була суттєво більшою в групі щурів, де виконано східцеподібну остеотомію — $(182,9 \pm 15,0)$ Н ($t = -2,838$; $p = 0,023$), ніж у кістках тварин із поперечною остеотомією — $(138,6 \pm 38,5)$ Н. До того ж, виявилось, що за умов виконання східцеподібної остеотомії міцність прооперованих кісток була близькою до показників інтактних кісток контралатеральних кінцівок. Водночас у випадку проведення поперечної остеотомії міцність прооперованих кісток значущо поступалася міцності кісток контралатеральних кінцівок. Отже, використання східцеподібної остеотомії та фіксації кісткового алоімплантата до кістки реципієнта через неї дозволяє зменшити ризик ускладнень хірургічних утручань і покращити умови для репаративного остеогенезу в зоні контакту алоімплантата з кісткою реципієнта.

Рентгенологічна щільність кісткової тканини в зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта (*in vivo*). У результаті проведеного рентгенологічного дослідження отримано дані про оптичну щільність кісткового регенерату (зони контакту алоімплантата з кісткою реципієнта) та кісткової тканини реципієнта в різні терміни після алокомпозитного ендопротезування з використанням поперечної та східцеподібної остеотомій (1-а та 2-а групи тварин). Зокрема, встановлено відсутність статистично значущої різниці щільності кісткової тканини реципієнта залежно від виконаної методики (1-а та 2-а групи щурів) ($p = 0,268$) через 3 міс. після алокомпозитного ендопротезування стегнової

кістки. Водночас кістковий регенерат у 2-й групі тварин (східцеподібна остеотомія) набрав значущо більшу щільність — (175 ± 23) од. ($p = 0,006$), ніж у щурів 1-ї групи (поперечна остеотомія) — (129 ± 32) од. Через 6 міс. після алокомпаративного ендопротезування стегнових кісток щурів оптична щільність кістки реципієнта статистично значущо не відрізнялась ($p = 0,373$) залежно від застосованої методики з'єднання алоімплантата й кістки реципієнта. Проте показники оптичної щільності кісткового регенерату ((216 ± 26) од.) у тварин 2-ї групи (застосування східцеподібної остеотомії) наблизилися до показників оптичної щільності кістки реципієнта. У 1-й групі тварин (поперечна остеотомія) оптична щільність кісткового регенерату виявилася статистично значуще нижчою ($p = 0,001$), ніж у 2-ї групи, і становила (161 ± 19) од. Отримані величини свідчать про набування збільшення щільності кісткового регенерату з плином часу, що інтенсивніше відбувається в разі виконання східцеподібної остеотомії.

Таким чином, результати проведеного дослідження висвітлили той факт, що в разі алокомпаративного ендопротезування довгої кістки виконання східцеподібної остеотомії для з'єднання кістки реципієнта з кістковим сегментарним алоімплантатом сприяє скорішому набуванню щільності кісткового регенерату. Це обумовлено стабільнішою фіксацією кісткового алоімплантата до кістки реципієнта, а також збільшенням площини контакту цих кісток за рахунок використання східцеподібної остеотомії.

Особливості інкорпорації кісткових алоімплантатів у стегнову кістку щурів за умов післяопераційного введення цисплатину

Гістологічне дослідження. Через 30 діб після операції виявлено перебудову алоімплантатів з утворенням сполучної та кісткової тканин, проте їхній вміст відрізнявся в досліджуваних групах (рис. 1).

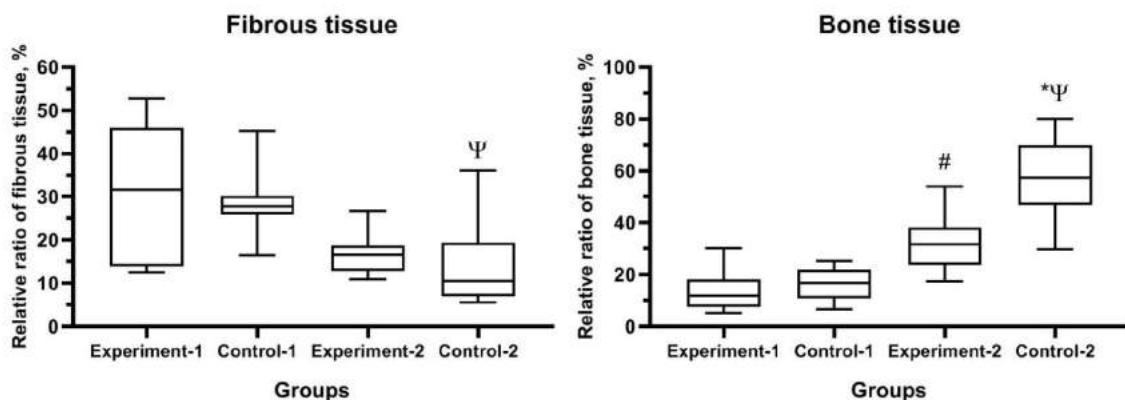


Рис. 1. Відносна площа утворених в дефекті тканин. Дані подані як медіана та процентілі (25 % і 75 %). За результатами Mann–Whitney U-test: * — суттєві відмінності між контрольною та дослідною групою; # — між групами Дослід-1 та Дослід-2; Ψ — між групами Контроль-1 і Контроль-2.

Зокрема, найгірший результат з огляду на утворення кісткової тканини (11,79 %) отримано в групі Дослід-1, де в дефекті розміщували стерилізований за допомогою γ -випромінювання алоімплантат на фоні внутрішньоочеревинного введення цисплатину. Це пояснюється негативним впливом відразу двох чинників (γ -випромінювання та цитостатику). Відповідно, усунення одного з них у нашому дослідженні (а саме γ -випромінювання) дало змогу отримати дещо кращий показник відносного вмісту новоутвореної кісткової тканини: в групі Дослід-2 (стерилізація антибіотиком + цисплатин) — 31,64 %. Проте цей показник був значуще меншим порівняно з групою Контроль-2 (58,09 %), де були відсутні обидва негативних чинника (внутрішньоочеревинне введення 0,9 % натрію хлориду + антибіотик). Це був очікувано найкращий результат. Вміст сполучної тканини виявився найбільшим у групі Дослід-1 — 31,55 %. Це може бути обумовлено гострою запальною реакцією, яку спричинюють оброблені γ -випромінюванням алоімплантати після введення та яка може призвести до їхнього лізису й утворення значної кількості сполучної тканини. Найменший вміст сполучної тканини був у групі Контроль-2 — 12,79 %. Порівнюючи результати світових досліджень з отриманими нами, можна зробити висновок, що поєднання γ -випромінювання для стерилізації кісткових алоімплантатів зі застосуванням цитостатичного хіміопрепарату (цисплатин) призводить до пригнічення регенерації кістки. Також доведено негативний вплив цитостатиків на процес інкорпорації алоімплантата (Дослід-1).

Вивчення біохімічних маркерів остеогенезу. Проаналізовано окремо кожний з обраних біохімічних маркерів крові щурів і проведено порівняння показників даних у групах «Дослід» та «Контроль», Контроль-1 і Контроль-2. Відзначено статистично значуще зниження загального білка у групах Дослід-1 та Дослід-2 (введення цисплатину в післяопераційному періоді) порівняно з групами Контроль-1 і Контроль-2. Показники статистичної достовірності різниці у разі попарного порівняння груп Дослід-1 та Контроль-2 склали $U = 0$, $Z = 2,51$, $p = 0,012$ ($p < 0,05$), груп Дослід-2 та Контроль-2 — $U = 0$, $Z = 2,51$, $p = 0,012$ ($p < 0,05$). Це свідчить, що обрана доза цитостатичного препарату (цисплатин) була адекватною та спричинювала токсичну реакцію організму. Тобто, експериментальну модель із вивчення дії хіміопрепаратів на процеси ремоделювання кісткової тканини за умов кісткової алопластики було відтворено максимально приближеною до такої в пацієнтів зі злоякісними пухлинами кісток. Хондроїтинсульфати у всіх досліджених групах тварин значущо не відрізнялися, що відображує відсутність суттєвого впливу на обмін глікозаміногліканів. Рівень глікопротеїнів у досліджуваних групах щурів також статистично значущо не відрізнявся, що вказує на відсутність процесів запалення у тварин. Таким чином, запалення не впливало на процеси остеогенезу, що дозволило нам адекватно оцінити інші біохімічні маркери. Зокрема, виявлено зниження значень загального кальцію в дослідних групах порівняно з контрольними, що свідчить про пригнічення процесів мінералізації під час ремоделювання кісткової тканини

реципієнта та алоімплантата. У результаті аналізу значень активності фосфатаз найбільші показники кислої фосфатази зареєстровані в групах Дослід-1 і Дослід-2, де застосовували цисплатин, що свідчить про порушення процесів ремоделювання та перевагу резорбції над кісткоутворенням. Ступінь мінералізованості у групах Дослід-1 і Дослід-2 була вищою, ніж у контрольних групах тварин. Під час аналізу індексу мінералізації у дослідних і контрольних групах відмічено значне його зменшення у щурів, які отримували цисплатин (рис. 2).

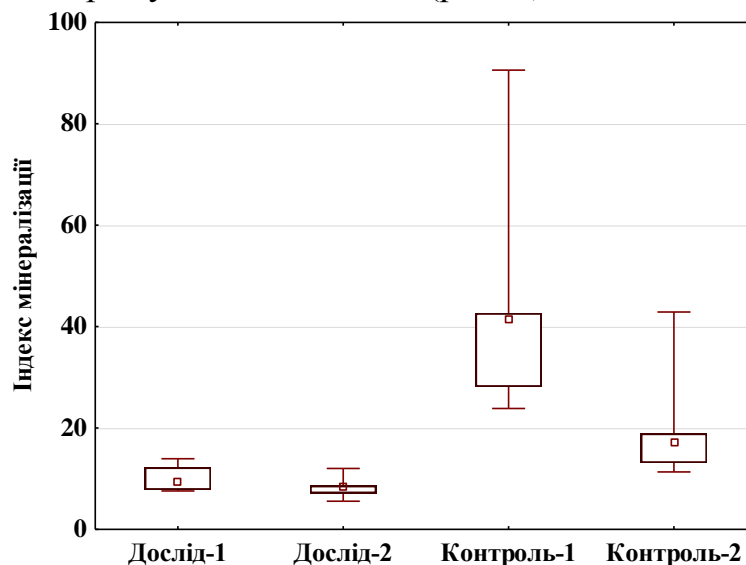


Рис. 2. Графік показників індексу мінералізації у групах експериментальних тварин. Статистично значуще зменшення індексу мінералізації у групах Дослід-1 і Дослід-2.

Таким чином, можна зробити висновок, що саме хіміотерапевтичний цитостатичний препарат (цисплатин) негативно впливає на процес остеогенезу, загальмовує його та призводить до переваги процесу резорбції кісткової тканини. Усе це призводить до сповільнення зрощення кісткового алоімплантата з кісткою реципієнтом або до повної відсутності інкорпорації алоімплантата та його лізису.

Математичне моделювання алокомпозитного й індивідуального ендопротезування

Дослідження напружено-деформованого стану в системі «кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка» за різних умов. За допомогою методу скінченних елементів вивчено напружено-деформований стан у моделі «сегментарний кістковий алоімплантат – металевий імплантат (індивідуальний ендопротез) – кістка», на якій оцінено варіанти виконання резекції стегнової кістки (поперечна або східцеподібна остеотомія), а також цементну та безцементну фіксацію ніжки ендопротеза з метою визначення найоптимальнішу методик у алокомпозитного ендопротезування (заміщення післярезекційного дефекту довгої кістки сегментарним алоімплантатом з фіксацією індивідуальним металевим імплантатом/ендопротезом). Визначено, що набуття міцності

кісткового регенерату, розташованого між кістковим алоімплантатом і кісткою реципієнта, призводить до вирівнювання величин напружень між контрольними точками в кожній моделі. Зберігалася різниця у величинах напружень на ніжці ендопротеза в зоні з'єднання алоімплантата з кісткою реципієнта та виявлено їхнє значне зниження в моделі зі застосуванням східцеподібної остеотомії діафіза стегнової кістки (кістка реципієнта, дистальний відділ) та кісткового алоімплантата (проксимальний відділ) у поєднанні з безцементним способом фіксації ніжки ендопротеза в кістковомозковому каналі обох кісток. Результати проведеного дослідження дозволяють стверджувати, що виконання східцеподібної остеотомії алоімплантата та кістки реципієнта дозволяє значно знизити рівень напружень саме в зоні їхнього контакту, що має особливе значення в найближчому післяопераційному періоді (3 міс.) після хірургічного втручання, коли міцність кісткового регенерату по лінії контакту кісток не набуває достатнього рівня. Це дає змогу пропонувати раннє осьове навантаження на прооперовану нижню кінцівку.

Порівняльний аналіз напружено-деформованного стану в математичних моделях алокомпозитного й індивідуального ендопротезування. Отримані результати напружено-деформованих станів у математичних моделях алокомпозитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки (2 варіанти моделей: зі застосуванням поперечної та східцеподібної остеотомії кісткового алоімплантата й кістки реципієнта) порівняно з даними, одержаними для математичної моделі індивідуального ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки (без застосування кісткового алоімплантата у проксимальному відділі).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що індивідуальний ендопротез (без кісткової алопластики) сприймає на себе все навантаження, про що свідчать величини напружень на елементах конструкції в межах від 21,0 до 43,7 МПа. Оскільки маса кісткової тканини за такого способу ендопротезування залишається незначною, то для утримання ендопротеза в ній також виникають значні напруження — більші за 20,0 МПа. Таким чином, величина напружень у зоні з'єднання алоімплантата з кісткою реципієнта (у разі алокомпозитного ендопротезування) або в зоні резекції стегнової кістки (індивідуальне ендопротезування) виявилася значно вищою в моделях з алокомпозитним ендопротезом (причому в моделі зі застосуванням поперечної остеотомії більша, ніж у моделі зі східцеподібною остеотомією), ніж у моделі з індивідуальним ендопротезом. В усіх інших контрольних точках максимальні значення напруження зафіксовані в моделі з індивідуальним ендопротезом (без кісткової алопластики). Таким чином, використання алокомпозитного ендопротезування для заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток дає змогу отримати найбільш рівномірний розподіл напруження в усій системі («кістковий алоімплантат – металевий імплантат – кістка»), ніж у разі індивідуального ендопротезування без застосування кісткової алопластики.

Розроблення й удосконалення методик алокомпозитного ендопротезування та кісткової сегментарної алопластики. Ураховуючи отримані результати експериментальних досліджень, нами вдосконалено та розроблено методики кісткової алопластики дефектів довгих кісток та алокомпозитного ендопротезування у випадках хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток. За допомогою експериментальних (*in vivo*), гістологічним, біомеханічним і методів математичного моделювання доведено доцільність виконання східцеподібної остеотомії кісткового алоімплантата й кістки реципієнта з додатковим проведенням кісткової автопластики для досягнення найкращих умов для репаративного остеогенезу та найбільшої міцності кісток у зоні їхнього з'єднання. В усіх розроблених та удосконалених методиках, наведених у цьому розділі роботи, рекомендовано використовувати східцеподібну остеотомію кісток з автопластикою зони контакту алоімплантата з кісткою реципієнта. Зважаючи на ці дані, нами розроблений інструмент — універсальний шаблон для виконання східцеподібної остеотомії, застосування якого дає змогу зробити ідентичні «сходишки» у кістці реципієнта й кістковому сегментарному алоімплантаті та, відповідно, найтісніше їх співставляти між собою. Створений шаблон розроблено в такий спосіб, що є можливість регулювати ширину та довжину «сходишки», тому він може бути застосований на різних ділянках довгих кісток кінцівок (рис. 3).

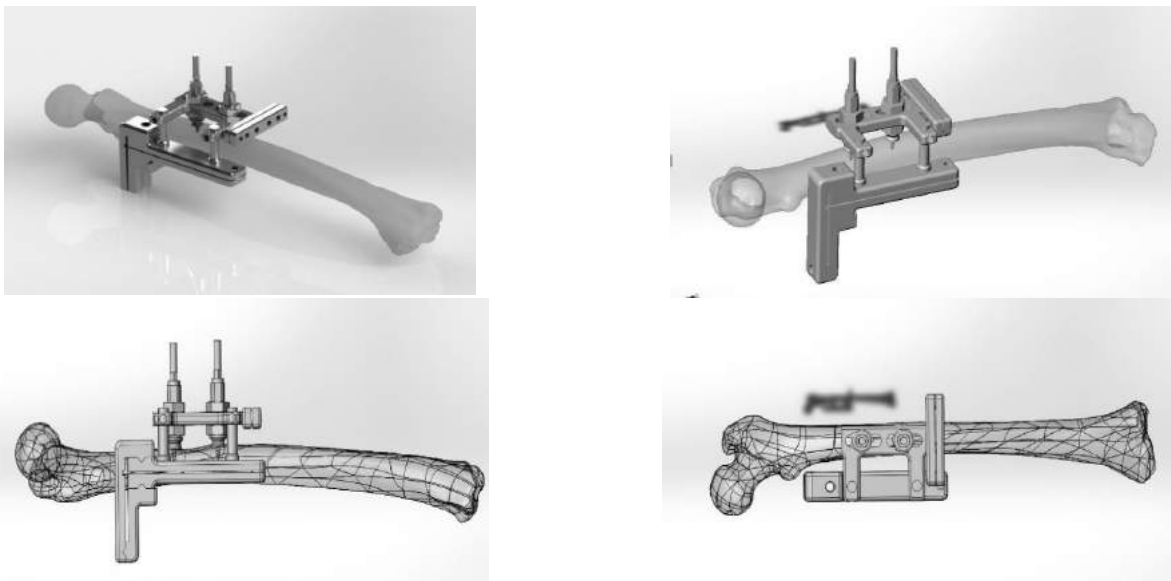


Рис. 3. Універсальний шаблон для східцеподібної остеотомії кісток.

Перша методика — спосіб заміщення післярезекційного дефекту дистального відділу великогомілкової кістки артикулюючим сегментарним алоімплантатом (патент України № 145498). Першим етапом хірургічного втручання виконуємо радикальне абластичне видалення пухлини кістки (сегментарна резекція) *en block*. Другим етапом проводимо саме заміщення

післярезекційного дефекту довгої кістки. В інтрамедулярний канал сегментарного кісткового алоімплантата вводять інтрамедулярний стрижень, проводять його блокування за допомогою гвинтів без застосування кісткового цементу (формують «алокомпозитний ендопротез»). Вільну частину стрижня вводимо в кістково-мозковий канал кістки реципієнта, а алоімплантат з кісткою реципієнта з'єднуємо, звертаючи увагу на те, щоб «сходинок» кожного з них повністю співпадали. Далі проводимо блокування стрижня в кістці реципієнта. У зоні контакту кісткового алоімплантата з кісткою реципієнта додатково розташовуємо вільні кісткові автотрансплантати (із місцевих тканин кістки) та за допомогою швів фіксуємо один до одного. Після виконання заміщення дефекту кістки проводимо ретельне відновлення прилеглих м'язів. Особливостями описаного методу є поєднання виконання східцеподібної остеотомії, інтрамедулярної фіксації алоімплантата та кістки реципієнта, а також первинної кісткової аутопластики зони контакту кісток.

Друга методика. Для удосконалення методики алокомпозитного ендопротезування з метою заміщення післярезекційних дефектів проксимального відділу стегнової кістки розроблено власний ендопротез, який має три частини (рис. 4).

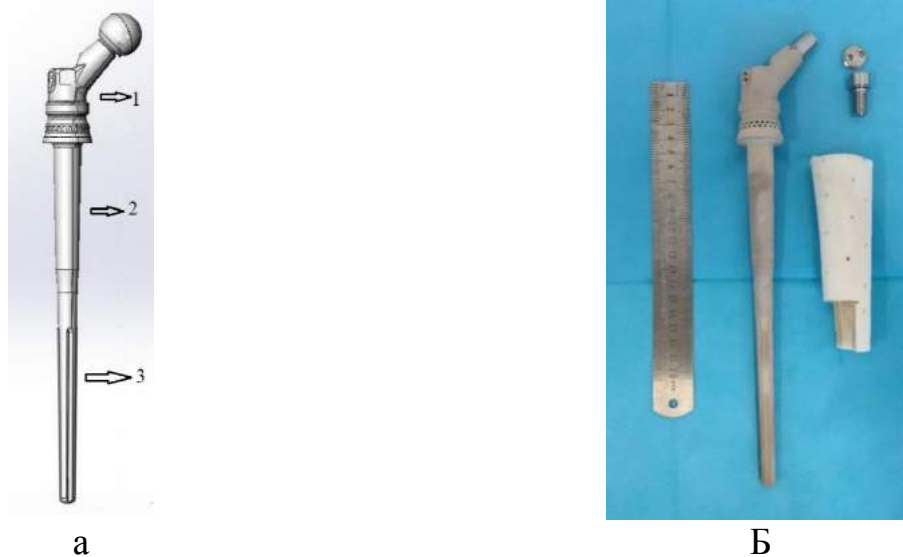


Рис. 4. Схематичне зображення (а) та зовнішній вигляд (б) ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки з алоімплантатом для застосування методики алокомпозитного ендопротезування: 1 — вертлюгова частина; 2 — частина для фіксації в кістковому сегментарному алоімплантаті; 3 — частина для фіксації у кістці реципієнта.

Проксимальна — з'ємна, фіксується до монолітної частини за допомогою гвинта та має можливість встановити правильну ротацію. На цій частині ендопротеза розташовані отвори для фіксації м'язів до нього. Монолітна частина ендопротеза складається з двох компонентів: верхня (середня) фіксується у кістковому алоімплантаті за допомогою безцементної фіксації та має відповідні для цього розміри (діаметр інтрамедулярного каналу), а також пористе покриття.

Частина ендопротеза (його ніжка), яка закріплюється в кістці реципієнта, має ребра фіксації та відповідає розмірам каналу кістки реципієнта. Увесь ендопротез має керамічне покриття. Під час імплантації ендопротеза використовуємо східцеподібну остеотомію кістки реципієнта та алоімплантата. Через це вдається максимально зберегти кісткову тканину стегнової кістки, а завдяки конструкції ендопротеза та використанню з'єднання кістки реципієнта з алоімплантатом через східцеподібну остеотомію — досягти найбільшої стабільності всієї конструкції. Технічні особливості власне ендопротеза та його покриття дають змогу імплантувати його без використання кісткового цементу, а додання автотрансплантатів і стабільність всієї конструкції дозволяє досягти найкращих умов для репаративних процесів. Запропонована методика відрізняється від відомих саме поєднанням авторського індивідуального ендопротеза, з'єднанням алоімплантата та кістки реципієнта через східцеподібну остеотомію та первинною кістковою аутопластикою в зоні контакту кісток, а також повністю безцементною фіксацією ендопротеза у каналі кісток.

Третя методика — заміщення післярезекційного діафізарного дефекту довгої кістки сегментарним кістковим алоімплантатом. Вона передбачає використання сегментарного кісткового алоімплантата й автотрансплантата із малогомілкової кістки з додатковою фіксацією накістковою пластиною. Після видалення пухлини утворюється дефект діафіза кістки. Автотрансплантат отримуємо з малогомілкової кістки та розташовуємо його інтраканально в сегментарному алоімплантаті у такий спосіб, щоб кінці автотрансплантата виступали за межі алоімплантата. Кінці автотрансплантата імплантують у канал фрагментів кістки та виконують остеосинтез накістковою пластиною. У зону контакту алоімплантата з кісткою реципієнта додатково екстраканально встановлюють кісткові автотрансплантати. Описана методика відрізняється від відомої тим, що автотрансплантат із малогомілкової кістки встановлюють без судинної ніжки, але додатково використовують автотрансплантати у зоні контакту алоімплантата з кісткою реципієнта, що сприяє покращенню регенерації. Також рекомендовано застосовувати східцеподібну остеотомію кістки. Цей варіант методики можна застосовувати у медичних закладах, де немає можливості виконувати мікросудинну пластику.

Система хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів. Наведені результати експериментальних досліджень дали змогу визначити показання до сегментарної кісткової алопластики у разі лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток (особливо злоякісними) для досягнення найкращих онкологічних і функціональних результатів і зменшення ризику розвитку ускладнень після хірургічних утручань. Проаналізувавши висновки досліджень, ми розробили алгоритмізовану схему хірургічного лікування хворих на пухлини довгих кісток зі застосуванням сегментарних алоімплантатів (рис. 5). За цією схемою створено диференційований підхід до обрання методики хірургічного лікування. Він передбачає у випадку діагностування злоякісної пухлини кістки або агресивної

доброякісної (ст. 3), коли необхідним є лише хірургічне лікування, виконання сегментарної резекції кістки зі заміщенням післярезекційного дефекту сегментарним алоімплантатом, стерилізованим за допомогою γ -випромінювання. Зважаючи на отримані результати дослідження щодо пригнічення остеорепарації та процесів ремоделювання кісткової тканини за умов використання стерилізованих за допомогою γ -випромінювання алоімплантатів у комбінації з системним введенням цитостатиків, у випадку діагностування злоякісної пухлини, що потребує комбінованого лікування (поліхіміотерапії та хірургічного), рекомендовано виконання сегментарної резекції та заміщення післярезекційного дефекту кістки алоімплантатом, який стерилізовано насиченням антибіотиком, або реконструкція кістки за допомогою індивідуального чи модульного ендопротеза.

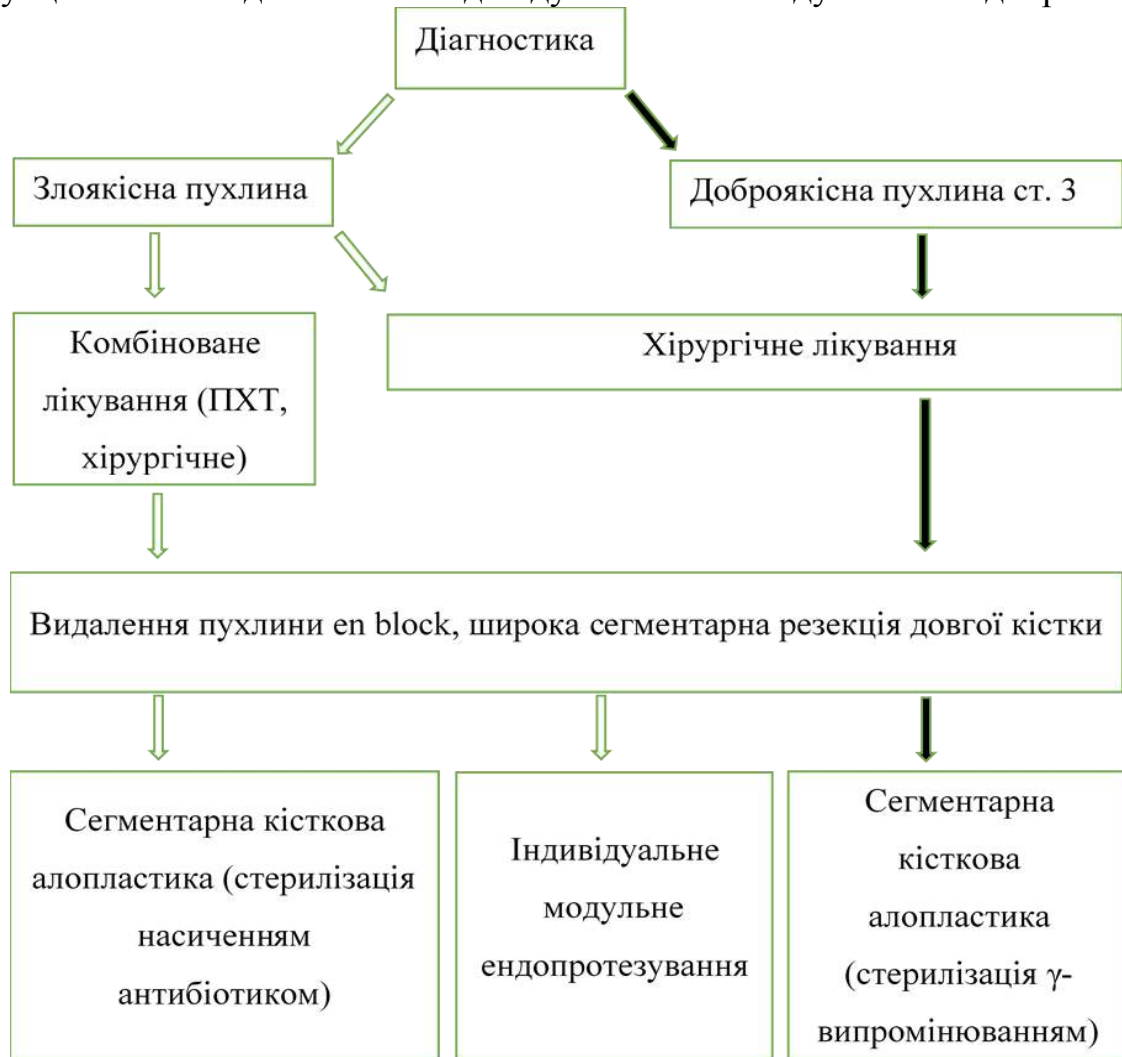


Рис. 5. Алгоритмізована схема диференційного підходу до хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами довгих кісток зі застосуванням сегментарних алоімплантатів для заміщення післярезекційних дефектів.

Для кожної локалізації пухлинних уражень розроблено методики заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток зі застосуванням сегментарних кісткових

алоімплантатів. Наприклад, у разі локалізації пухлинного вогнища в метаепіфізах довгих кісток рекомендовано заміщення післярезекційного дефекту алокомпозитним ендопротезом (сегментарним алоімплантатом, фіксованим з кісткою реципієнта через східцеподібну остеотомію та додатковим встановленням кісткових автоімплантатів у зону контакту кісток, а також індивідуальним ендопротезом). Якщо пухлина локалізована у діяфізі довгої кістки, слід використати сегментарний кістковий алоімплантат, східцеподібну остеотомію (з обох сторін — проксимально та дистально), автотрансплантат, введений інтрамедулярно, та фіксацію пластиною. За локалізації вогнища в дистальному відділі великогомілкової кістки можна застосувати дві методики сегментарної кісткової алопластики: артикулюючий кістковий алоімплантат або формування надп'яtkово-гомiлкового артрорезу з фіксацією інтрамедулярним блокованим стрижнем, фіксацію алоімплантатів із кісткою реципієнта через східцеподібну остеотомію та додатковою пластиною у автотрансплантатами.

Вибір форми кісткового алоімплантата – артикулюючого або без збереження суглобової поверхні для формування артрорезу, залежить від довжини дефекту кістки. У разі великих розмірів алоімплантатів, перевага віддається артрорезуючій операції (рис. 6).



Рис. 6. Види сегментарної кісткової алопластики залежно від локалізації післярезекційного дефекту кісток.

Клінічна апробація методик алокомпозитного ендопротезування та сегментарної алопластики. Розроблені методики хірургічного лікування пацієнтів, диференційний підхід до застосування кісткової сегментарної алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток дозволяють виконати біореконструкцію довгої кістки, ураженої пухлиною, підвищити міцність і довговічність фіксації ендопротеза, знизити ризик розвитку перипротезного перелому у віддаленому періоді та розвитку порушень репаративних процесів у зоні контакту кісткового алоімплантата з кісткою реципієнта, створити умови для відновлення функції опори та ходьби нижніх кінцівок та функцію верхніх кінцівок в найкоротші терміни.

Клінічну апробацію методик виконано у 17 пацієнтів із пухлинним ураженням довгих кісток. Методики фіксації сегментарних алоімплантатів розподілили на три типи: I — заміщення післярезекційного дефекту алоімплантатом (у деяких випадках артикулюючим) з фіксацією інтрамедулярним стрижнем; II — алокомпозитне ендопротезування (за локалізації пухлинного вогнища в проксимальному відділі стегнової кістки); III — заміщення післярезекційного дефекту кістки алоімплантатом, закріпленого за допомогою накісткового остеосинтезу пластинами. У всіх випадках додатково використані автотрансплантати, які розміщували в зоні контакту алоімплантата з кісткою реципієнта, або інтрамедулярно в алоімплантаті з контактом у кістці реципієнта. Переважно виконували східцеподібну остеотомію кісток, оскільки вона дає можливість збільшити площу контакту алоімплантата та кістки реципієнта, а також застосовувати сегментарні алоімплантати різного діаметру, тобто не обов'язково підбирати їх з точним співвідношенням діаметрів з кісткою реципієнта. Усі методики розподілили залежно від локалізації в кістках.

Результати застосування розроблених методик

Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів зі застосуванням сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток. Основними чинниками, які впливають на успіх застосування великих сегментарних алоімплантатів є: ступінь диференціації пухлини, поліхіміотерапія або променева терапія, супутні захворювання, вік пацієнта, довжина резекції кістки, тривалість хірургічного втручання, методика фіксації алоімплантата, якість алоімплантата (вік і захворювання донора, спосіб стерилізації та виготовлення). У нашій роботі не застосовували кістковий цемент у жодному випадку. Не зафіксовано жодної нестабільності інтрамедулярних металевих конструкцій. У разі використання східцеподібної остеотомії ознак лізису, нестабільності не встановлено, а відсутність зрощення та ремоделювання кісткової тканини визначено в пацієнтів, які отримували поліхіміотерапію та яким встановлено алоімплантати, оброблені за допомогою γ -випромінювання.

Оцінено функціональні результати лікування в 17 пацієнтів. Медіана термінів спостереження за пацієнтами після закінчення лікування становила

16,2 міс. [9,2; 50,7]. Середній показник шкали MSTS для пацієнтів ($n = 17$) становив ($22,3 \pm 2,8$) балу (19-27). Стать незначно впливала на функціональний результат лікування: у чоловіків ($n = 7$) показник за MSTS дорівнював ($23,1 \pm 2,3$) балу, у жінок ($n = 10$) — ($21,7 \pm 3,1$). Ускладнення органозбережного лікування з використанням біологічних типів реконструкції за E. Henderson виявлені в 58,8 % (10) випадків і розподілилися так: місцеві ускладнення раньового процесу (тип 1 ускладнень) зафіксовано в 5,9 % випадків (1 пацієнт); ускладнення механічної природи, які пов'язані із порушенням консолідації в зоні контакту кістки реципієнта з алоімплантатом (тип 2), — 23,5 % (4 пацієнти) після проведення реконструкції типу III відносять. Це були атрофічні незрощення. До типу 3 належать порушення цілісності металофіксаторів та алоімплантатів. Таке виявлено у 2 хворих (11,8 %) і полягало в нестабільності та порушенні цілісності металевих пластин після виявлення ознак незрощення алоімплантата та кістки реципієнта. Ускладнення усунуто шляхом проведення ревізійних хірургічних утручань. Інфекційні ускладнення (тип 4) виявлено в 1 пацієнта (5,9 %), якому проведено неодноразові лікувальні заходи та хірургічні втручання, спрямовані на ліквідацію запального процесу. Місцевий рецидив пухлини (тип 5) зафіксований найчастіше — 6 пацієнтів (35,3 %). Загалом за період онкологічного моніторингу не виявлено ознак захворювання у 9 пацієнтів (53 %), виявлено — у 3 осіб (17,6 %) (локальний рецидив та/або віддалені метастази), 5 (29,4 %) померли від онкологічних проявів захворювання або його ускладнень.

Рентгенологічне дослідження кісткової щільності в пацієнтів після застосування сегментарних кісткових алоімплантатів. Оцінювали ускладнення — відсутність зрощення кістки реципієнта та кісткового сегментарного алоімплантата, яке встановлено у 3 випадках. Проведено дослідження оптичної щільності кісткової тканини у системі «алоімплантат – кістка реципієнта» на різних ділянках довгої кістки залежно від термінів спостереження. Відсутність консолідації алоімплантата та кістки реципієнта спостерігали виключно в разі застосування методики фіксації алоімплантата пластинами. У цих випадках визначено знижену оптичну щільність у зоні контакту алоімплантата з кісткою реципієнта відразу після операції, що можна пояснити нетісним контактом між ними. Незважаючи на те, що з плином часу зона контакту зміцнювалася, утворений кістковий регенерат не забезпечував достатню стабільність у цій групі пацієнтів. Крім того, за відсутності консолідації спостерігали знижену оптичну щільність кісткового шару кістки реципієнта. За умов застосування інтрамедулярного блокованого стрижня для фіксації кісткового алоімплантата ознак порушення процесу консолідації не встановлено, а вся кісткова тканина (кістки реципієнта та алоімплантата) з плином часу набувала більшої щільності. Таким чином, у разі 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.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного порівняльного аналізу та метааналізу результатів хірургічного лікування хворих на пухлинні ураження довгих кісток встановлено, що у разі застосування методики алокомпозитного ендопротезування для заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток спостерігали кращі функціональні результати лікування та менша кількість інфекційних ускладнень, ніж за умов виконання ендопротезування. У результаті метааналізу виявлено, що метод алокомпозитного ендопротезування дає можливість отримати суттєво кращі функціональні результати за шкалою MSTS порівняно з методом модульного ендопротезування в разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки ($p < 0,0001$).

2. На підставі експериментального дослідження репаративного остеогенезу кісток виявлено найкращі результати (вираженіші процеси перебудови і васкуляризації алоімплантата, щільний контакт його кіркового шару та кістки реципієнта з керамічним покриттям ніжки ендопротеза) умов застосування східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного ендопротезування, використання безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткового застосування кісткових автотрансплантатів у зоні з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта.

3. Біомеханічні дослідження довели значущо більшу ($p = 0,023$), а середня різниця становила ($44,3 \pm 15,6$) Н, міцність кісток (кісткового алоімплантата та кістки реципієнта) у експериментальній моделі зі застосуванням східцеподібної остеотомії, ніж у кістках тварин, де моделювали алокомпозитне ендопротезування з виконанням поперечної остеотомії кісток. При цьому у моделях зі східцеподібною остеотомією міцність оперованих кісток близька до інтактних кісток контралатеральних кінцівок, тоді як у разі поперечної остеотомії міцність прооперованого кісткового сегмента значно поступалася міцності кісток контралатеральних кінцівок.

4. Результати проведеного дослідження оптичної рентгенологічної щільності кісток наочно висвітлили той факт, що за алокомпозитного ендопротезування довгої кістки виконання східцеподібної остеотомії для з'єднання кістки реципієнта з кістковим сегментарним алоімплантатом сприяє скорішому набуванню відповідної щільності в кістковому регенераті ($p = 0,001$). А стабільніша фіксація кісткового алоімплантата із кісткою реципієнта та збільшення площини їхнього контакту за рахунок використання східцеподібної остеотомії обумовлюють отримання найбільшої оптичної щільності кісткового регенерату.

5. Морфологічне дослідження інкорпорації кісткових алоімплантатів, стерилізованих за різних умов, у щурів із післяопераційним введенням цисплатину показало найбільший вміст кісткової тканини (58,09 %) у разі застосування

стерилізованого антибіотиком алоімплантата без введення цитостатику, а найменший — у випадку заміщення дефекту кістки алоімплантатом, стерилізованим за допомогою γ -випромінювання, на фоні введення цитостатику. Доведено, що зміни біохімічних показників ремоделювання кісткової тканини статистично достовірно вказують на негативний вплив цитостатичного препарату на остеогенез у разі встановлення алоімплантатів, що призводить до відсутності їхнього зрощення з кісткою реципієнта. Вивчення рівня глікопротеїнів показало відсутність процесів запалення у кістковій тканині тварин.

6. На підставі математичного моделювання визначено, що методика алокомпозитного ендопротезування має переваги перед індивідуальним ендопротезуванням у разі післярезекційних дефектів довгих кісток. Застосування східцеподібної остеотомії кісткового алоімплантата та кістки реципієнта у разі алокомпозитного ендопротезування дозволяє вдвічі знизити рівень механічних напружень у зоні їхнього з'єднання у порівнянні з моделлю з виконанням поперечної остеотомії кісток. Це відбувається завдяки тому, що виконання такого виду остеотомії дає змогу кістковим фрагментам надавати спротив зсувним переміщенням і пояснює виникнення асиметричних пікових напружень вище та нижче зони остеотомії. Зазначені зміни виявлено вже в ранньому післяопераційному періоді і з плином часу набували більшого значення. Максимальне напруження відмічено в системі, де індивідуальне ендопротезування проксимального відділу стегнової кістки виконано без застосування кісткової алопластики порівняно з моделями алокомпозитного ендопротезування. Цей факт пояснюється наявністю жорсткої опори ендопротеза на кіркову кістку по лінії її резекції.

7. Розроблено власні інструменти та ендопротез, що дозволило покращити результати хірургічних втручань, скоротити терміни їхнього виконання та зменшити їхню вартість. Розроблено та удосконалено методики сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток. Поєднання методик кісткової пластики й ендопротезування та металостеосинтезу кісткових фрагментів дає змогу уникнути розвитку ускладнень, властивих кожному виду втручань окремо, та покращити функціональні результати лікування пацієнтів із пухлинними ураженнями кісток.

8. Розроблено показання та систему хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням сегментарних кісткових алоімплантатів. У разі діагностування злоякісної кісткової пухлини або агресивної доброякісної (ст. 3), яка потребує лише хірургічного лікування, рекомендовано виконання сегментарної резекції кістки зі заміщенням післярезекційного дефекту сегментарним алоімплантатом, стерилізованим γ -випромінюванням. У випадку діагностування злоякісної пухлини, що потребує комбінованого лікування (ПХТ та хірургічне), рекомендовано виконання сегментарної резекції та заміщення післярезекційного дефекту кістки алоімплантатом, стерилізованим методом насичення антибіотиком, або реконструкція кістки за допомогою індивідуального

чи модульного ендопротеза.

9. Проведено клінічну апробацію розроблених методик сегментарної кісткової алопластики післярезекційних дефектів довгих кісток. Проведено дослідження оптичної щільності кісткової тканини у «системі» алоімплантат – кістка реципієнта» на різних ділянках кісткового сегменту залежно від термінів спостереження. Відсутність консолідації алоімплантата та кістки реципієнта виявлено виключно в разі застосування методики фіксації алоімплантата пластинами. У цих випадках визначена знижена оптична щільність у зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта відразу після операції, що можна пояснити недостатнім контактом між ними. Не зважаючи на те, що з часом зона контакту зміцнюється, міцність новоутвореного кісткового регенерату не забезпечила достатню стабільність анатомічного сегментів цієї групи пацієнтів. Крім того, у хворих із відсутністю консолідації спостерігали також знижену оптичну щільність кіркового шару кістки реципієнта.

10. У разі застосування інтрамедулярного блокуючого стрижня для фіксації кісткового алоімплантата ознак порушення процесу консолідації не зафіксовано, а вся кісткова тканина (кістка реципієнта та алоімплантат) з плином часу набувала більшої щільності. Таким чином, застосування сегментарних кісткових алоімплантатів для заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток, виконання фіксації алоімплантата за допомогою інтрамедулярного блокуючого стрижня зменшує кількість ускладнень, пов'язаних із порушенням процесу консолідації алоімплантата та кістки реципієнта.

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вирва О. Є. Алокомпозитне ендопротезування в хірургічному лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами довгих кісток (огляд літератури) / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2015. — № 2 (599). — С. 120–125. — <https://doi.org/10.15674/0030-598720152120-125>

Особистий внесок автора полягає у відборі міжнародних публікацій для аналізу, проведенні огляду літератури, підготуванні статті до друку.

2. Вирва О. Є. Експериментально-гістологічне дослідження репаративного остеогенезу за умов різних методів фіксації алотрансплантата під час алокомпозитного ендопротезування довгих кісток / Вирва, О. Є., **Головіна, Я. О.**, Малик, Р. В., Данищук, З. М., & Нікольченко, О. А. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2017. — № 2 (607). — С.70–77. — <https://doi.org/10.15674/0030-59872017270-77>

Особистий внесок автора полягає у створенні ідеї, дизайну експеримента, проведенні експерименту на тваринах, обробці результатів дослідження, підготуванні статті до друку.

3. Вирва О. Е. Костная аллопластика при хирургическом лечении пациентов с опухолями длинных костей / О. Е. Вирва, **Я. А. Головина**, Р. В. Малик //

Клиническая онкология. — 2017. — № 2 (26). — С. 12-17.

Особистий внесок автора полягає в опрацюванні клінічного матеріалу, проведенні аналізу результатів та підготуванні статті до друку.

4. Вирва О. Є. Адамантинома – рідкісна кісткова пухлина (клінічний випадок) / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, Н. О. Ашукіна, З. М. Данищук // Патологія. — 2019. — Т. 16, № 2 (46). — С. 299-304. — <http://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177202>

Особистий внесок автора полягає в лікуванні пацієнта з цією патологією, опису всіх його даних досліджень, підготуванні статті до друку.

5. Вирва О. Є. Системний огляд і метааналіз результатів модульного й алокомполітного ендопротезування за умов кістково-суглобових дефектів після резекції пухлин / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, О. О. Головіна // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2020. — № 2 (619). — С. 5–15. — <https://doi.org/10.15674/0030-5987202025-15>

Особистий внесок автора полягає у відборі міжнародних публікацій, досліджень, проведенні системного аналізу та статистичної обробки даних методом метааналізу, підготуванні статті до друку.

6. Вирва О. Є. Комбіноване заміщення дефекту в разі комплексного лікування недиференційованої плеоморфної саркоми дистального відділу великогомілкової кістки / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, І. Г. Буць // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2020. — № 3 (620). — С. 93–98. — <https://doi.org/10.15674/0030-59872020393-98>

Особистий внесок автора полягає в обробці матеріалів і підготуванні статті до друку.

7. Вирва О. Є. Рентгенометричне дослідження щільності кісток у разі алокомполітного ендопротезування (експеримент *in vivo*) / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, М. Ю. Карпінський, О. Д. Карпінська // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2020. — № 4 (621). — С. 18–24. — <https://doi.org/10.15674/0030-59872020418-24>

Особистий внесок автора полягає в участі у виконанні експерименту, обговоренні результатів, підготовленні статті до друку.

8. Вирва О. Є. Дослідження напружено-деформованого стану в системі «імплантат — кістка» на моделі алокомполітного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, М. Ю. Карпінський, О. В. Яресько, Р. В. Малик // Травма. — 2020. — Т. 21, № 1. — С. 38–48. — <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.21.2020.197797>

Авторові належить ідея експерименту, розроблення дизайну. Нею взято участь у виконанні біомеханічного тестування, обговоренні результатів. Підготовлено статтю до друку.

9. Вирва О. Є. Біомеханічне експериментальне обґрунтування методики фіксації кісткового алоімплантата і кістки реципієнта / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, О. Д. Карпінська, М. Ю. Карпінський, // Ортопедия,

травматология и протезирование. — 2021. — № 1 (622). — С. 40–45. — <https://doi.org/10.15674/0030-59872020140-45>

Особистий внесок автора полягає у створенні ідеї дослідження та його дизайну, опрацюванні результатів і підготуванні статті до друку.

10. Вирва О. Є. Дослідження біохімічних маркерів остеогенезу в разі інкорпорації кісткових алоімплантатів у щурів із післяопераційним введенням цисплатину за різних умов стерилізації алоімплантата / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Ф. С. Леонтєва, Р. В. Малик // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2021. — № 4 (625). — С. 42–48. — <https://doi.org/10.15674/0030-59872021442-48>

Авторові належить ідея дослідження, нею створено дизайн експерименту, виконано експеримент, інтерпритовано результати, підготовлено статтю до друку.

11. Вирва О. Є. Вплив γ -випромінювання та післяопераційного введення цисплатину на інкорпорацію кісткових алоімплантатів у щурів / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Н. О. Ашукіна, Р. В. Малик, З. М. Данищук // Український радіологічний та онкологічний журнал. — 2021. — Т. 29, № 3. — С. 51–62. — <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.51-62>

Особистий внесок автора полягає у створенні ідеї дослідження та дизайну експерименту, його виконанні, інтерпретації результатів, підготуванні статті до друку.

12. Вирва О. Є. Удосконалення методики алокомпозитного ендопротезування / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, О. О. Головіна // Клінічна онкологія. — 2021. — № 11(1). — С. 1-9. — <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.41-1.27933>

Особистий внесок автора полягає в розробленні методик, лікуванні пацієнтів, обробленні результатів і підготування статті до друку.

13. Vyrva O. Ye. Surgical treatment of bone tumors using segmental bone allografts / O. Ye. Vyrva, **Ya. O. Holovina**, R. V. Malyk, Z. M. Danishchuk, N. O. Ashukina, P. M. Vorontsov // Zaporozhye medical journal. — 2021. — Т. 23, № 1. — Р. 159-164. — <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224965>

Особистий внесок автора полягає в розробленні методик, лікуванні пацієнтів, опрацюванні результатів та підготуванні статті до друку.

14. Вирва, О. Є., **Головіна, Я. О.**, Малик, Р. В., Карпінський, М. Ю., & Ярьсько, О. В. (2022). Порівняльний аналіз даних напружено-деформованого стану математичних моделей індивідуального ендопротеза й алокомпозитного ендопротеза у разі заміщення дефектів довгих кісток // Травма. — 2022. — Т. 22, № 4. — С. 37–45. — <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.22.2021.239708>

Авторові належить ідея експерименту, розроблення дизайну. Нею взято участь у виконанні біомеханічного тестування, обговоренні результатів. Підготовлено статтю до друку.

15. Вирва О. Є. Дослідження міцності великогомілкової кістки у разі заміщення післярезекційного дефекту сегментарним алоімплантатом із блоківним

інтрамедулярним остеосинтезом (експериментально-клінічне дослідження) / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, М. Ю. Карпінський, О. Д. Карпінська // Травма. — 2022. — Т. 22, № 5. — С. 25–32. — <https://doi.org/10.22141/1608-1706.5.22.2021.244464>

Автором запропоновано ідею дослідження, взято участь у виконанні біомеханічного тестування, обговоренні результатів, підготовлено статтю до друку.

16. **Головіна Я. О.** Системний підхід до хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням кісткових сегментарних алоімплантатів / **Я. О. Головіна** // Ортопедія, травматологія та протезування. — 2022. — № 1-2 (626-627). — С. 28-34. — <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720221>

17. **Головіна Я. О.** Аналіз результатів лікування пацієнтів із застосуванням різних методик сегментарної кісткової алопластики / **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, О. Є. Вирва // Запорізький медичний журнал. — 2022. — Т. 24, № 3. — С. 322-327. — <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.252811>

Особистий внесок автора полягає у відборі пацієнтів, хірургічному лікуванні, аналізі результатів, підготуванні статті до друку.

18. **Головіна Я. О.** Дослідження рентгенологічної кісткової щільності у пацієнтів з кістковими пухлинами у разі застосування сегментарних кісткових алоімплантатів / **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, М. Ю. Карпінський, О. Д. Карпінська // Травма. — 2022. — Т. 23, № 1. — С. 43-50. — <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.23.2022.881>

Автором запропоновано ідею, підбрано матеріал для дослідження, взято участь у виконанні роботи, оброблено результати та підготовлено статтю до друку.

19. **Головіна Я. О.** Східцеподібна остеотомія в разі алопластичного заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток із застосуванням універсального інструмента / **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, О. Є. Вирва // Травма. — 2022. — Т. 23, № 3. — С. 36–42. — <https://doi.org/10.22141/1608-1706.3.23.2022.898>

Автором запропоновано ідею створення універсального інструмента для східцеподібної остеотомії кісток, застосовано інструмент у практиці, підготовлено статтю до друку.

20. Пат. 137301 Україна. МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання способу фіксації імплантованого алокомпозитного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки / Вирва О. Є., **Головіна Я. О.**, Малик Р. В., Ашукіна Н. О., Нікольченко О. А.; заявник та патентовласник ДУ «ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка НАМН». — № u201904212; Завл. 19.04.2019; Опубл. 10.10.2019; Бюл. № 19.

Автором розроблено спосіб і моделі, проведено експериментальне застосування способу, підготовлено патент.

21. Пат. 145498 Україна. МПК А61В17/56 А61F2/38 (2006.01). Спосіб алокомпозитного ендопротезування / Вирва О. Є., **Головіна Я. О.**, Малик Р. В.;

заявник та патентовласник ДУ «ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка НАМН». — № u202004889; Завл. 30.07.2020; Опубл. 11.12.2020; Бюл. № 23.

Автором розроблено спосіб алокомполітного ендопротезування, проведена клінічна апробація, підготовлено патент.

22. Вирва О. Є. Експериментальне дослідження процесів остеорепарації в умовах застосування різних методик фіксації алотрансплантата до кістки реципієнта у разі алокомполітного ендопротезування / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Н. В. Дедух, Р. В. Малик, О. А. Нікольченко : Тези доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю [«Сучасні дослідження в ортопедії та травматології»] (Харків, 14–15 квітня, 2016) / НАМН України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів», «ДУ «Інститут патології хребта та суглобів НАМН України». — Харків, 2016. — С. 35-38.

Автором запропоновано ідею та дизайн дослідження, проведено експеримент, оцінено результати, зроблено доповідь.

23. Вирва О. Е. Биореконструкции как альтернатива эндопротезированию при лечении костных опухолей / О. Е. Вирва, **Я. О. Головина**, Д. А. Михановский, А. О. Вирва, Ю. Г. Ютовец : Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України (Київ, 26-28 травня, 2016) / МОЗ України, НАН України, НАМН України // Український радіологічний журнал. — 2016. — Додаток 1. — С. 94–95.

Автором проведено обробку, аналіз результатів лікування пацієнтів зі застосуванням сегментарних алоімплантатів, підготовлено доповідь.

24. Vyrva O. (2017). 60+ Years Sytenko Institute Historical Review of Structural Allograft Bone Tumor Reconstructions / O. Vyrva, **Ya. Holovina**, R. Malyk : 30th annual EMSOS meeting (Budapest, Hungary, 26-28 April, 2017) / European Musculo-Skeletal Oncology Society. — Budapest, 2017. — P. 18.

Автором проведено аналіз матеріалу, підготовлено тези.

25. **Головіна Я. О.** Алокомполітне ендопротезування, як сучасний вид біореконструкції суглобів / **Я. О. Головіна**, П. М. Воронцов, Р. В. Малик : Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 9-11 жовтня 2019 р.) // МОЗ України, НАМН України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». — Івано-Франківськ, 2019. — С. 82.

Автором проведено аналіз матеріалу, підготовлено тези.

26. Вирва О. Є. Експериментальне обґрунтування методики фіксації кісткового алоімплантату та кістки реципієнта / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, О. Д. Карпінська, М. Ю. Карпінський : матеріали п'ятої всеукраїнської конференції [«Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування»] (Запоріжжя-Приморськ, 3-5 вересня, 2020) / Запорізький державний медичний університет, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів НАМН України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». — Запоріжжя-Приморськ, 2020. — С. 19.

Автором проведено експериментальне дослідження, оброблено результати,

підготовлено тези, зроблено доповідь.

27. Вирва О. Є. Біорекоконструктивні хірургічні втручання у разі лікування пухлин довгих кісток / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик : Матеріали ІХ міжнародного конгресу [«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»] (Київ, 16-18 вересня, 2020) / МОЗ України, НАМН України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. — Київ, 2020. — С. 43.

Автором проведено аналіз матеріалу, підготовлено тези.

28. Вирва О. Є. Рентгенометричне дослідження кісткової щільності у разі алокомполітного ендопротезування за умов експерименту / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Р. В. Малик, М. Ю. Карпінський, О. Д. Карпінська : Збірник наукових праць за матеріалами ІІ міжнародної конференції [«Передові методики лікування кульшового, колінного та плечового суглобів»] (Харків, 15-16 жовтня, 2021) / НАМН України, МОЗ України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів», «ДУ «Інститут патології хребта та суглобів НАМН України». — Харків, 2021. — С. 16-17.

Автором проведено аналіз матеріалу, підготовлено тези.

29. **Головіна Я. О.** Біорекоконструкція післярезекційних дефектів кісток у разі злоякісних пухлин / **Я. О. Головіна**, Д. О. Міхановський, І. Г. Бець : Матеріали ХІV з'їзду онкологів та радіологів України (Київ, 30 вересня-2 жовтня, 2021) / МОЗ України, НАН України, НАМН України. — Київ, 2021. — С. 165-167.

Автором запропонована ідея та дизайн дослідження, взято участь в експериментальних дослідженнях, оброблено результати, розроблено алгоритм-систему лікування, підготовлено тези, зроблено доповідь.

30. Vyrva O., **Ya. Golovina** : Allograft Tumor Reconstructions. Single Institution Historical Review / O. Vyrva, **Ya. Golovina** : Abstract book of 13th APMSTS Meeting — Asia Pasific Musculoskeletal Tumor Society Meeting (Okayama, Japan, 21-23 April, 2021) / Asia Pasific Musculoskeletal Tumor Society. — Okayama, 2021. — P.10.

Автором проведено аналіз матеріалу, підготовлено тези.

31. Вирва О. Є. Обґрунтування методики алокомполітного ендопротезування післярезекційних пухлинних дефектів довгих кісток / О. Є. Вирва, **Я. О. Головіна**, Ф. С. Леонтєва, З. М. Данищук, Н. О. Ашукіна, Р. В. Малик, О. О. Головіна : Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції [«Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування»] (Запоріжжя-Приморськ, 2-4 вересня, 2021) / Запорізький державний медичний університет, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів НАМН України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». — Запоріжжя-Приморськ, 2021. — С. 21-23.

Автором запропонована ідея та дизайн дослідження, взято участь у експериментальному дослідженні, оброблено результати, підготовлено тези, зроблено доповідь.

АНОТАЦІЯ

Головіна Я. О. Біореко́нструкція сегментарними кістковими алоімпланта́тами після́резекційних дефектів довгих кісток у разі їх пухлинного ураження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» (222 – медицина). – Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», Харків, 2023.

Роботу присвячено створенню системи хірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями довгих кісток кінцівок шляхом обґрунтування, розробки та клінічної апробації біореко́нструкції після́резекційних дефектів довгих кісток сегментарними алоімпланта́тами.

Доведено, що найкращі результати сегментарної кісткової алопластики та алокомпозитного ендопротезування отримано за умов застосування східцеподібної остеотомії в зоні контакту алоімпланта́та з кісткою реципієнта, використання безцементної фіксації ніжки ендопротеза з керамічним покриттям, а також додаткового встановлення кісткових автотрансплантатів у зоні з'єднання алоімпланта́та й кістки реципієнта.

Доведено, що застосування цитостатиків і кісткових алоімпланта́тів, стерилізованих за допомогою γ -випромінювання, негативно впливає на процес остеогенезу (відсутність зрощення алоімпланта́та з кісткою реципієнта).

Розроблено власні інструменти й ендопротез для виконання алокомпозитного ендопротезування, що дозволило покращити результати хірургічних утручань, скоротити терміни їхнього виконання та зменшити їхню вартість. Розроблено та удосконалено методики сегментарної кісткової алопластики після́резекційних дефектів довгих кісток.

Розроблено показання та систему хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням сегментарних кісткових алоімпланта́тів. Доведено ефективність використання розробленої системи хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток зі застосуванням розроблених методик сегментарної кісткової алопластики після́резекційних дефектів довгих кісток.

Ключові слова: сегментарна кісткова алопластика, злоякісні пухлини довгих кісток, методики хірургічного лікування зі застосуванням алоімпланта́тів, стерилізація кісткових алоімпланта́тів, система хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами кісток із використанням сегментарних алоімпланта́тів.

SUMMARY

Holovina Ya. O. Bioreconstruction with segmental bone allografts post-resection defects of long bones in case of their tumor lesions. – The manuscript.

Thesis for a doctor's degree of medical sciences by specialty 14.01.21 – Traumatology and Orthopaedics. – Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kharkiv, 2023.

The work is devoted to the creation of a system of surgical treatment of patients with tumour lesions of the long bones of the extremities by substantiation, development and clinical testing of bioreconstruction of post-resection defects of long bones with segmental allografts.

It was proved that the best results of segmental bone alloplasty and alocomposite endoprosthesis were obtained with the use of step osteotomy in the area of contact between the allograft and the recipient bone, the use of cementless fixation of the endoprosthesis stem with a ceramic coating, as well as the additional use of bone autografts in the area of connection between the allograft and the recipient bone.

It has been proven that the use of cytostatics and bone allografts sterilised by γ -radiation negatively affects the process of osteogenesis (lack of fusion of the allograft and the recipient's bone). It was developed its own instruments and endoprosthesis, which improved the results of surgical interventions, reduced the time of their implementation and reduced their cost. Methods of segmental bone alloplasty of post-resection defects of long bones were developed and improved.

Own instruments and an endoprosthesis for alocomposite endoprosthesis were developed, which improved the results of surgical interventions, reduced the time of their implementation and reduced their cost. Methods of segmental bone alloplasty for post-resection defects of long bones were developed and improved.

Indications and a system of surgical treatment of patients with long bone tumours using segmental bone allografts have been developed. The effectiveness of the developed system of surgical treatment of patients with long bone tumours using the developed methods of segmental bone alloplasty of post-resection defects of long bones was proved.

Keywords: segmental bone allograft, long bones malignant tumors, methods of surgical treatment with the use of allografts, bone allografts sterilization, system of surgical treatment of patients with bone tumors using segmental allografts.