

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Петриченко Анны Викторовны на диссертационную работу Михайлова Илкина Мугадасовича на тему: «Совершенствование системы хирургического лечения пациентов с опухолевыми поражениями костей коленного сустава», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Лечение пациентов, с опухолевыми заболеваниями коленного сустава, как злокачественными, так и доброкачественными, остается важнейшей задачей онкологической ортопедии. Она сосредоточена на трех главных целях: достижение ремиссии заболевания, сохранение конечности и максимальное восстановление её функции. Стратегия и тактика лечения определяется комплексом параметров, такими, как: морфологический тип, локальная распространённость опухоли, стадия заболевания, а также индивидуальные факторы прогноза. В настоящее время на этапе локального контроля опухоли активно применяются реконструктивно-пластические операции и онкологическое эндопротезирование. При выполнении суставсберегающих операций, у пациентов с доброкачественными и промежуточными опухолями, необходимо достичь радикального удаления опухолевого очага, но с минимальным повреждением анатомических структур сустава. Для снижения риска развития локального рецидива выполняется широкая интраоссарная эксцизия опухоли с применением дополнительной механической обработки операционной зоны и последующего локального противорецидивного воздействия. Одним из нерешённых вопросов остаётся оптимальный подбор биосовместимого пластического материала для заполнения образующегося костного дефекта. Также, до конца не решён вопрос применения остеомодифицирующих препаратов для лечения остеокластических опухолей, богатых гигантскими клетками. Препарат деносумаб рекомендован к применению в противоопухолевой терапии гигантоклеточных опухолей, но четких стандартов,

как режимов дозирования, так и режима введения препарата в настоящее время не представлено. При невозможности сохранения коленного сустава, стандартом становится резекция кости с опухолью и реконструкцией дефекта эндопротезом. Современные модульные и индивидуальные эндопротезы позволяют быстро восстановить опороспособность нижней конечности, что критически важно для пациентов любого возраста. К сожалению, у эндопротезирования есть целый ряд осложнений, приводящих к необходимости выполнения ревизионных оперативных вмешательств, причинами для которых чаще всего служат асептическое расшатывание компонентов, большие объёмы костной резекции, инфицирование эндопротеза и дефицит околосуставных мягких тканей. Расшатывание обусловлено механическим повреждением полиэтиленового компонента, что провоцирует каскад реакций, ведущий к развитию аутоиммунного воспаления и последующему остеолиту окружающего костного ложа. Значительные костные дефекты требуют использования специфических техник реконструкции, среди которых выделяют применение модульных мегасистем, кастомизированных имплантов и трансплантации аллогенных материалов.

Инфекционные осложнения требуют особенно длительного и многоэтапного лечения, включающего этап удаления инфицированного импланта, тщательную санацию очага инфекции с временным введением антибиотикоакрилатного спейсера и последующего повторного эндопротезирования. Дефицит окружающих мягких тканей, недостаточность кровоснабжения и микроциркуляции, отрицательно влияют на течение процесса восстановления и серьёзно ухудшают функциональный результат.

Таким образом, несмотря на очевидный прогресс в современной онкологической ортопедии, сохраняется острая необходимость в дальнейшем совершенствовании технологий суставсберегающих операций, разработке новых имплантов с улучшенными свойствами и повышении эффективности лечения осложнений, приводящих к выполнению ревизионных операций. В контексте вышеуказанных нерешенных проблем тема представленного диссертационного исследования представляется высоко актуальной и значимой.

Научная новизна

Научная ценность и новизна представленной диссертационной работы подтверждаются ее практической значимостью для клинической медицины. Автором разработан и клинически апробирован новый алгоритм выбора тактики лечения пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, который учитывает стадию и объем опухолевого процесса. В основе алгоритма лежит оригинальный способ оперативного лечения, защищенный патентом на изобретение (№ 2822230), а также оптимизированная схема применения остеомодифицирующего препарата деносумаб.

Для реконструктивных операций при опухолях дистального отдела бедренной кости разработана и успешно внедрена опорная мышцелковая пластина (патент на полезную модель № 231511).

Научное обоснование использования титановых сеток для фиксации разгибательного аппарата к эндопротезу при первичном и ревизионном эндопротезировании коленного сустава также представляет собой значимый вклад в развитие отечественной практической медицины. Для случаев обширных резекций большеберцовой кости предложен и запатентован (№ 2791407) оригинальный способ восстановления разгибательного аппарата.

В работе впервые в Российской Федерации на репрезентативном материале проведено сравнительное исследование эффективности различных моделей эндопротезов и способов их фиксации при первичном онкологическом эндопротезировании.

Впервые в Российской Федерации получены сравнительные данные о среднесрочных результатах реэндопротезирования при различных дефектах костей, образующих коленный сустав для замещения которых применялась оригинальная методика с набором инструментов (патент № 2804798).

Кроме того, в клиническую практику внедрен новый способ тотального замещения бедренной кости при ревизионном онкологическом эндопротезировании.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Достоверность и научная обоснованность результатов диссертационного исследования обеспечиваются целым рядом взаимодополняющих факторов. В основе работы лежит тщательно продуманный дизайн и репрезентативный объем клинического материала, а именно, 872 клинических наблюдения, что позволило провести всесторонний и объективный анализ. Полученные в ходе исследования данные подверглись комплексной статистической обработке с применением современных профессиональных пакетов отечественного производства, что гарантирует точность и объективность вычислений. Все ключевые положения и закономерности, сформулированные автором, находят свое четкое отражение в представленных таблицах, графиках и диаграммах, которые служат надежным иллюстративным фундаментом. Важно отметить, что сделанные заключения и выводы являются прямым и логичным следствием изложенного фактического материала и полностью отвечают на вопросы, поставленные в задачах исследования. В совокупности это подчеркивает не только высокую валидность проведенной работы, но и ее существенную научно-практическую значимость для решения актуальных проблем в данной области медицины.

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование И. М. Микайлова объемом 317 страниц выполнено в традиционном формате и включает 125 иллюстраций и 81 таблицу. Композиционно работа состоит из введения, пяти глав (анализ литературы, методика исследования, три главы с результатами), заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и библиографии, содержащей 212 источников отечественных и зарубежных авторов.

Во введении всесторонне обоснована актуальность темы, проведен детальный анализ разработанности проблемы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, методологическая основа и положения, выносимые на защиту. Также приведены сведения о теоретической и практической ценности работы, ее

достоверности, апробации и структуре, подтвержденные перечнем тематических публикаций.

Первая глава представляет собой обзор данных литературы, освещающих современное состояние проблемы хирургического лечения опухолей костей коленного сустава. Дана критическая оценка существующим реконструктивно-пластическим методикам с выделением их преимуществ и недостатков. Подробно рассмотрена роль деносумаба в терапии гигантоклеточной опухоли кости (ГКО), с указанием положительных и отрицательных сторон. Исторический обзор развития онкологического эндопротезирования коленного сустава позволил идентифицировать ключевые этапы, повлиявшие на эволюцию конструкций эндопротезов. Отдельное внимание уделено осложнениям первичного и основным проблемам ревизионного эндопротезирования.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Работа основана на анализе лечения пациентов с опухолевыми поражениями костей коленного сустава в НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена в период с 2000 по 2025 год. В исследовании обобщены данные 872 клинических случаев. Чётко сформулированы определение системы хирургического лечения опухолевого поражения костей коленного сустава и её совершенствования. Для достижения поставленных целей представлен разработанный автором дизайн исследования, позволяющий решить поставленные исследовательские задачи. Обращает на себя внимание тщательность диссертанта в описании техник оперативных вмешательств, алгоритмов лечения, формировании сопоставимых групп сравнения, а также системный подход в подборе инструментов оценки результатов. В рамках проведенного исследования были разработаны и апробированы в клинической практике набор инструментов и способ биологической реконструкции длинных костей при ревизионном онкологическом эндопротезировании коленного сустава, защищённые патентом РФ № 2804798 С1, новый комбинированный доступ для выполнения тотального эндопротезирования бедренной кости, также защищённый патентом РФ RU 2842036 С1 и был апробирован разработанный и

запатентованный (патент RU 2791407 C1) способ реконструкции разгибательного аппарата коленного сустава с применением титановой сетки.

Третья глава посвящена результатам реконструктивно-пластических операций у пациентов с ГКО костей коленного сустава. Гигантоклеточная опухоль кости, согласно классификации ВОЗ 2020 года, относится к промежуточным остеокластическим опухолям, богатыми гигантскими клетками и характеризуется локальным агрессивным ростом с редким метастазированием. Эта особенность ГКО требует особенной тщательности при выборе метода локального контроля, который должен быть выполнен в радикальном объёме. На первом этапе ретроспективного анализа диссертантом определялись оптимальный пластический материал для обеспечения локального контроля над опухолью и технические аспекты вмешательства, способствующие лучшему восстановлению функции сустава и снижению риска осложнений. Доказано, что оптимальным способом реконструкции кости у пациентов с ГКО можно считать пластику дефекта костным цементом в сочетании с армированием накостной опорно-мышцелковой блокируемой пластиной. С целью минимизации рисков локального рецидива целесообразно использовать высокоскоростные боры. Показаниями к выполнению суставсберегающих оперативных вмешательств были отсутствие патологических переломов и мягкотканый компонент опухоли, не превышающим 1/3 объема мышцелков пораженного сегмента. На втором, проспективном этапе исследования, получены данные о различных схемах применения препарата деносумаб при внутривенном удалении ГКО. Доказано, что введение деносумаба в послеоперационном периоде позволяет получить оптимальные онкологический и ортопедический результат. Диссертантом сформулирован новый алгоритм выбора хирургической тактики, учитывающий объем опухоли, наличие перелома и деформации оси конечности, а также возможность развития локального рецидива. Основу алгоритма составил оригинальный способ оперативного лечения. Внедрение в клиническую практику разработанного алгоритма позволило статистически значимо снизить частоту проведения онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов с ГКО кости ($p = 0,009$), не

ухудшая онкологический прогноз и минимизировать количество введений препарата. В клиническую практику успешно внедрена новая оригинальная опорно-мышечковая блокируемая пластина для операций на дистальном отделе бедренной кости, которая может успешно применяться при обширных дефектах, поскольку технически упрощает выполнение этапа пластики костного дефекта, минимизирует риски патологического перелома кости и смещения пластического материала, выполняющего костный дефект, уменьшенная площадь контакта пластины с подвижными мягкими тканями улучшает функциональный результат.

В четвертой главе проанализированы результаты первичного онкологического эндопротезирования коленного сустава. Оценка включала онкологические, ортопедические и функциональные аспекты. Онкологические результаты представлены анализом общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от степени злокачественности опухоли, а также частоты локальных рецидивов. Полученные автором онкологические результаты первичного онкологического эндопротезирования коленного сустава сопоставимы с общепринятыми, показаны связь объема резекции R1 на последующий метастатический рецидив болезни и летальность. Ортопедические результаты изучались с учетом специфики резекции дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой кости. Анализировалось влияние веса пациента, объема резекции, особенностей конструкции шарнирного механизма эндопротеза и техники его имплантации. К ортопедическим осложнениям отнесены инфекция, асептическая нестабильность и поломка компонентов. Функциональные результаты оценивались по шкале MSTs. Автором доказано, что вес пациента превышающий 80 кг влияет на развитие инфекционных осложнений и разрушение конструкции эндопротеза. Автором показано, что использование активного дренирования позволило статистически значимо уменьшить послеоперационный койко-день ($p < 0,001$) без влияния на риски инфекционных осложнений. Применение конструкций эндопротезов с наличием ротации в шарнирном механизме и установкой бедренных ножек анатомической формы и диаметром более 13 мм снижает риски механических осложнений и повышает выживаемость эндопротеза, при этом выбор вида

фиксации компонентов эндопротеза не влияет на выживаемость и стабильность конструкции. В представленной работе, автор оценил взаимосвязи между выполняемым хирургическим доступом и функцией коленного сустава: показано, что применение медиального доступа subvastus статистически значимо снижало вероятность формирования дефицита активного разгибания в оперированном суставе ($p < 0,001$). Немаловажным представляется полученный результат применения титановых сеток отечественного производства в качестве дополнительного средства фиксации сохраняемых элементов разгибательного аппарата коленного сустава к эндопротезу при первичном онкологическом эндопротезировании коленного сустава. Полученные результаты применения титановых сеток сопоставимы с результатами применения полимерных сеток, таким образом, титановые сетки могут быть рекомендованы к внедрению в клиническую практику.

Пятая глава отражает результаты ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава. В ходе работы были разработаны уникальные методики ревизионных операций, эффективность которых подтверждена последующим анализом их применения в рутинной практике. Наблюдения продемонстрировали существенное улучшение ортопедических и функциональных показателей у прооперированных пациентов. Пятилетняя выживаемость эндопротезов без рецидива инфекции при двухэтапном ревизионном онкологическом эндопротезировании коленного сустава составила 87,5%. Автору удалось выявить статистически значимое улучшение функции коленного сустава после проведения оперативного вмешательства, направленного на восстановление разгибательного аппарата коленного сустава. Пятилетняя выживаемость эндопротезов до развития повторной нестабильности компонентов составила 69,2%, что можно считать удовлетворительным результатом. Данные представленного диссертационного исследования показали, что наличие обширных внутрикостных диафизарных дефектов значительно повышает шансы на необходимость ревизионных операций ($p < 0,041$). Восстановление целостности костного канала бедренной и большеберцовой костей является одной из наиболее

перспективных опций при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования у пациентов с обширными внутрикостными диафизарными дефектами. Автором предложен метод биологической реконструкции кости при ревизионном эндопротезировании, который обеспечил 96% пятилетнюю выживаемость импланта. Одним из важных факторов, повлиявших на подобный результат, можно считать внедрение в комплексное лечение данной категории пациентов остеомодифицирующей терапии. Диссертантом внедрён в клиническую практику новый набор инструментов, статистически значимо снизивший кровопотерю и время операции. Применение комбинированного доступа при тотальном эндопротезировании бедренной кости, разработанного автором, статистически значимо снижало время операции ($p < 0,001$), интраоперационную кровопотерю ($p < 0,009$), а также позволило обеспечить лучшие условия для восстановления функции за счет меньшего влияния на формирование ограничений активного разгибания в коленном суставе. Функциональные результаты были статистически значимо лучше при использовании комбинированного доступа на всех сроках наблюдения (3 мес. $p < 0,001$; 6 мес. $p < 0,001$; 12 мес. $p = 0,002$ соответственно). Разработанная автором методика реконструкции разгибательного аппарата коленного сустава с использованием титановых сеток отечественного производства при резекции проксимального отдела большеберцовой кости статистически значимо улучшила функциональный результат по сравнению с полимерными сетками при оценке функции на сроке 12 мес. ($p < 0,001$).

В заключении подведены итоги исследования, отражено решение всех девяти поставленных задач и кратко обсуждены полученные результаты. На основании решения всех поставленных задач исследования, клинического, рентгенологического и статистического анализа автором разработаны и обоснованы рациональные подходы к технике хирургического лечения опухолевого поражения костей коленного сустава – от внутри очагового удаления опухоли с последующей пластикой дефекта до тотальной замены бедренной кости. Полученные результаты выполненного диссертационного исследования позволили сформулировать выводы и практические рекомендации. Текст диссертации

изложен достаточно грамотно, хорошим литературным языком, имеет четкое иллюстративное оформление и дает полное представление о проведенном исследовании. Результаты, полученные И. М. Михайловым, были представлены на национальных и международных конференциях. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ, включающих 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, из них 9 статей в профильных журналах, индексируемых в наукометрической базе Scopus, а также 4 патента РФ на изобретения и один патент РФ на полезную модель, опубликована глава в монографии.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Михайлова Илкина Мугадасовича на тему: «Совершенствование системы хирургического лечения пациентов с опухолевыми поражениями костей коленного сустава» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение важной научной проблемы клинической травматологии-ортопедии и онкологии, способствующей улучшению функциональных, ортопедических, онкологических, хирургических результатов лечения больных опухолями костей коленного сустава.

Диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 года №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

медицинских наук, а ее автор Микайлов Илкин Мугадасович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных в совете по защите докторских и кандидатских диссертаций 99.0.008.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России и ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, а также на личное участие в работе по защите диссертации.

Официальный оппонент

Заместитель директора по консультативной работе

Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,

доктор медицинских наук 14.01.15 – Травматология и ортопедия (3.1.8.

Травматология и ортопедия в действующей номенклатуре научных специальностей); 14.01.12 – Онкология (3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре научных специальностей)



Петриченко Анна Викторовна

Подпись д.м.н. Петриченко А.В. заверяю

Директор Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,

кандидат медицинских наук

«08»

12

2025 г.

 Карелин Александр Федорович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117198, г. Москва, улица Саморы Машела, д1.

тел. +7(495) 287-65-70,

mail: info@dgoi.ru ;сайт <http://www.fnkc.ru>