

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора по специальности онкология Теплякова Валерия Вячеславовича 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 злокачественных и агрессивных доброкачественных опухолей коленного сустава остается важной клинической задачей, требующей комплексного решения, направленного на сохранение жизни пациента, конечности и восстановление ее функциональной состоятельности. В современной онкоортопедической практике применяются два основных направления хирургического лечения – суставосохраняющие операции и онкологическое эндопротезирование (ЭП). Выбор метода определяется характером опухолевого процесса, его местной распространенностью, стадией и индивидуальными прогностическими критериями.

При гигантоклеточной опухоли (ГКО) костей коленного сустава, принимая во внимание пограничный характер опухоли и агрессивное течение, при наличии показаний, возможно внутриочаговое удаление новообразования с сохранением анатомической целостности сустава, с соблюдением ряда принципов – экскокслеация опухолевых масс, тщательная обработка костной полости с применением высокоскоростных боров до здоровых тканей, применение локальных адъювантов (криоабляция, аргонплазменная коагуляция и т.д.) с последующим восстановлением целостности пораженной кости путем пластики и накостным остеосинтезом с целью профилактики патологического перелома. Несмотря на разнообразие пластических материалов (ауто- и аллотрансплантаты, биокомпозиты, костные цементы), вопрос выбора оптимального средства продолжает обсуждаться. Использование деносуаба в рамках неoadъювантного режима расширяет терапевтические возможности, однако стандартизированные протоколы его применения при суставосохраняющих операциях на сегодняшний день окончательно не разработаны.

При ГКО с обширным поражением фрагментов костей, формирующих коленный сустав, как и при злокачественных опухолях - методом выбора, становится радикальная резекция пораженного сегмента с одномоментным онкологическим ЭП сустава. Современные модульные и индивидуальные ЭП системы позволяют быстро восстановить опорную функцию конечности, что имеет особое значение для молодых и активных пациентов. Выбор оптимальной, с точки зрения выживаемости, модели онкологического ЭП коленного сустава остается нерешенным вопросом онкоортопедии.

В отдаленном послеоперационном периоде значительные трудности у онкоортопеда возникают при выполнении ревизионных оперативных вмешательств. Основными проблемами при этом выступают:

- обширные костные дефекты, возникающие при асептической нестабильности ножек ЭП, требующие сложных реконструктивных операций;
- перипротезная инфекция, лечение которой предполагает многоэтапную хирургическую тактику;
- недостаточность разгибательного аппарата коленного сустава, затрудняющая заживление и восстановление функции сустава.

Таким образом, несмотря на достижения в области первичного хирургического лечения, сохраняется потребность в совершенствовании как суставосохраняющих методик, так и технологий ревизионного ЭП. Высокая клиническая значимость и недостаточная разработанность указанных проблем определяют актуальность настоящего диссертационного исследования.

Научная новизна

Предложен новый алгоритм лечения ГКО кости, учитывающий стадию процесса и объем поражения, включающий оригинальный хирургический метод и вариант терапии деносумабом.

Внедрены авторские медицинские изделия и методики, защищенные патентами РФ:

- ✓ Опорная мышечковая пластина для реконструкции бедренной кости.
- ✓ Способ восстановления разгибательного аппарата коленного сустава после резекции проксимального отдела б/берцовой кости с онкологическим ЭП.

✓ Набор инструментов для резэндопротезирования при диафизарных реконструкциях.

✓ Тотальное эндопротезирование бедренной кости из комбинированного доступа.

В сопоставимых группах проведены сравнительные исследования эффективности различных ЭП и способов их фиксации, оценены клинико-функциональные результаты ревизионного ЭП.

Практическая значимость

Внедрение предложенного алгоритма лечения ГКО костей коленного сустава позволяет сократить частоту выполнения первичного онкологического ЭП и, как следствие, уменьшить количество последующих ревизионных операций.

Применение авторской методики восстановления разгибательного аппарата коленного сустава с использованием отечественных титановых сеток обеспечивает достижение хороших функциональных результатов у пациентов после резекции проксимального отдела б/берцовой кости. Это повышает доступность реконструкции и снижает ее стоимость.

Разработанный способ биологической реконструкции кости и инструментов для его выполнения при ревизионном ЭП коленного сустава позволяет добиться выживаемости ЭП, сопоставимой с результатами первичного ЭП.

Применение предложенного доступа тотального замещения бедренной кости в ходе ревизионного ЭП способствует улучшению функциональных исходов и сокращению сроков реабилитации пациентов.

Таким образом, реализованный в работе системный подход, базирующийся на усовершенствованных хирургических методиках и предложенных алгоритмах лечения, способствует улучшению онкологических, ортопедических и функциональных результатов, в т.ч. у пациентов с ГКО коленного сустава.

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов работы обусловлена исчерпывающим дизайном исследования, рациональной методологией, анализом значительного объема клинического материала, а также высоким качеством настоящего диссертационного исследования - основные положения адекватно проиллюстрированы таблицами и графиками. Полученные в результате данные были обработаны с применением современных методов статистического анализа в специализированной программе отечественной разработки. Заключение и выводы вытекают из представленного материала и соответствуют сформированным задачам. Их научная и практическая ценность представляется значительными.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа И. М. Микайлова представляет собой завершенное научное исследование, оформленное в соответствии с установленными требованиями ВАК. Объем работы составляет 317 страниц, она содержит 125 иллюстраций и 81 таблицу, что обеспечивает наглядное представление полученных данных. Структура исследования включает: введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографию из 212 источников литературы – 47 отечественных и 165 зарубежных.

Актуальность темы исследования убедительно обоснована во введении, где также представлен детальный анализ современного состояния проблемы, четко сформулированы цель, задачи, научная новизна и методологическая база работы. Особого внимания заслуживает глубина проработки теоретического раздела, в котором проведен системный анализ литературных данных по хирургическому лечению опухолевых поражений коленного сустава начиная от внутриочаговых резекций, заканчивая ревизионным онкологическим эндопротезированием при развитии осложнений. Автор не только критически оценил существующие методы реконструктивно-пластических операций, но и детально исследовал исторические аспекты развития онкологического ЭП. Помимо этого, практически после каждого

подраздела литературного обзора, автором критически обосновываются нерешенные вопросы и существующие проблемы, что перекликается с поставленными в исследование задачами.

Замечания: поскольку в работе представлены больные только с ГКО, в литобзоре нет смысла подробно описывать доброкачественные опухоли костей. Не стоит включать в обзор литературы статьи с небольшим количеством пациентов и недостоверными результатами (например: 21 больной поделенные на 2 группы), это вносит путаницу с достоверными данными из других источников.

Глава 2. Методологическая часть исследования основана на анализе значительного клинического материала - 872 наблюдений за пациентами с опухолевым поражением костей коленного сустава, прооперированных в НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена за период с 2000 по 2025 годы. Большой объем данных обеспечивает достоверность полученных результатов. Приведено определение системы хирургического лечения опухолевого поражения костей коленного сустава и дизайн исследования в соответствии с поставленными целями и задачами. Подробно проанализированы ретро – (124 больных с 2008-2017 гг) и проспективные (70 больных с 2017 по 2023 гг) группы пациентов с ГКО по всем основным признакам, приведены техники операций, применение различных пластических материалов, адъювантов и обоснование использованного на костного остеосинтеза, а также два режима - неoadъювантной и адъювантной терапии деносумабом в проспективной группе. Представлен подробный анализ результатов применения индивидуальной онкологической опорно-мышечной пластины, разработанной и запатентованной автором.

Второй раздел главы посвящен тщательному критическому анализу 387 наблюдений первичного онкологического ЭП коленного сустава по поводу первичных злокачественных 27%, ГКО – 64% и метастатических 9% опухолей с 2000 по 2023 г.. Проведена оценка онкологических результатов (387 больных); ортопедических осложнений и функциональных результатов (227 пациентов) по шкале MSTS на сроке 12 мес., механические и инфекционные осложнения в соответствии с классификацией ISOLS; ретроспективный анализ трех способов восстановления разгибательного аппарата коленного сустава при реконструкции у 70 пациентов с ЭП проксимального отдела б/берцовой кости; ревизионное онкологическое ЭП коленного сустава у 291 пациента - из них 117 при механических и 56 при инфекционных осложнениях; метод авторской биологической реконструкции диафизарных внутрикостных дефектов у 57 больных с подробным пошаговым описанием методики и применяемого патентованного инструментария; 10 пациентов, прооперированных с применением комбинированного доступа при ревизионном тотальном ЭП бедренной кости и вертлужной впадины, запатентованного автором и 11 наблюдений с применением стандартного доступа. В рамках проспективного

исследования была проанализирована эффективность применения титановых ($n=20$) и полимерных ($n=20$) сеток в качестве дополнительного средства укрепления разгибательного аппарата при выполнении ревизионного ЭП, с описанием авторской запатентованной методики. Далее описаны рутинные методы пред- и послеоперационного обследования и планирования, оценочные шкалы и таблицы, статистические методы исследования.

Замечания: Реконструктивно-пластические операции в онкологии — это хирургические вмешательства, направленные на удаление опухолей и восстановление нормальной анатомической структуры тканей после удаления новообразования. Удаление опухоли может быть выполнено посредством внутриочаговой, краевой либо радикальной резекции с «широким краем» т.е. с эндопротезированием. К ним относятся практически все вмешательства в онкоортопедии с применением имплантов — онкологическое эндопротезирование с пластическим компонентом, внутриочаговые резекции с остеопластикой и наcostным остеосинтезом, погружной остеосинтез с остеопластикой и т.д.. Поэтому правильное использовать термин внутриочаговое удаление опухоли с реконструктивно-пластическим этапом.

Не могу согласиться с фразой: ...- *Схема назначения деносумаба в исследуемой группе была предложена нами с учетом того, что применяемая техника внутриочагового удаления опухоли приближена к радикальному варианту по степени воздействия на опухоль.* Ни о какой радикальности, тем более при агрессивной, пограничной опухоли способной к метастазированию - ГКО, при внутриочаговой резекции речь идти не может. Это уже заложено в названии самой операции, применении интра- и послеоперационных адъювантов.

...- Оценка влияния объема опухоли на наступление локального рецидива без внекостного компонента; с наличием внекостного компонента, не превышающего $1/3$ объема мыщелка пораженной кости; с внекостным компонентом более $1/3$ объема мыщелка. Для получения большей достоверности необходимо оценивать объемы опухолей в см^3 , протяженность поражения по длиннику в см и вовлечение суставного хряща во всех представленных группах с ГКО. Упоминается, но не представлены полные классификации ГКО по Enneking и Campanacci.

Глава 3 посвящена ретроспективному анализу долгосрочных результатов лечения пациентов с ГКО костей, формирующих коленный сустав. Статистически значимо показано, что наиболее эффективным пластическим материалом, с точки зрения минимизации рисков локальных рецидивов - оказался костный цемент - 10,3%, в то время как при аутопластике и аллопластике с биокomпозитными материалами рецидивы развились у 24,1% и 52,9% больных, соответственно ($p<0,05$). Использование высокоскоростных боров позволило снизить вероятность возникновения локального рецидива ГКО ($p<0,001$), а использование армирующего остеосинтеза в послеоперационном периоде нивелирует риски перелома в зоне пластики ($p<0,001$). Наличие внекостного компонента объемом более $1/3$ пораженного мыщелка, любого

перелома кости негативно отразилось на функции сустава в послеоперационном периоде. Всем больным пришлось выполнить онкологическое ЭП.

Второй и третий разделы главы посвящен разработке и внедрению нового алгоритма хирургического лечения гигантоклеточной опухоли, включая оптимизацию применения деносумаба и его результатам. Достоверно показано, что в группе из 31 больного с неoadьювантным введением рецидивы возникли в среднем через 9,1 месяцев у 40,6% больных, в то время как в группе с адьювантной терапией из 33 больных рецидивы реализовались у 6,1% в среднем через 14,3 месяца ($p = 0,001$). После внедрения нового алгоритма процент онкологических ЭП при ГКО костей коленного сустава, сократился практически в три раза ($p = 0,009$), не ухудшая онкологического прогноза.

Четвертый раздел посвящен созданию и внедрению в практику запатентованной оригинальной опорно-мышечковой пластины, применённой у 5 больных. Результаты оптимистичны.

Замечания перекликаются с замечаниями по второй главе. Группы из 31 и 33 пациентов с нео – и адьювантным лечением деносумабом небольшие и называть методику новой пока преждевременно. Необходим дальнейший набор материала и научное обоснование.

Глава 4 представляет комплексный анализ результатов первичного ЭП первичных злокачественных ($n=105$), пациентов с ГКО ($n=248$) и метастатическими опухолями ($n=34$) с оценкой онкологических, ортопедических и функциональных исходов.

В группе пациентов с первичными ЗНО костей коленного сустава край резекции R1 статистически значимо повышал риски локального рецидива ($p < 0,001$), метастатического распространения опухоли ($p = 0,017$) и летального исхода ($p = 0,015$). Риски формирования рецидива опухоли в мягких тканях были статистически значимо выше у пациентов с хондросаркомой кости ($p = 0,045$). Десятилетняя выживаемость пациентов с остеосаркомой составила 62,8%, с хондросаркомой – 68,4%, а с саркомой Юинга – 66,7%. Полученные данные соответствуют современным представлениям. Выполнение ЭП коленного сустава при ГКО обеспечивает наилучший локальный контроль – даже в случаях края резекции R1 локальных рецидивов опухоли не отмечено. Автор указывает - что это может быть связано с использованием цементной техники установки ножек ЭП. Радикальная резекция с онкологическим ЭП выполнялась при солитарными или олигометастатическом поражении. 5-летняя выживаемость составила 24,9%. Наилучший онкологический результат был достигнут у пациентов с метастазами рака почки – медиана выживаемости составила 52 мес., что подтверждает необходимость агрессивной онкоортопедической тактики. Наихудший прогноз был у пациентов с вторичным поражением на фоне рака легкого ($p=0,031$). Далее проведен скрупулёзный анализ результатов ЭП дистального отдела бедренной кости. Показано, что на развитие инфекционных осложнений влиял вес пациентов >90 кг ($p = 0,017$). На развитие осложнений 2-го типа влиял диаметр дистальной ножки ЭП 12 мм ($p<0,001$) и толщина цементной мантлии 2 и более мм

($p < 0,001$); применение ЭП с ротационной платформой показали снижение частоты осложнений второго ($p < 0,001$) и третьего ($p = 0,016$) типов по классификации ISOLS 2013, что, соответственно, увеличивало выживаемость эндопротеза ($p < 0,001$); лучшего функционального результата удалось добиться при медиальном доступе subvastus ($p < 0,001$). Показано, что применение полимерных и титановых сеток при выполнении первичного эндопротезирования после резекции проксимального отдела б/берцовой кости позволяет получить лучший функциональный результат, чем подшивание непосредственно к самому компоненту эндопротеза ($p < 0,001$).

Замечания: при анализе групп больных с первичными ЗНО костей необходимо указывать стадию заболевания по системе TNM и степень злокачественности опухоли (индекс G).

Глава 5 посвящена ортопедическим результатам ревизионного онкологического ЭП коленного сустава. Представлен подробный анализ осложнений по каждому типу классификации ISOLS 2013 г.. Так, осложнения Ia типа были выявлены у 11 (9,4%) пациентов и были связаны с несостоятельностью разгибательного аппарата коленного сустава - повторные вмешательства позволили статистически значимо улучшить его функцию на сроке наблюдения 12 месяцев. В 69 наблюдениях механические осложнения были представлены типом II - асептической нестабильностью компонентов ЭП. Статистически значимо на это влияло наличие избыточной цементной мантии и внутрикостных диафизарных дефектов. Разрушение компонентов онкологического ЭП коленного сустава (тип IIIa по ISOLS) стало причиной ревизионного вмешательства у 21 (17,9%) пациента. Пятилетняя выживаемость ЭП до развития повторной нестабильности компонентов составила 69,2%, что является хорошим результатом. Осложнения IV типа возникли у 56 пациентов, всем больным устанавливались цементные спейсеры. РеЭП удалось выполнить у 27 (48,2% от всех наблюдений, 62,8% от наблюдений без рецидива инфекции). 5-летняя выживаемость без рецидивов инфекции в ложе ЭП составила 87,5%. Остальным больным выполнялись ампутации, артродезирование и т.д.. В целом, конечность удалось сохранить при 47 (83,9%) наблюдениях. Ожидается, что функциональные результаты были лучше у пациентов с резекцией дистального отдела бедренной кости по сравнению с проксимальными резекциями б/берцовой кости с ЭП ($p < 0,001$). Анализ биологической реконструкции кости при ревизионном ЭП коленного сустава с остеомодифицирующей терапией показал, что осложнения развились у 3 (5,3%) пациентов; выявлена морфологически подтвержденная удовлетворительная перестройка костно-пластического материала, что подтвердило название метода - биологическая реконструкция; статистически значимо показано улучшение функции ($p < 0,001$). 5-летняя общая выживаемость ЭП 96%, бессобытийная - 88,4%! Это впечатляет. Таким образом методики показали ее положительные стороны: возможность сохранения большего сегмента кости за счет восстановления стенок костного канала, обеспечение отличной первичной стабильной фиксации. Стоит отметить, что медиана наблюдений составила 48 мес., при полном отсутствии асептической нестабильности

компонентов или резорбции кости в области импакционной пластики. Далее описан предлагаемый автором комбинированный доступ при ревизионном ЭП, требующим тотального ЭП бедренной кости с обеими суставами. Доступ статистически значимо сокращал время операции ($p < 0,001$), кровопотери ($p = 0,009$), общего функционального результата и увеличение амплитуды движений в коленном суставе на всех сроках наблюдения (3 мес. $p < 0,001$; 6 мес. $p < 0,001$; 12 мес. $p = 0,002$ соответственно). Применение титановых сеток статистически значимо улучшало функциональный результат по сравнению с полимерными сетками при оценке функции на сроке 12 мес. ($p < 0,001$). **Замечания:** Задача 8. Разработать новый способ ревизионного эндопротезирования коленного сустава, предполагающий тотальное замещение бедренной кости, провести комплексный анализ ближайших и среднесрочных результатов его применения. Правильнее – доступ, т.к. способ эндопротезирования остался прежним.

В Заключение подведены итоги исследования, подтверждающие решение поставленных задач и практическую значимость работы.

Наиболее значимыми практическими достижениями работы следует считать разработку предложенного алгоритма выбора хирургической тактики при ГКО, создание и внедрение опорно-мышечковой пластины, а также оригинальных методов реконструкции разгибательного аппарата коленного сустава и биологической реконструкции при ревизионных вмешательствах.

Результаты исследования демонстрируют комплексный подход к решению проблемы - от совершенствования реконструктивно-пластических операций до оптимизации методик первичного и ревизионного ЭП. Особенно важно отметить, что все разработанные автором методики прошли клиническую апробацию и показали высокую эффективность, подтвержденную значительным улучшением ортопедических и функциональных исходов.

Работа оставляет хорошее впечатление. Написана ясным научным языком, имеет логичную структуру, прекрасно иллюстрирована и отвечает всем современным требованиям.

Приведенные замечания не носят принципиального характера, но должны учитываться автором в дальнейшей работе.

Апробация работы и публикационная активность соответствуют требованиям к диссертационным исследованиям. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, включающих в себя – 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, из них 9 статей в профильных журналах, индексируемых в наукометрической базе Scopus, опубликована глава в монографии, а также 4 патента РФ на изобретения и патент РФ на полезную модель.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

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 важных проблем клинической травматологии-ортопедии и онкологии, способствующих улучшению функциональных, ортопедических, онкологических, хирургических результатов лечения больных с 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 Илкин Мугадасович Михайлов заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.8. Травматология и ортопедия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

10 ноября 2025 г.

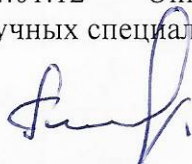
Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных в совете по защите докторских и кандидатских диссертаций 99.0.008.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России и ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им.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

Официальный оппонент

Заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи

ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

доктор медицинских наук 14.01.12 – Онкология (3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре научных специальностей), профессор



Тепляков Валерий Вячеславович

Подпись д.м.н., профессора Теплякова В.В. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

д.м.н., профессор

Иаллагова Земфира Сергеевна

18.11.2025

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

тел. +7 (495) 334-23-35,

mail: mailbox@rncrr.ru

сайт <https://www.rncrr.ru>