

УДК 616.717-.718.72-006-089.844

УКІП

№ держреєстрації 0118U003215

Інв. №

Державна Установа
«Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка
Національної академії медичних наук України»
61024, м.Харків-024, вул. Пушкінська, 80
тел. (057) 725-14-00

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДУ «ІПХС ім.
проф.М.І.Ситенка НАМН»
д-р мед. наук, професор

2020 12.



М.О. Корж

ЗВІТ

ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

**РОЗРОБИТИ МЕТОДИКИ БІОРЕКОНСТРУКЦІЇ ДЕФЕКТІВ ДОВГИХ
КІСТОК ТА СУГЛОБІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
З КІСТКОВИМИ ПУХЛИНАМИ**

(остаточний)

Науковий керівник НДР
д-р мед. наук, проф.

2020.12.

О.С. Вирва

Нормоконтроль

2020.12.

Л.А. Васильцова

2020

Рукопис закінчено 1 грудня 2020


Результати цієї роботи розглянуто Вченою Радою ДУ «ІПХС» протокол
від «18» грудня 2020р № 6

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР

зав. відділом кісткової онкології,
д-р мед. наук, проф.

15.12.20.


О.Є. Вирва

(реферат, вступ, розділ 9,
10 висновки)

Відповідальний виконавець
старший наук. співроб. відділу
кісткової онкології,
канд. мед. наук

15.12.20.


Я.О.Головіна

(розділ 1, 3,4, 9, 10
висновки)

Виконавці:

Зав. відділом експериментального
моделювання і трансплантології з
експериментально-біологічною
клінікою,
канд. мед. наук

15.12.20.


П.М.Воронцов

(підрозділ. 1.2,2.2.2,
розділ 7 висновки)

Зав. лабораторії біомеханіки,
д-р мед. наук, проф.

15.12.20.


О.А. Тяжелов

(розділ5, 6 висновки)

Старший наук. співроб. відділу
експериментального
моделювання і трансплантології з
експериментально-біологічною
клінікою,
канд. біол. наук

15.12.20.


О.А. Нікольченко

(розділ. 2.2

Наук. співроб. відділу лабораторії
морфології сполучної тканини

15.12.20.


З.Н. Данишук

(розділ 7, 8)

Мол. наук. співроб. відділу
науково-медичної інформації
з патентно-ліцензійною групою

15.12.20.


В.В. Вельямінова

(розділ. 1)

Мол. наук. співроб. відділу
травматології опорно-рухової
системи

15.12.20.


О.О. Вирва

(підрозділ. 1.1, розділ 10)



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ "ІПХС
ім. М.І. Ситенка НАМН України"




Малишкіна О.І.

Мол. наук. співроб. відділу
травматології опорно-рухової
системи


15.12.20.


Д.С. Якименко
(підрозділ 1.1)

Наук. співроб лабораторії
біомеханіки


15.12.20.

М.Ю. Карпінський
(розділ 5, 6)

Мол. наук. співроб.
відділу кісткової онкології,
канд. мед. наук


15.12.20.

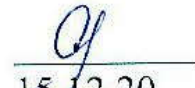
К.І. Лизогуб
(розділ 10)

Мол.наук.співроб. відділу
експериментального
моделювання і трансплантології з
експериментально-біологічною
клінікою,
канд. біол. Наук


15.12.20.


Д.М. Пошелок
(підрозділ. 2.2.2,2.2.3,
2.2.4)

Аспірант


15.12.20.


І.О.Скорик
(розділ 7, кафедра
ХМАПО, м. Харків)

Аспірант


15.12.20.

Д.Б. Ватаманіца
(розділ 10, кафедра
ХМАПО, м. Харків)

Мол.наук. співроб. відділу
лабораторної діагностики та
імунології


15.12.20.

О.В. Шевцова
(розділ 10)

Відповідальний за метрологічне
забезпечення
головний метролог


15.12.20.

Л.А. Васильцова
(метрологічна експертиза
документації)



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ "ІПХС
ім. М.І. Ситенка НАМН України"



Малишкіна О.І.

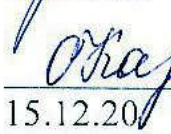
НАУКОВО-ДОПОМІЖНИЙ ШТАТ

Інженер I категорії відділу
кісткової онкології


15.12.20.

С.В. Забара
(підрозділ. 1.1)

Лаборант без категорії ЕБК


15.12.20.

О.В. Карнаух
(підрозділ. 2.2.2, 2.2.4,
2.2.6)

Лаборант II категорії ЕБК


15.12.20.

С.Б.Гречішнікова
(підрозділ. 1.2)

Лаборант I категорії відділу
травматології опорно-рухової
системи


15.12.20.

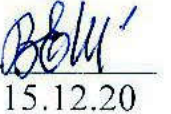
С.Ю. Золотарьова
(підрозділ. 2.1)

Лаборант б/к відділу лабораторної
діагностики та імунології


15.12.20

Л.В. Лебеденко
(розділ. 10)

Лаборант б/к відділом
лабораторної діагностики та
імунології


15.12.20

О.В.Вінюкова
(розділ 10)

Робітник по догляду за тваринами
ЕБК


15.12.20

В.В. Горбань
(підрозділ 2.2.4, 2.2.6)

Лаборант I категорії лабораторії
морфології сполучної тканини


15.12.20

М.В. Скрипель
(підрозділ 2.2.5, 2.2.7)

Робітник по догляді за тваринами
ЕБК


15.12.20

Л.В. Яткіна
(підрозділ 2.2)

ЛІКАРСЬКО-КЛІНІЧНИЙ ШТАТ

Лікар відділення
екстреної травматологічної
допомоги та приймального
відділення




15.12.20.

Д.О. Міхановський
(підрозділ. 1.2, розділ 9,
10)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ "ІПХС
ім. М.І.Ситенка НАМН України"



Малишкіна О.І.

Зав. відділенням
невідкладної травматології та
відновної хірургії


15.12.20

І.В. Шевченко
(підрозділ. 1.2, розділ 10)

СПІВВИКОНАВЦІ

Лікар обл. клін. лікарні


15.12.20.

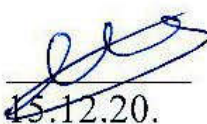
В.І. Кубаж
(розділ 8, обл.клін.
лікарня м.Ужгород)

Лікар районної лікарні


15.12.20.


Ю.Ю. Меклеш
(розділ 8, района лікарня
м.Хуст)

Асистент кафедри


15.12.20.

Р.В. Малик
(розділ 4, 3, 9, 10;
ХМАПО, м. Харків)



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ "ІПХС
ім. М.І. Ситенка НАМН України"
 Малишкіна О.І.

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 159 с., 20 табл., 96 рис., 102 джерела.

ПІСЛЯРЕЗЕКЦІЙНІ ДЕФЕКТИ КІСТОК ТА СУГЛОБІВ, ПУХЛИННІ ЕНДОПРОТЕЗИ, КІСТКОВІ АЛОТРАНСПЛАНТАТИ, АЛОКОМПОЗИТНЕ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ, ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МОДЕЛІ НА ТВАРИНАХ

Об'єкт дослідження – матеріали для заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток.

Мета роботи – удосконалити існуючі та розробити нові методики біорекострукції дефектів довгих кісток у хірургічному лікуванні хворих з пухлинами кісток на підставі експериментальних та клінічних досліджень.

Методи дослідження – аналітичний, патентно-інформаційний, морфологічний, метод кінцевих елементів, біомеханічний.

В роботі проведено метааналіз ефективності використання методик алокомполитного ендопротезування та мегаендопротезування післярезекційних дефектів довгих кісток у разі їхнього пухлинного ураження на прикладі проксимального відділу стегнової кістки. Проведено біомеханічне обґрунтування методики алокомполитного ендопротезування з використанням експериментальних моделей; досліджено пружньо-деформовані стани у системі «імплантат-кістка» на моделі алокомполитного ендопротезу проксимального відділу стегнової кістки. Доведена ефективність запропонованої методики фіксації алоімплантату та кістки реципієнта. Проведено дослідження морфологічних особливостей якості рефіксації розгинального апарату колінного суглоба на прикладі ділянки колінного суглоба щурів після заміщення дефекту великогомілкової кістки дослідними зразками з різними покриттями. Проведено морфологічне дослідження структурних особливостей кісткової тканини за умов імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів склокристалічного кальційфосфатного матеріалу АСЗ-5.

Умови одержання звіту: за договором. УкрІНТЕІ, 03150, м. Київ, вул. Антоновича, 180.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів ..	10
Вступ.....	11
1 Аналітичний огляд літератури.....	14
1.1 Заміщення післярезекційних дефектів кісток та суглобів	14
1.2 Аналіз ускладнень у разі застосування сегментарних алоімплантатів та методів дослідження оцінки кісткової «перебудови» алоімплантата на основі дослідження літературних джерел	16
1.3 Метааналіз – як статистичний метод медичних досліджень	21
2 Матеріали та методи досліджень.....	23
2.1 Матеріали та метод відбору даних та статистичного аналізу	23
2.1.1 Критерії включення та виключення досліджень	23
2.1.2 Пошук та виявлення даних клінічних досліджень	23
2.1.3 Статистична обробка даних	23
2.2 Матеріали та методи експериментальних досліджень.....	27
2.2.1 Метод математичного моделювання	27
2.2.2 Характеристика тварин для експериментального дослідження методики алокомпозитного ендопротезування ...	30
2.2.3 Техніка хірургічного втручання на тваринах (моделювання алокомпозитного ендопротезування)	33
2.2.4 Характеристика тварин для експериментального дослідження методики рефіксації розгинального апарату колінного суглоба у разі модульного ендопротезування післярезекційних дефектів проксимального відділу великогомілкової кістки	39

2.2.5	Морфологічне дослідження якості рефіксації розгинального апарату колінного суглобу на експериментальній моделі	42
2.2.6	Характеристика тварин та матеріалу для дослідження структурних особливостей кісткової тканини за умов імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів склокристалічного кальційфосфатного матеріалу АСЗ-5	44
2.2.7	Морфологічне дослідження структурних особливостей кісткової тканини за умов імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів склокристалічного кальційфосфатного матеріалу АСЗ-5	46
3	Результати порівняльного аналізу літературних даних	48
4	Результати метааналізу даних результатів модульного ендопротезування та алокомпозитного ендопротезування дефектів проксимального відділу стегнової кістки	58
5	Результати дослідження пружньо-деформованного стану у системі «імплантат-кістка» на моделі алокомпозитного ендопротезу проксимального відділу стегнової кістки	62
6	Результати біомеханічних досліджень якості фіксації алоімплантатів та кістки-реципієнта з використанням експериментальних моделей	76
7	Результати морфологічних досліджень якості рефіксації розгинального апарату колінного суглобу на експериментальній моделі	84
7.1	Особливості регенерації зв'язки наколінка за умов фіксації до мікропористого поліетилентерефталату	84

7.2 Морфологія зв'язки наколінка після фіксації до імплантата з іржостійкої сталі з корундовим покриттям	91
7.3 Морфологія зв'язки наколінка після фіксації до титанового імплантат	97
8 Результати морфологічних досліджень структурних особливостей кісткової тканини за умов імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів склокристалічного кальційфосфатного матеріалу АСЗ-5	104
9 Удосконалення методики алокомпозитного ендопротезування	115
10 Клінічна апробація розробленої методики алокомпозитного ендопротезування	119
Висновки	136
Перелік джерел посилань	139

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ПХТ – поліхіміотерапія

ПТ – променева терапія

ЗЛМ – загальна лінійна модель

ДКМ – демінералізований кістковий матрикс

ПВВК – проксимальний відділ великогомілкової кістки

ГАП – гідроксиапатит

СКМ – склокристалічний матеріал

АРС – allograft prosthesis composite (алокомпозитне ендопротезування)

АКЕ – алокомпозитне ендопротезування

MSTS – Musculoskeletal Tumor Society Score

TESS – Toronto Extremity Salvage Score

FS – Functional score

EFS – Enneking Functional Score

ASES – American Shoulder and Elbow Surgeons Score

ВСТУП

В сучасній ортопедії є безліч технік для реконструкції великих дефектів кісток та суглобів. Серед них можна визначити основні, такі як кісткова пластика, метод дистракційного остеосинтезу, заміщення дефектів біоматеріалами (демінералізований кістковий матрикс, керамічні імплантати тощо), модульне та індивідуальне ендопротезування. Серед методів кісткової пластики можна виділити аутопластику (із використанням губчастих, кортикальних та автоклавованих аутотрансплантатів), алопластику та ксенопластику [1,2,3].

Проте, на сьогоднішній день все більшої популярності здобувають комбіновані методи заміщення великих сегментарних дефектів кісток та суглобів. Серед них можна виділити метод дистракційного остеогенезу в комбінації із кістковою аутопластикою, а також алокомпозитне ендопротезування (APC – allograft prosthesis composite). Саме комбінація різних методик дозволяє звести до мінімуму недоліки обох методів та використати необхідні їхні переваги [4,5].

Саме тому, розробка оптимальних імплантатів для заміщення дефектів кісток та суглобів триває вже багато десятиліть. Для підбору «ідеального» імплантата, який повинен відповідати вимогам біосумісності, механічної стабільності та бути безпечним, потрібно проводити безліч різних досліджень та тестів [6,7,8]. Саме метод алокомпозитного ендопротезування (поєднання кісткової алопластики та ендопротезування) становить інтерес для поглибленого проведення досліджень.

У результаті видалення пухлини утворюється не тільки дефект кістки, а й оточуючих м'яких тканин (шкіри, м'язів, зв'язок, капсули суглоба). На теперішній час розроблено багато методик первинної м'якотканинної пластики в залежності від локалізації і розповсюдження пухлинного процесу. Наприклад, після реконструкції післярезекційних дефектів проксимального відділу великогомілкової кістки часто порушено розгинання колінного суглоба. Це пов'язано з видаленням бугристості великогомілкової

кістки і розгинального апарату. Для реконструкції дефектів м'яких тканин в даній зоні доцільно використовувати комбіновану пластику з використанням перфорантного м'язового клапотя медіальної ніжки *m. Gastrocnemius* та вільно розщемленого шкіряного клапотя, при занадто великих дефектах, додатково, клапотем *m. soleus* або вільними клапотями з осьовим кровообігом, що, в свою чергу, покращує «приживляємість» алотрансплантата і зменшує відсоток виникнення інфекційних ускладнень [9,10]. Найкращий ефект досягається в тих випадках, коли для заміщення кісткового дефекту використовуються алотрансплантати з збереженими місцями прикріплення м'язів і сухожилок [11,12,14,15].

На теперішній час доведено, що застосування даного виду оперативних втручань дозволяє провести біологічне відновлення м'яких тканин до алотрансплантата, що призводить до кращого відновлення м'язів та функції ураженого суглоба і кінцівки в цілому. Серед ускладнень алокомпозитного ендопротезування є інфекційні ускладнення, переломи трансплантата та металевої конструкції, відсутність зрощення алотрансплантата та кістки реципієнта, розвиток нестабільності ендопротеза (переважно у зоні трансплантата) та остеолізис алотрансплантата (особливо у пізніх термінах – через 5-7 років). Вивчення цієї проблеми дозволить покращити результати хірургічного лікування даної категорії хворих та зменшити відсоток ускладнень. Проблема реконструкції м'яких тканин і відновлення функції суглобів і кінцівок в цілому є актуальною на сьогоднішній день.

Мета роботи– удосконалити існуючі та розробити нові методики біореконструкції дефектів довгих кісток у хірургічному лікуванні хворих з пухлинами кісток на підставі експериментальних та клінічних досліджень.

Задачі роботи:

- Провести метааналіз ефективності використання методик алокомпозитного ендопротезування та мегаендопротезування післярезекційних дефектів довгих кісток на основі дослідження літературних джерел;

- Виконати математичне моделювання методом кінцевих елементів алокомпозитного ендопротезу проксимального відділу стегнової кістки та дослідити пружньо-деформовані стани у системі «імплантат- кістка»
- Біомеханчно обґрунтувати методика алокомпозитного ендопротезування з використанням експериментальних моделей (на щурах);
- Дослідити в експерименті морфологічні особливості якості рефіксації розгинального апарату колінного суглоба на прикладі ділянки колінного суглоба щурів;
- Дослідити за допомогою методів морфології реакцію кісткової тканини на введення в дефект у дистальному метафізі стегнової кістки щурів біоактивних кальцій фосфатних склокристалічних матеріалів БС-11 і АСЗ-5 із модифікованими фізико-хімічними властивостями
- Удосконалити методика алокомпозитного ендопротезування;
- Провести клінічну апробацію розробленої методики алокомпозитного ендопротезування.

Аналітичне та експериментальне дослідження методів хірургічного лікування хворих з пухлинами довгих кісток

Біомеханічне обґрунтування методики алокомпозитного ендопротезування з використанням математичних та експериментальних моделей

Удосконалення та розробка нових індивідуальних ендопротезів, що застосовуються у разі алокомпозитного ендопротезування дефектів довгих кісток.

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Заміщення післярезекційних дефектів кісток та суглобів.

На сьогоднішній день в арсеналі ортопедів є безліч технік для реконструкції великих дефектів кісток та суглобів. Серед них можна визначити основні, такі як кісткова пластика, метод distraкційного остеогенезу, заміщення дефектів біоматеріалами (демінералізований кістковий матрикс та керамічні імплантати), ендопротезування. Серед методів кісткової пластики можна виділити аутопластику (із використанням губчастих, кортикальних та автоклавованих аутотрансплантатів), алопластику та ксенопластику [16, 1].

Біоімплантати знайшли застосування в травматології та ортопедії у лікуванні хворих з посттравматичними незрощеннями довгих кісток, псевдоартрозами, доброякісними пухлинами і пухлиноподібними захворюваннями кісток. Кісткова ало- і ксенопластика є методом вибору для заміщення дефектів кісток після резекцій. Алло- та ксеногенні тканини дозволяють досягнути позитивних результатів у пластиці сухожилків і зв'язкового апарата. Створені та проходять вдосконалення технології отримання імплантатів, проводиться розробка клітинних технологій, вивчаються можливості кісткових морфогенетичних білків в перспективі їх використання в травматології та ортопедії [17,18].

Проте, на сьогоднішній день все більшої популярності здобувають комбіновані методи заміщення великих сегментарних дефектів кісток та суглобів. Серед них можна виділити метод distraкційного остеогенезу в комбінації із кістковою аутопластикою, а також алокомпозитне ендопротезування. Саме комбінація різних методик дозволяє звести до мінімуму недоліки обох методів та використати необхідні їхні переваги [1].

І тому, розробка оптимальних імплантатів для заміщення дефектів кісток та суглобів триває вже багато десятиліть. Для підбору «ідеального» імплантата, який повинен відповідати вимогам біосумісності, механічної стабільності та бути безпечним, потрібно проводити безліч різних досліджень та тестів [19, 20, 21]. Саме метод алокомпозитного ендопротезування становить інтерес для поглибленого проведення досліджень, в тому числі експериментів для тваринах.

У результаті видалення пухлини утворюється не тільки дефект кістки, а й оточуючих м'яких тканин (м'язів, зв'язок, капсули суглоба). Проблема реконструкції м'яких тканин і відновлення функції суглобів і кінцівок в цілому є актуальною на сьогоднішній день. Розглянемо дві найчастіші локалізації пухлинного процесу: проксимальні відділи стегнової кістки і великогомілкової кістки. Для реконструкції м'яких тканин в області проксимального відділу стегна при відсутності ураження пухлиною великого вертлюга, останній відсікається разом з прикріпленими до нього м'язами, таким чином, здійснюється транстрохантерний доступ. Після заміщення післярезекційного дефекту стегнової кістки виконується реінсерція великого вертлюга до ендопротезу або до алотрансплантата при алокомпозитному ендопротезуванні. Дана методика дає найкращий результат при фіксації великого вертлюга до алотрансплантата. У тих випадках, коли великий вертлюг був залучений в пухлинний процес і абдуктори відтиналися, а м'язи і сухожилки, що залишилися після резекції пришивалися до м'яких тканин на алотрансплантаті [22].

Vastel і співавт. при використанні транстрохантерного доступу описують високий ризик розвитку незрощення великого вертлюга і алотрансплантата і рекомендують використовувати для реінсерції спеціальну пластину, щоб виключити проксимальну міграцію великого вертлюга. Таким чином, збереження великого вертлюга з прикріпленими до нього абдукторами і його подальша реінсерція дозволяють поліпшити стабільність кульшового суглобу та функцію нижньої кінцівки після операції [22].

Після реконструкції післярезекційних дефектів проксимального відділу великогомілкової кістки часто порушено розгинання колінного суглоба. Це пов'язано з видаленням бугристості великогомілкової кістки і розгинального апарату. Для реконструкції дефектів м'язких тканин в даній зоні виконується м'язова пластика васкуляризованими клаптями, що, в свою чергу, покращує «приживляємість» алотрансплантата і зменшує відсоток виникнення інфекційних ускладнень. Для м'язової пластики використовується медіальна ніжка *m. gastrocnemius*, у випадках занадто великих дефектах додатково використовується клапоть із *m. soleus* або вільний клапоть із *m. rectus abdominis*. Найкращий ефект досягається в тих випадках, коли використовуються алотрансплантати зі збереженими місцями прикріплення м'язів і сухожилок. Таким чином, АРС-реконструкція проксимального відділу великогомілкової кістки, багатьма авторами визнається, як одна з кращих технік реконструкції даного відділу, яка об'єднує механічну стабільність і біологічну реконструкцію розгинального апарату колінного суглоба. Застосування цієї методики за даними D. Donati і співавт. показано у молодих пацієнтів з агресивними доброякісними пухлинами або високо диференційованими злоякісними пухлинами, яким не потрібно проведення поліхіміотерапії і променевої терапії [10]. Таким чином, вивчення різноманітних аспектів алокомпозитного ендопротезування є актуальним і цікавим питанням на сьогоднішній день. [23, 24].

1.2. Аналіз ускладнень у разі застосування сегментарних алоімплантатів та методів дослідження оцінки кісткової «перебудови» алоімплантата на основі дослідження літературних джерел

Для оцінки результатів лікування хворих на пухлини кісток враховуються 2 показника: онкологічний результат (відсутність рецидивування та розповсюдження онкологічного процесу (віддаленні метастази) та задовільний онкологічний результат (максимальне збереження та відновлення функції ураженої кінцівки). Все це впливає на якість життя даної категорії хворих, можливість самообслуговування, відновлення

працездатності та професійної придатності, психологічний стан пацієнтів.

Суттєвими моментами, які впливають на функціональні результати лікування, є вид та якість хірургічного втручання [25].

Кращі функціональні показники досягнуті завдяки активному розвитку ендопротезування у цієї категорії хворих впродовж останніх десятиріч з використанням органозберігаючих операцій, які передбачають видалення пухлини та заміщення кісткового дефекту модульним або індивідуальним ендопротезом [26, 27, 28].

Алопластичне заміщення кісткових дефектів після видалення пухлин є часто вживаним і досить успішним методом хірургічного лікування хворих з онкологічною патологією. У ряді випадків ця методика має певні переваги перед іншими, але відсоток ускладнень залишається високим, що обмежує можливості використання алотрансплантатів. Найчастіше у пацієнтів зустрічаються інфекційні ускладнення, переломи, утворення несправжніх суглобів і контрактур. Рідше спостерігають розсмоктування трансплантата, що зумовлено погіршенням імунологічного стану хворих після ПХТ.

Згідно з роботами різних вчених, частота інфекційних ускладнень після алотрансплантації становить від 4% до 30 %, що призводить до підвищення частоти ампутацій до 50 %. Причини виникнення інфекційних ускладнень після алопластики є звичайними, як і після будь-якої іншої ортопедичної операції. Але поряд з ними є декілька унікальних факторів, які притаманні хірургічним втручанням з видалення пухлин. Це – тривалість операції, масивна дисекція та девіталізація тканин. Також, в зону дефекту імплантують великий неживий біологічний матеріал. А у випадку злоякісної пухлини імунна система пацієнта значно ослаблена в результаті впливу ПХТ. Усі ці фактори підвищують ризик виникнення інфекційних ускладнень [29]. Додатковими чинниками, які сприяють виникненню інфекційних ускладнень можуть бути: неадекватне закриття трансплантата м'якими тканинами, формування післяопераційної гематоми в ділянці трансплантації, потреба в наступних операціях, проведення післяопераційних ПХТ та ПТ. Необхідність закриття трансплантата м'якими

тканинами не може бути проігнорована, особливо тоді, коли кістка потребує кругового покриття м'язами. Деколи просте закриття масивного біологічного імплантату підшкірною тканиною чи шкірою дозволяє значно зменшити ризик виникнення інфекції [30, 13].

G. Friedlaender у своїх роботах показав, що спочатку, після алопластики проксимального відділу великогомілкової кістки кількість інфекційних ускладнень сягала 40 %. Але після використання профілактичних доз антибіотиків та клаптя з камбаловидного м'язу для закриття імплантату не було відмічено інфекційних ускладнень в останніх 23 хворих. Це підтверджує, що в деяких випадках доцільно зробити пересадку вільного васкуляризованого м'язового клаптя з віддаленої ділянки до місця закриття алотрансплантата. Тривалість антибіотикотерапії у різних дослідників варіює і залежить від їх власного досвіду. Загалом, більшість вчених рекомендують подовжені терміни внутрішньовенної антибіотикотерапії у разі алопластики порівняно з ендопротезуванням [31, 14]. Пацієнти клініки Масачусетса, США, отримували щонайменш протягом 96 год внутрішньовенно цефазолін з наступним пероральним прийомом антибіотику впродовж 2–4 міс. Частота пізнього гематогенного інфікування алотрансплантата була надзвичайно низькою. Згідно з результатами Lord і співавт. з 283 пацієнтів, яким було імплантовано масивні алотрансплантати, інфекційні ускладнення розвинулися в 33 (11,7 %). Причому у 8 з цих пацієнтів розвинулися пізні інфекційні ускладнення, а у 7 з них – місцеві [32]. Із всіх ускладнень, які зустрічаються при алопластиці, інфекція має найпесимістичніший прогноз. Тому дуже уважне передопераційне планування, акуратна інтраопераційна техніка та точне післяопераційне ведення пацієнта можуть суттєво зменшити ризик виникнення інфекційного ускладнення [33].

За різними дослідженнями, середній термін зрощення алотрансплантата та кістки реципієнта становить близько 8 міс. Частота виникнення несправжніх суглобів після імплантації масивних алотрансплантатів становить від 8 % до 14 %. Доведено, що на цей процес

впливають післяопераційна ПХТ чи ПТ, стан закриття трансплантата м'якими тканинами та будь-які інші імунологічні проблеми.

Важливим для прогнозування розвитку несправжнього суглоба є тип з'єднання між донорською кісткою та кісткою реципієнта. R. Sarappa визначив три основні типи з'єднання як базові: корково-корковий, корково-губчастий та губчасто-губчастий. Він встановив 50 % корково-коркових зрощень, 91 % – корково-губчастих та усіх губчасто-губчастих з'єднань за умов післяопераційної ПХТ. Відомо, що у разі щільного контакту між зіставленими фрагментами в корковому шарі діафіза кістки частота зрощень зростає. Якщо розмір щілина перевищує 1 мм, частота зрощення значно зменшується. Клінічні дослідження показали, що для кращого зрощення потрібно застосовувати ригідну фіксацію. Також для стабілізації використовують накісткові пластини та інтрамедулярні фіксатори. Але частота переломів алотрансплантатів зростає після фіксації пластиною. З іншого боку, інтрамедулярна фіксація, навіть із проксимальним та дистальним замками, може не забезпечити адекватних умов для зрощення. Інтрамедулярний стрижень із замком є недостатньо ефективним для зрощення з'єднання в діафізі довгої кістки. Несправжні суглоби виникли у всіх 12 випадках такої фіксації. Тому досить ефективно застосування малих компресійних пластин в місцях остеотомії разом із інтрамедулярним стрижнем. Додатковим методом зменшення ризику утворення несправжнього суглоба введення у зону остеотомії подрібнених ауто- чи алотрансплантатів. Часто з цією метою застосовують ДКМ. Однак такі додаткові методи не мають великого значення, якщо пацієнт має злоякісну пухлину і отримує ад'ювантну ПХТ [34].

Деякі автори рекомендують використовувати малогомілковий автотрансплантат на судинній ніжці, який сприяє зрощенню несправжнього суглобу. Коли малогомілковий автотрансплантат доповнює місце з'єднання, то це веде до раннього утворення зрощення і механічної стабільності та, відповідно, попередження утворення несправжнього суглобу. За даними Springfield, 5 пацієнтам із задокументованим несправжнім суглобом понад

6 міс застосували малоомілкові васкуляризовані авто трансплантати та досягли прекрасний результат. Оскільки зрощення трансплантата з кісткою досить тривале, для його прискорення пацієнтові необхідно вести активний спосіб життя. Процес зрощення може тривати від 3 до 9 міс після операції. Якщо пацієнт продовжує отримувати ПХТ, цей термін може видовжуватися [25].

Частота переломів масивних алотрансплантатів коливається в межах від 5% до 18 %. R. Windhager класифікував переломи алотрансплантатів на три основні типи: I – швидке розсмоктування трансплантата, II – перелом тіла алотрансплантата, III – фрагментація суглоба в периартикулярній ділянці. Лікування у кожному разі залежить від анатомічних особливостей сегмента, де діагностовано перелом.

Деколи після імплантації комбінації «алотрансплантат – ендопротез» також може статися резорбція кістки чи патологічний перелом [35,36,37,38]. Тому часто проводять цементування протеза всередині алотрансплантата перед імплантацією. Всі переломи алотрансплантатів – складна проблема для онкологічних пацієнтів. Тому суворе дотримання деталей імплантації алотрансплантата та методів фіксації дозволяє зменшити ризик виникнення таких ускладнень. R. Windhager доповів про добрі результати лікування переломів алотрансплантата у 80 % пацієнтів [36, 39].

Імунний стан пацієнта відіграє важливу роль у процесах зрощення трансплантата. Імунологічні процеси можуть викликати усі перераховані вище ускладнення. Коли імплантація масивних трансплантатів стала популярною серед хірургів, існувала думка, що імунологічні процеси відіграють мінімальну роль. Однак після впровадження імунологічних тестів та появи віддалених результатів було виявлено різного ступеня імунний відгук організму після пересадки трупної кістки. Було встановлено, що імунна відповідь максимальна у разі використання свіжої пересадженої кістки, менша – замороженої, найменший – кістки, яка була розморожена після заморожування [40, 35]. F. Hornisek показав, що імунологічні процеси найбільш активні в перші 4 тижні після імплантації трупної кістки. Під час цього періоду зафіксовано реакцію організму на стороннє тіло [35].

За останні роки для заміщення великих післярезекційних дефектів довгих кісток найбільш розповсюдженим стає застосування масивних алотрансплантатів та ендопротезів – алокомпозитного ендопротезування. Застосування даної методики хірургічного втручання дозволяє зменшити ризики виникнення ускладнень у разі тільки алопластики або тільки ендопротезування.

Для рентгенонологічної оцінки стану алокомпозитного ендопротезування застосовується радіографічна система ISOLS (International society of limb salvage) [41]. Виконується оцінка декількох факторів:

- ремоделювання кістки (досліджується зона контакту алотрансплантату та кістки-реципієнта);
- зона контакту ніжки ендопротеза з кісткою (оцінюється контакт поверхні ніжки ендопротеза та кістки);
- якість фіксації ендопротеза у кістці;
- зрощення алотансплантата та кістки-реципієнта;
- резорбція в зоні контакту алотрансплантата та кістки-реципієнта;
- переломи алотрансплантатів.

Кожен з цих факторів оцінюється, як відмінно, добре, задовільно та погано.

Таким чином, вивчення різноманітних аспектів алокомпозитного ендопротезування дозволить удосконалити дану методику та покращити результати хірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями довгих кісток.

1.3 Метааналіз – як статистичний метод медичних досліджень

На сьогоднішній день у медицині накопичення результатів клінічних та наукових досліджень відбувається дуже швидко. Тому огляди літератури допомагають науковцям отримати нову інформацію по питанням, що цікавлять. Але існує основний недолік таких описових оглядів – відсутність систематичності та наукової статистичної обробки даних. Часто такі огляди літератури відображають суб'єктивну думку авторів. Методика метааналіза з'явилася наприкінці 80-х років та на теперішній час є однією з популярних

методик системної інтеграції результатів окремих наукових досліджень. Метааналіз – це статистичний метод синтезу результатів декількох досліджень на конкретну тему. Для цього методу підходять тільки ті дослідження, що мають кількісні данні, статистичні оцінки або вихідні вибірки, до яких можна застосувати статистичні методи обробки даних. Метааналіз акумулює данні з декількох досліджень, що мають подібні ознаки та дозволяє отримати узагальнюючу оцінку клінічного ефекту медичної технології. Процедура цього методу строго регламентована та математично обґрунтована і має декілька етапів [42].

2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

2.1 Матеріал та метод відбору даних для статистичного аналізу

В роботі було проведено порівняльний статистичний аналіз літературних даних (відібрано 44 дослідження) та метааналіз даних результатів лікування пацієнтів з злоякісними пухлинами довгих кісток з застосуванням методик ендопротезування та алокомпозитного ендопротезування.(відібрано 4 дослідження).

2.1.1 Критерії включення та виключення досліджень

а) Критерії включення даних до дослідження:

- 1) Наявність опису характеристик хворих (нозологія, вік, стать, локалізація пухлинного процесу);
- 2) Опис методик лікування хворих (ПХТ, ПТ, алокомпозитне ендопротезування, модульне ендопротезування);
- 3) Характеристика алотрансплантатів (fresh frozen або радіаційна обробка);
- 4) Особливості техніки операцій (вид остеотомій, довжина ніжки ендопротезу, використання додаткових фіксаторів або ауто трансплантатів, вид фіксації ендопротезів (цементний або без цементний));
- 5) Данні виживаності імплантатів;
- 6) Опис різних видів ускладнень хірургічного лікування.

б) Критерії виключення даних до дослідження:

- 1) Відсутність оцінки функціональних та онкологічних результатів;
- 2) Відсутність опису техніки оперативного втручання;
- 3) Публікації на усіх мовах, крім англійської, російської та української.

2.1.2 Пошук та виявлення даних клінічних досліджень

Для пошуку досліджень у літературі використовувалися електронні бази даних: Medline, Pubmed, Cochrane Collaboration та реферати дисертацій.

2.1.3 Статистична обробка даних

Статистична обробка – метааналіз- даних проводилась за допомогою сертифікованого програмного забезпечення Кокранівського співробітництва Review manager 5.3. Проводилась обробка функціональних результатів за методом, що базується на бінарних даних. Проведено аналіз 4 досліджень, в яких проводилося статистичне порівняльне дослідження результатів ендопротезування та алокомпозитного ендопротезування. Види ускладнень ендопротезування в разі хірургічного лікування хворих з пухлинами довгих кісток було розподілено згідно класифікації Henderson [43]. А саме:

Ускладнення по типу 1 – це м'якотканинні порушення внаслідок хірургічного лікування.

Виділяють підтипи цього ускладнення: 1А – порушення функції, 1В – порушення покривних м'яких тканин. Функціональні 1А ускладнення можуть реалізуватися у нестабільність прооперованого суглоба (вивих) та зв'язкового апарату, порушення точок прикріплення м'язів до ендопротеза. Покривні ускладнення 1В – це асептичне розходження країв рани.

Тип 2 – асептична нестабільність ендопротеза, яка виникає внаслідок різноманітних причин, таких як невідповідність розмірів ендопротеза і кістки, порушення хірургічної техніки з або без використання кісткового цементу, агресивна дія продуктів зносу матеріалів пари тертя шарніру ендопротеза на зону контакту «ендопротез – кістка» тощо.

Тип 3 – структурні порушення цілісності ендопротеза. Підтип 3А – поломки ендопротеза, 3В – перипротезні переломи кістки із необхідністю ревізійного ендопротезування.

Тип 4 – інфекційні ускладнення.

Тип 5 – локальний рецидив пухлинного процесу, розділений на підтипи 5А (локальний рецидив у м'яких тканинах) та 5В (рецидив у кістці).

Тип 6 – ускладнення, які виникають у пацієнтів із незакінченим ростом скелета. Підтип 6А – порушення функціонування зони росту з утворенням поздовжніх або кутових деформацій, 6В – дисплазія суглоба, яка спричинена функціонуванням ендопротеза.

Для статистичної обробки ускладнень методик алокомпозитного ендопротезування та ендопротезування застосовувався метод метааналізу, що базується на неперервних даних. Вживаність конструкцій аналізувалася за допомогою методу, що базується на часу до настання події. Для того щоб висновки аналітичного дослідження були більш наглядні, Кокранівське товариство розробило стандарт графічного зображення результатів метааналізу – форест-графік (рис. 2.1). Згідно даних, що були отримані на графіку проводиться інтерпретація результатів дослідження [41]. На всьому полі графіка є шість колонок: назва дослідження, обсяг вибірки і кількість досліджуваних результатів в групі дослідження, ті ж параметри в групі порівняння, власне форест-діаграма, відносна вага кожного з досліджень, включених в метааналіз, і числове вираження ефекту разом з його 95% довірчим інтервалом, отримане в кожному вихідному дослідженні. Як правило, порядок проходження і кількість колонок на Кокранівських графіках залишається незмінним. Центральною фігурою у всій діаграмі є, звичайно, сам форест-графік. Вертикальна вісь такого графіка не є числовою і тому не градується. На ній відзначаються назви досліджень, включених в метааналіз. Горизонтальна вісь часто є логарифмічною. Рівні відстані між зазначеними числами не означають рівність різниць між сусідніми значеннями. На рівні значення, рівного 1 (одиниці), проведена вертикальна риса, що означає нульовий ефект. Всі значення ефекту, які знаходяться зліва від неї, свідчать про перевищення частоти досліджуваного результату в групі контролю над такою в групі дослідження. Праворуч від позначки нульового ефекту розташовуються його значення, що вказують, що в групі дослідження частота більше, ніж в групі порівняння. Поруч з кожним вихідним дослідженням на відповідній висоті знаходиться квадрат, супроводжуваний горизонтальними лініями, простягнутими вліво і вправо від нього. Це графічне відображення величини ефекту (відносного ризику або відносини шансів), отримане в даному дослідженні. Квадрат вказує на число, якому дорівнює ефект, а лінії відображають протяжність його довірчого інтервалу.

Якщо лінія перетинає вертикальну відмітку нульового ефекту зліва чи справа, це означає, що отримана величина ефекту статистично недостовірна. Її відмінність від нульового ефекту може бути випадковістю, обумовленою особливостями вибірки, але не об'єктивними властивостями досліджуваного процесу. Якщо лінія довірчого інтервалу не має перетину з вертикальним візиром нульового ефекту, то величина ефекту статистично достовірно відрізняється від нуля і не може бути пояснена випадковістю. Розмір квадрата вказує на відносну вагу відповідного дослідження серед всіх включених в метааналіз робіт. Результати більшого по потужності дослідження зображуються великим квадратом. Ромбом позначається оцінка ефекту, розрахована за загальною вибіркою всіх вихідних досліджень. Вертикальні вершини ромба розташовані на позначці, що дорівнює значенню загального ефекту, а бічні вершини відзначають кордон довірчого інтервалу оцінки. Оскільки загальна вибірка завжди істотно більше вибірки будь-якого початкового дослідження, то довжина горизонтальної діагоналі ромба завжди досить мала, отже, точність загальної оцінки, отриманої в результаті метааналізу, завжди значно вище, ніж в будь-якому з вихідних досліджень і це видно безпосередньо на графіку. У колонці ваг стоїть значення 100%, а поруч значення загального ефекту разом з його довірчим інтервалом. Якщо ромб не перетинає вертикальну вісь нульового ефекту, це означає, що загальна оцінка ефекту статистично достовірна, в іншому випадку величину ефекту можна вважати дійсно відмінною від 1 (т. ч. відсутність ефекту), навіть якщо вона в точності не дорівнює одиниці. На статистичну достовірність також вказує і значення P в самій нижній частині під графіком. Відзначимо лише, що якщо $p > 0,05$, то загальний ефект можна вважати недостовірними і графік це негайно підтвердить: ви побачите, що ромб перетинається з вертикальною лінією нульового ефекту. Ледь помітне перетинання або повна його відсутність завжди відображає значення p менше 0,05 і отже свідчить про статистичну значимість загального ефекту (рис. 2.1) [43].

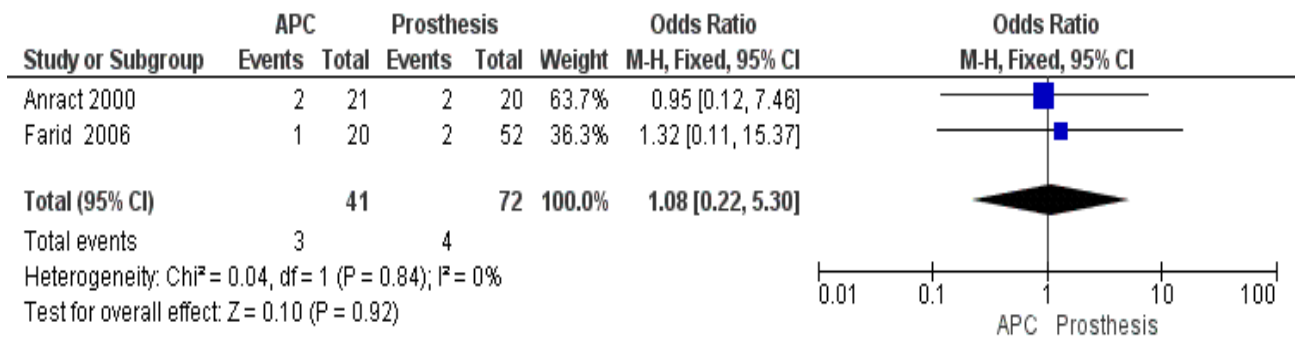


Рисунок 2.1 – Приклад оформлення форест-графіка метааналізу.

2.2 Матеріал та методи експериментальних досліджень

2.2.1 Метод математичного моделювання

В лабораторії біомеханіки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України» (свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0143/2019 від 05.11.19 р.) проведено вивчення методом кінцевих елементів напружено-деформованого стану математичної моделі стегнової кістки з пухлинним ендопротезом. При проведенні дослідження вивчали напружено-деформований стан моделі при виконанні резекції стегнової кістки прямим розтином (поперечна остеотомія), та розтином у вигляді сходинки (східцеподібна остеотомія). Зовнішній вигляд моделі наведено на рис. 2.2.

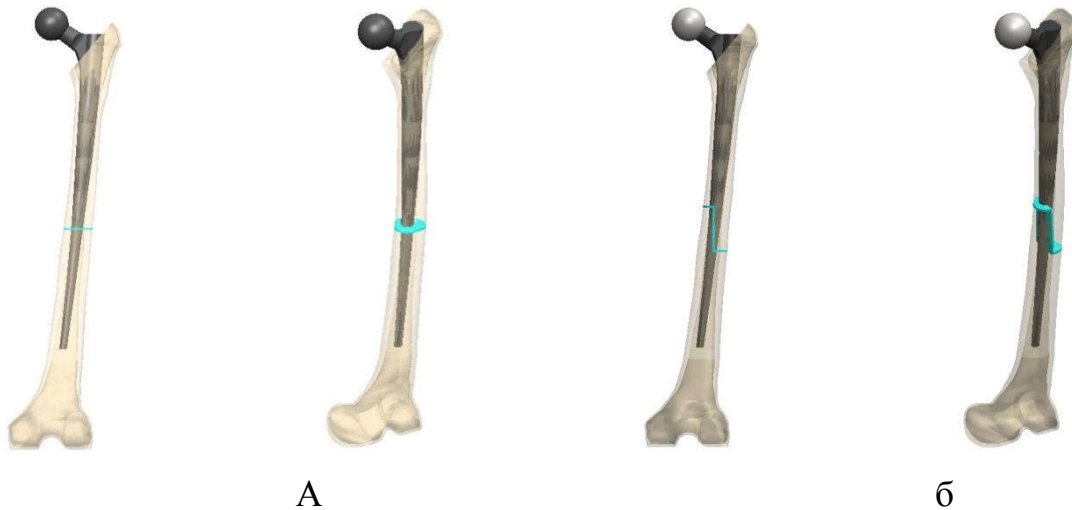


Рисунок 2.2 – Моделі стегнової кістки з ендопротезом кульшового суглоба: а – поперечна остеотомія; б – сідцеподібна остеотомія.

По лінії резекції моделювали наявність кісткового регенерату, шляхом введення тонкого прошарку, якому надавали два різних значення модулю пружності для імітації стану регенерату через 3 та 6 місяців після операції. Для кожного типу резекції моделювали цементний та безцементний варіант фіксування ніжки ендопротеза в кістково-мозковому каналі.

Механічні властивості біологічних тканин (кортикальна та губчаста кістка, хрящ) для математичного моделювання обрано за даними [44]. Матеріал елементів ендопротезу - титан. Механічні характеристики штучних матеріалів обирали за даними технічної літератури [45]. При моделюванні використовували такі характеристики, як E – модуль пружності (модуль Юнга), ν - коефіцієнт Пуассона. Механічні характеристики матеріалів, що використовували в розрахунках, наведені в табл. 2.1

Таблиця 2.1 – Механічні характеристики матеріалів, що використовували при моделюванні.

Характеристики		Модуль Юнга (E), Мпа	Коефіцієнт Пуассона, ν
Матеріал			
Кортикальна кістка		18350	0,29
Губчаста кістка		330	0,30
Хрящова тканина		10,5	0,45
Кістковий регенерат	3 міс.	33	0,45
	6 міс.	100	0,45
Титан ВТ-16		110000	0,20
Цемент		2300	0,35

Для навантаження моделі моделювали вагу тіла при одноопорному стоянні, для чого до головки стегнової кістки прикладали розподілену силу величиною 1100 Н, а до великого вертлюга прикладали силу дії м'язів, що відводять стегно, величиною 540 Н [46]. Опорна поверхня стопи моделі мала жорстке закріплення. Схема навантаження моделі наведена на рис. 2.3.



Рисунок 2.3 – Схема навантаження моделі.

Величини максимальних напружень фіксували в чотирьох зонах на великогомілкової кістці та в трьох точках на ніжці ендопротеза. Схема розташування контрольних точок наведена на рис. 2.4.

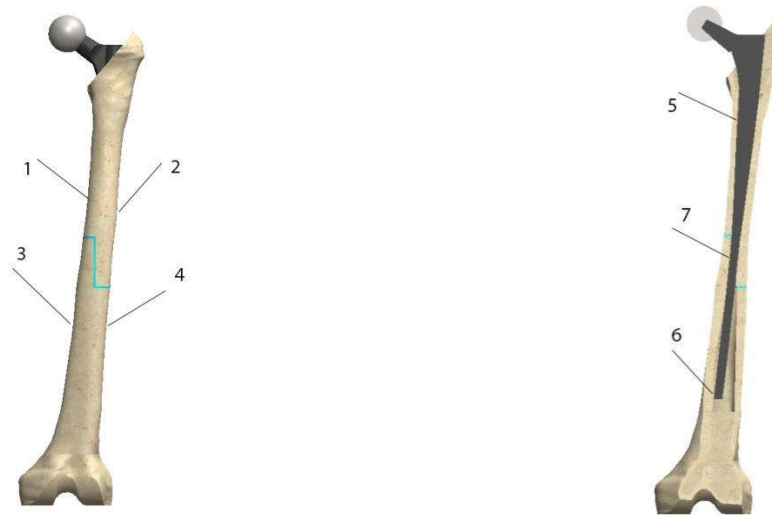


Рисунок 2.4 – Схема розташування контрольних точок. Контрольні точки:

- 1 – проксимальний кінець стегнової кістки, медіальний бік;
- 2 – проксимальний кінець стегнової кістки, латеральний бік;
- 3 – дистальний кінець стегнової кістки, медіальний бік;
- 4 – дистальний кінець стегнової кістки, латеральний бік;
- 5 – ніжка ендопротезу, проксимальний кінець;
- 6 – ніжка ендопротезу, дистальний кінець;
- 7 - ніжка ендопротезу, зона резекції.

Дослідження напружено-деформованого стану моделей виконували за допомогою методу кінцевих елементів. В якості критерію оцінки напруженого стану моделей використовували напруження за Мізесом [47].

Моделювання виконували за допомогою системи автоматизованого проектування SolidWorks. Розрахунки напружено-деформованого стану моделей виконували за допомогою програмного комплексу CosmosM [48].

2.2.2 Характеристика тварин для експериментального дослідження методики алокомпозитного ендопротезування

Робота виконана на 28 лабораторних білих щурах-самцях (вік – 5 міс., жива маса тіла – від 350г до 400 г) популяції експериментально-біологічної

клініки ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН». Експеримент на щурах проведений із дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26) [49, 50]. Усі хірургічні втручання виконували в умовах асептики та антисептики під загальним знеболюванням: аміназин (10 мг/кг живої маси, в/м) та кетамін (50 мг/кг живої маси, в/м). План експерименту затверджений на засіданні Комітету з біоетики інституту (протокол № 164 від 18.04.2017р.). (Отримано патент №137301 «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. Опубліковано 10.10.2019, бюл.№19.)

Тварин розподілили на дві групи:

1-а – поперечна остеотомія стегнової кістки з імплантацією алокомпозитного ендопротеза (14 тварин) (рис. 2.5);

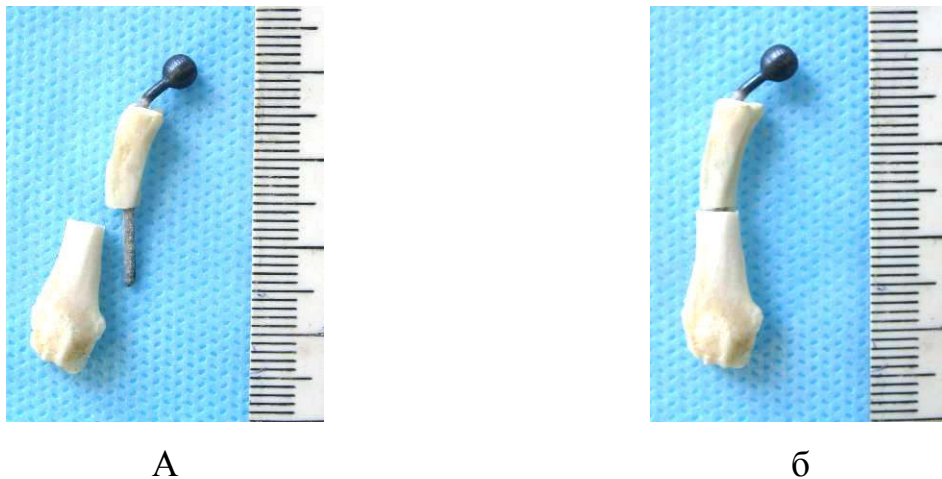


Рисунок 2.5 – а, б) Зовнішній вид моделі стегнової кістки щурів після виконання поперечної остеотомії та заміщення дефекту алокомпозитним ендопротезом (1-а група).

2-а – східцеподібна остеотомія з імплантацією алокомпозитного ендопротеза (14 тварин) (рис. 2.6).

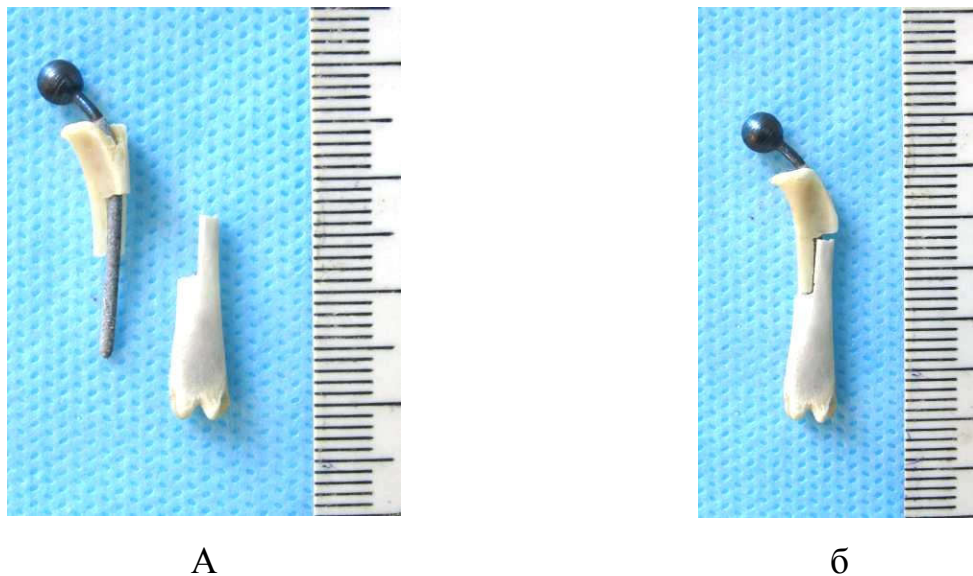


Рисунок 2.6 – а, б) Зовнішній вид моделі стегнової кістки щура після виконання східцеподібної остеотомії, заміщення дефекту алокомпозитним ендопротезом та формуванням з'єднання за типом «руського замка» (2-а група).

Евтаназію щурів здійснювали шляхом передозування діетилового ефіру через 3 та 6 міс. відповідно.

Створення зразків металокерамічних імплантатів для заміщення дефекту стегнової кістки щура

В експерименті на щурах моделювали клінічну ситуацію після резекції пухлини суглобового кінця, заміщення дефекту кістки ендопротезом та алотрансплантатом. Модель імплантата створена на основі рентгенометричних та остеометричних розрахунків стегнової кістки щура. Враховували: діаметр головки, шийки та максимально можливий діаметр каналу шийки, кривизну каналу шийки та діафіза кістки. Діаметр головки становив 4 мм, ніжки імплантата – 1 мм. Зразки імплантатів проксимального відділу стегнової кістки за розробленими нами ескізами були виготовлені ТОВ «ІНМАЙСТЕРС» (Україна, м. Харків) (рис. 2.7). Імплантати виготовлені

з анодованого титану марки ВТ-6, усі ніжки зразків покриті шаром корундової кераміки.



Рисунок 2.7 – Зовнішній вигляд титанових імплантатів із покриттям ніжки шаром корундової кераміки для проведення алокомпозитного ендопротезування у експерименті у щурів.

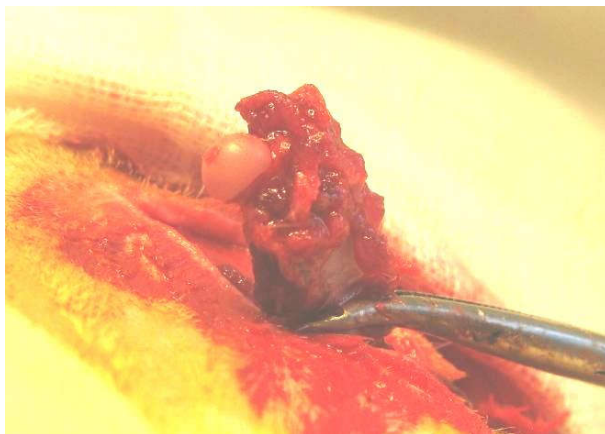
Заготівля алотрансплантатів

Після забору кісткового матеріалу (стегнових та великогомілкових кісток щурів) його опрацьовували згідно із запатентованим способом[51].

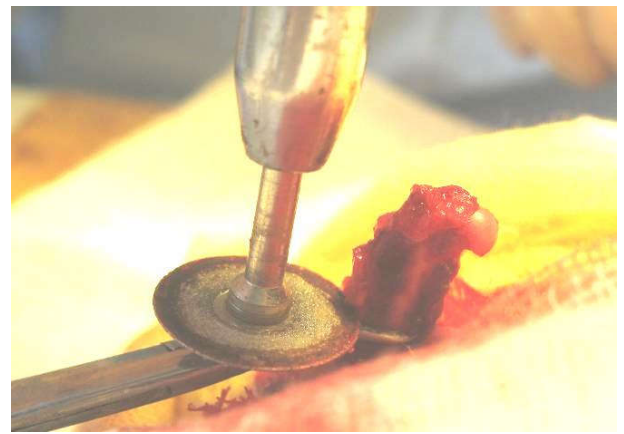
2.2.3 Техніка хірургічного втручання на тваринах (моделювання алокомпозитного ендопротезування)

1-а група. Після обробки операційного поля спиртовим розчином з масовою часткою 5 % йоду заднім доступом відкривали ділянку кульшового суглоба, міжм'язово виділяли задню його поверхню, розсікали задню частину капсули. Потім перерізували зв'язку головки стегнової кістки та вивихували головку з кульшової западини, зберігаючи капсулу суглоба. Проводили мобілізацію проксимального відділу стегнової кістки (рис. 2.8, а). За допомогою циркулярної фрези тваринам виконували поперечну остеотомію на рівні середньої третини діафіза стегнової кістки (рис. 2.8, б). Інтрамедулярний канал стегнової кістки обробляли стоматологічними борами. На проксимальну половину ендопротеза безцементно встановлювали сегментарний алотрансплантат (рис. 2.9, а). Дистальний відділ ендопротеза імплантували в кістковомозковий канал стегнової кістки щура з

використанням стоматологічного цементу. У зоні контакту алотрансплантата та кістки-реципієнта кістковий цемент був відсутній (рис. 2.9, б). Навколо шийки ендопротеза фіксували лігатуру, кінець якої проводили трансосально через кульшову западину із середини дозовні. Вправляли головку ендопротеза в кульшову западину із одночасним підтягуванням лігатури, відтворюючи таким чином зв'язку головки стегнової кістки. За допомогою цієї ж лігатури прошивалася капсула суглоба для забезпечення додаткової стабільності суглоба. Прилеглі м'язи ретельно підшивалися через отвори, які виконували в алотрансплантаті завчасно. У рану вводили антибіотик (цефазолін) та пошарово зашивали. Шкіра ушита одиночними вузловими швами. Проведено післяопераційне рентгенологічне дослідження. (рис. 2.10).



А

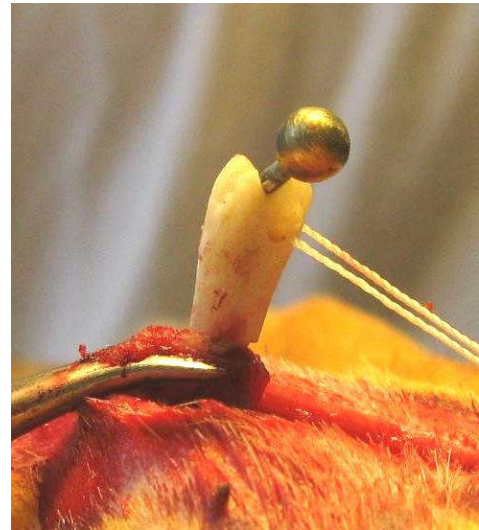


Б

Рисунок 2.8. – Зовнішній вид операційної рани під час етапів експериментальної операції: проксимальний відділ стегнової кістки після вивихування головки і мобілізації (а), етап проведення остеотомії стегнової кістки циркулярною фрезою (б).



А



Б

Рисунок 2.9. – Алокомпозитний ендопротез (а); вид операційної рани під час етапу імплантації алокомпозитного ендопротеза в стегнову кістку у щура 1-ї групи (б)

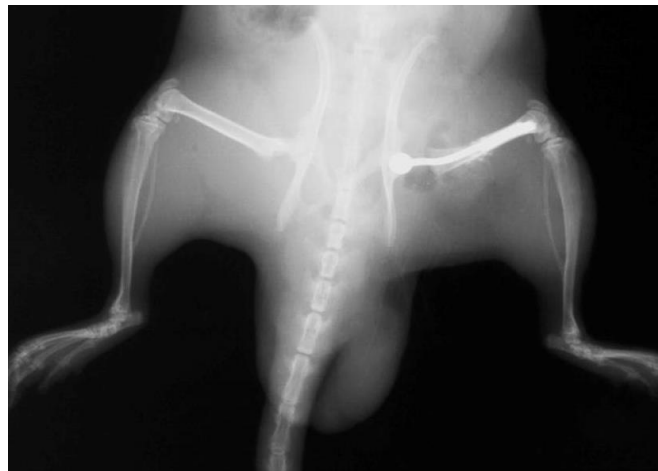


Рисунок 2.10. – Рентгенограми щурів після виконання експериментального моделювання дефекту верхньої половини стегнової кістки з проведенням його заміщення: 1-а група – поперечна остеотомія

2-я група. Після обробки операційного поля спиртовим розчином з масовою часткою 5 % йоду заднім доступом відкривали ділянку кульшового суглоба, міжм'язово виділяли його задню поверхню, розсікали задню частину капсули. Потім пересікали зв'язку головки стегнової кістки та вивихували головку з кульшової западини, зберігаючи капсулу суглоба. За допомогою циркулярної фрези проводили фігурну східцеподібну остеотомію на рівні

середньої третини діафіза стегнової кістки (рис. 2.11).

Інтрамедулярний канал кістки обробляли стоматологічними борами. Алотрансплантат попередньо також обробляли фрезою з метою виготовити відповідну частину для з'єднання за типом «руського замка». На проксимальний відділ ніжки ендопротеза безцементно встановлювали сегментарний алотрансплантат (рис. 2.11, а). Дистальний відділ ніжки ендопротеза імпантували в кістковомозковий канал стегнової кістки щура з використанням стоматологічного цементу так, щоб щільно співпадали зони остеотомій (рис. 2.11, в). У зоні контакту алотрансплантата та кістки-реципієнта кістковий цемент був відсутній. Навколо шийки ендопротеза фіксували лігатуру. Кінець цієї лігатури проводили трансосально через кульшову западину з середини дозовні. Вправляли головку ендопротеза в кульшову западину з одночасним підтягуванням лігатури, відтворюючи таким чином зв'язку головки стегнової кістки. За допомогою цієї самої лігатури прошивали капсулу суглоба, забезпечуючи додаткову стабільність суглоба. Прилеглі м'язи ретельно підшивали через отвори, виконані в алотрансплантаті завчасно. У рану ввдилився антибіотик (цефазолін) та пошарово зашивали. Проведено післяопераційне рентгенологічне дослідження. (рис. 2.12).

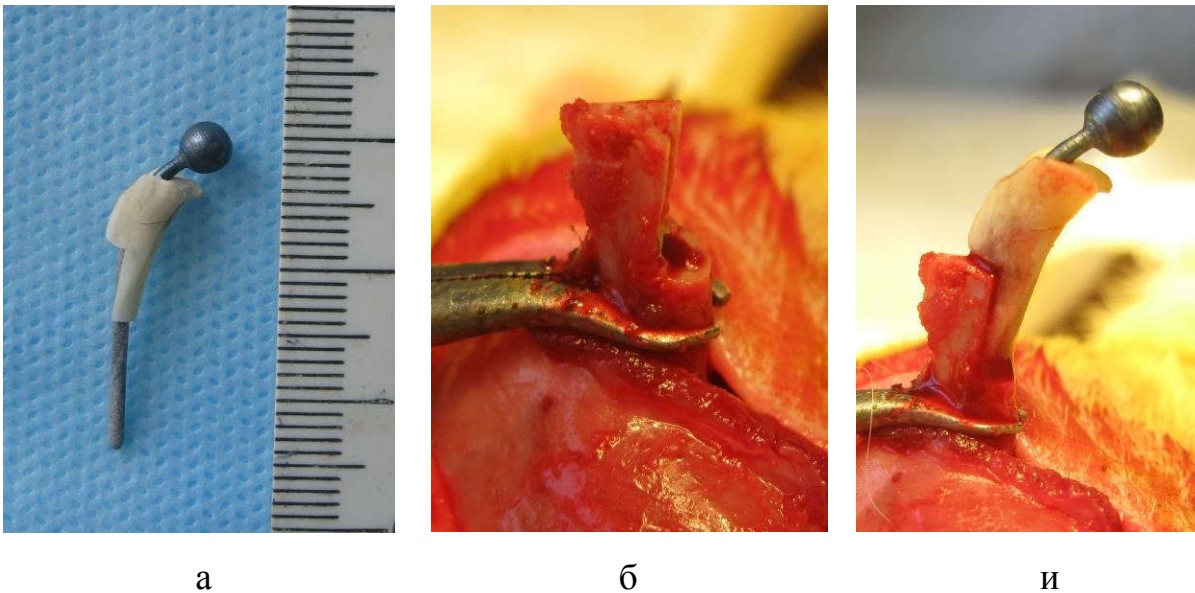


Рисунок 2.11. – Зовнішній вид алокомпозитного ендопротеза (а), операційної рани під час етапів експериментальної операції: ділянка нижньої половини стегнової кістки, підготовленої для імплантації алокомпозитного ендопротеза зі з'єднанням за типом «руського замка» (б), етап імплантації алокомпозитного ендопротеза в стегнову кістку (в).



Рисунок 2.12. – Фотовідбиток рентгенограми щура після виконання експериментального моделювання дефекту верхньої половини стегнової кістки з проведенням ступінчастої остеотомії, заміщенням дефекту алокомпозитним ендопротезом та формуванням з'єднання за типом «руського замка» (2-а група).

Рентгенологічне дослідження. Рентгенограми оперованої стегнової кістки в передньо-задній проекції отримували за допомогою рентген-апарата РУМ-4М (відстань до об'єкту 85 см). Контрольну рентгенографію виконували, через 3 та 6 місяців після імплантації ендопротезів

Після видалення препаратів кінцівок щурів проводилося їхнє біомеханічне дослідження (досліджувалася їхня міцність) у лабораторії біомеханіки. Досліджувалися препарати щурів 1 та 2 груп, кожні на 2-х термінах виводу з експерименту (3 та 6 місяців). В якості контролю використовували контрлатеральні (неоперовані) стегнові кістки.

Препарати стегнових кісток дослідних тварин випробували на міцність під впливом вертикального стискаючого навантаження. Схема експерименту наведена на рис. 2.13.

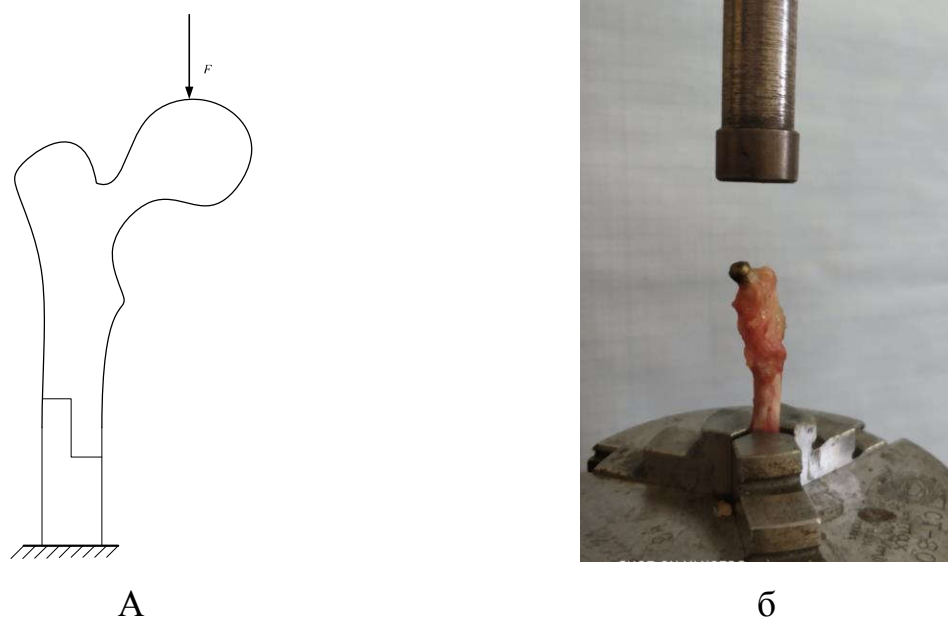


Рисунок 2.13 – Схема експериментального дослідження: а – схема навантаження; б – препарат на стенді для біомеханічних досліджень.

Під час проведення експерименту препарати стегнових кісток щурів жорстко закріплювали на стенді для біомеханічних досліджень нижче рівня остеотомії. Стискаюче навантаження прикладали до голівки стегнової кістки. Величину навантаження плавно збільшували до руйнування препарату.

Величину навантаження, при якому відбулось руйнування препарату, вимірювали за допомогою тензометричного датчику SBA-100L, та фіксували пристроєм реєстрації CAS типу CI-2001A (рис. 2.14).



Рисунок 2.14 – Пристрій для реєстрації величини навантаження.

Експериментальні дані були оброблені статистично. Використовували методи описової статистики – розраховували середнє (M) та його стандартне відхилення (SD), мінімальне та максимальне значення. Порівняння між видами остеотоміє проводили за допомогою Т-тесту для незалежних вибірок, між оперованою та інтактною кістками – за допомогою Т-тесту для парних вибірок, в обох тестах вказували середнє та стандартну похибку. Обробку даних проводили в пакеті прикладних програм IBM Statistic SPSS20.0 [52].

2.2.4 Характеристика тварин для експериментального дослідження методики рефіксації розгинального апарату колінного суглоба у разі модульного ендопротезування післярезекційних дефектів проксимального відділу великогомілкової кістки

Експериментальні тварини

План експерименту схвалений комітетом з біоетики при ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН» (протокол № 164 від 18.04.2017.)

Дослідження проведено на 45 білих лабораторних щурах-самцях (вік 6-7 міс., маса тіла від 290 до 380 г) популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН».

Хірургічні втручання виконано під загальним знеболюванням – кетамін, 50 мг/кг, внутрішньом'язово. Тварин фіксували в положенні на

спині, вистригали шерсть на лівому колінному суглобі, обробляли місцево антисептиком Бетадин® (ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина). Виконували передній поздовжній доступ до лівого колінного суглоба, через розріз шкіри та фасції гомілки відсікали зв'язку наколінка (рис.2.16). За допомогою стоматологічного бора моделювали дірчастий дефект (діаметром 2 мм, глибина 3 мм) у ділянці кріплення зв'язки наколінка, в який імплантували зразки відповідно до серії експерименту (рис.2.17). Зв'язку наколінника прошивали (шовний матеріал Prolene™ 3-0, Ethicon, США) та виконували її рефіксацію – низведення до рівня імплантата, трансосальна фіксація до проксимального відділу великогомілкової кістки на 1 мм дистальніше від імплантата. Після місцевої обробки операційного поля антибіотиком зашивали шкірну рану.

Щурів розподілили на три групи залежно від використаного імплантата (рис.2.15):

I група (15 тварин) – іржостійка сталь, вкрита мікропористим поліетилентерефталатом (Anbindungsschlauch attachment tube, Implantcast, MUTARS®, Німеччина);

II група (15 тварин) – іржостійка сталь із покриттям із корундової кераміки;

III група (15 тварин) – титан.

Щурів виводили з експерименту шляхом введення летальної дози анестетику (кетамін, 120 мг/кг, внутрішньом'язово) через 15, 30 і 90 діб після операції.

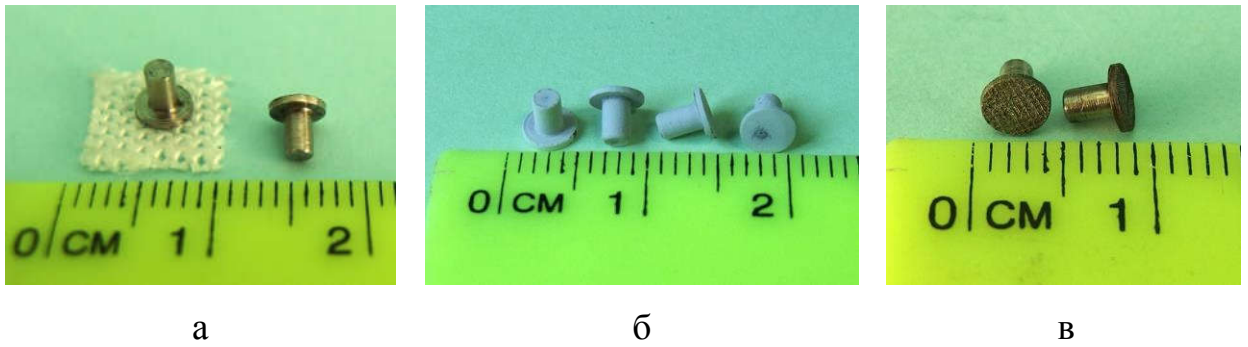


Рисунок 2.15 – Зовнішній вигляд імплантатів 1-а група – а, 2-а група –б, 3-а група –в.



Рисунок 2.16 - Зовнішній вид рани після виконання ростиону та відсічення зв'язки наколінника



а



б

Рисунок 2.17 - Зовнішній вид рани після встановлення імплантату: а) Сталь неіржавка з покриттям мікропористим поліетилентерефталатом (синтетична муфта «Attachment Tube» серії «Trevira»); б) Титан з керамічним покриттям

2.2.5 Морфологічне дослідження якості рефіксації розгинального апарату колінного суглобу на експериментальній моделі

Для гістологічного дослідження виокремлювали імплантат разом із прилеглим до нього сухожиллям і м'якими тканинами, фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Після фіксації імплантат обережно видаляли, матеріал зневоднювали у спиртах збільшеної концентрації та суміші парафіну і ксилолу (1 : 1), заливали в парафін. Виготовлені на санному мікроскопі Riechert поздовжні гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном [53]. Структуру клітин і міжклітинної речовини в ділянці травмованої зв'язки наколінка та навколо імплантаційного матеріалу аналізували під світловим мікроскопом Olympus BX63. Для фотографування використано цифрову камеру DP73 (Olympus) і програмне забезпечення «Cell Sens Dimension 1.8.1» (Olympus, 2013).

Для аналізу типів колагену в колагенових волокнах сполучної тканини отримані зрізи забарвлювали піросиріусом червоним і аналізували в поляризованому світлі [54, 55] під мікроскопом BX53 (Olympus). Товстіші зрілі колагенові волокна, зокрема й колаген I типу, мали червоне-оранжеве світіння, тонші, у тому числі й колаген III типу, світилися блідо-зеленим кольором. Фотографували препарати за допомогою цифрової фотокамери Canon EOS-300D.

Додатково структуру зв'язки наколінка залежно від терміну дослідження після розсічення та рефіксації до різних типів імплантатів оцінювали за напівкількісною шкалою. Кожну з обраних гістологічних ознак оцінювали в балах від 0 до 3, де за 0 прийнято нормальний параметр, 1 — незначне відхилення від норми, 2 — середнє, 3 — максимальне. Відповідно до цього, мінімальну кількість балів (0) матиме зв'язка з нормальною будовою, а максимальну (21) — із найбільш порушеною (табл. 2.2)

Таблиця 2.2 - Шкала для гістологічного оцінювання структури зв'язки наколінка

Об'єкт дослідження	Градація гістологічної ознаки (бали)			
	0	1	2	3
Тип колагену	I	Переважає колаген I типу, до 30 % колагену III типу	30-50 % колагену III типу	≥ 30 % колагену III типу
Упорядкованість колагенових волокон	Щільно упаковані, паралельні пучки	Незначне розшарування, одиничні тріщини	Помітне розшарування, хвилястість, хаотичне розташування ≤ 50 %	Хаотичне розташування > 50 %
Щільність клітин	Нормальна, рівномірний розподіл	Підвищена в зоні травми	Нерівномірна на території ≤ 50 %	Нерівномірна на території > 50 %
Васкуляризація	Нормальна	10-20 %	20-30 %	≥ 30 %
Пухка сполучна тканина	Відсутня	10-20 %	20-50 %	≥ 50 %
Жирова тканина	Відсутня	< 30 %	30-50 %	≥ 50 %
Хрящова тканина	Відсутня	< 30 %	30-50 %	≥ 50 %

Статистичний аналіз виконували з використанням програмного пакету IBM SPSS Statistics 20.0.0.2, для деяких допоміжних обчислень і підготовки даних застосовували табличний процесор Microsoft Office Excel 2010. Нормальність розподілу отриманих числових показників аналізували із

застосуванням тесту Колмогорова-Смірнова. Результати надавали у вигляді медіани (Me) і процентилів (25 % – нижнього (LQ) та 75 % – верхнього (UQ) квантилів). Порівняння значень кількісних показників у групах проводили за критерієм Краскала-Уолліса, який є непараметричним аналогом дисперсійного аналізу. Рівень достовірності прийнятий $p < 0,05$.

2.2.6 Характеристика тварин та матеріалу для дослідження структурних особливостей кісткової тканини за умов імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів склокристалічного кальційфосфатного матеріалу АСЗ-5

Дослідження проведено на 28 білих лабораторних щурах-самцях (на початок експерименту вік 4 міс., маса тіла від 200 до 300 г), яких утримували на стандартному раціоні харчування та споживання води в умовах експериментально-біологічної клініки ДУ «ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка НАМН» Робота виконана за договором про науково-практичне співробітництво між ДУ «ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України» та ДВНЗ «Ужгородський національний університет» від 16.01.2017.

Характеристика склокристалічного матеріалу

Матеріал АСЗ-5 виготовлений на кафедрі технології кераміки, вогнетривів, скла, емалей та в'язучих речовин біомедичного призначення НТУ «ХП». Він являє собою зміцнений біоактивний кальційфосфатосилікатний склокристалічний матеріал (СКМ), який складається з фрити, що містить оксиди Na_2O , K_2O , Li_2O , CaO , MgO , P_2O_5 , B_2O_3 , SiO_2 , ZnO , TiO_2 , MnO_2 , Cu_2O , SrO , CaF_2 , додатково вміщує оксид алюмінію, цирконію, церію, кобальту, ванадію, лантану та молібдену. Співвідношення компонентів (мас. %) становить: SiO_2 47–50; Al_2O_3 2–3; Li_2O 2–4,5; Na_2O 3,5–6,0; K_2O 4; ZrO_2 0,5–1,0; P_2O_5 9–10; CaO 15–17; ZnO 1–3; B_2O_3 4–5; TiO_2 0,3–1,0; CaF_2 0,5–2,4; MnO_2 1,0–2,0; MgO 0,1–1,0; CeO_2 0,4–0,5; CoO 0,01–0,03; V_2O_5 0,02–0,03; SrO 0,01–0,04; Cu_2O 0,01; MoO_3 0,01–0,02;

La_2O_3 0,01–0,02 та наповнювача ZrO_2 у кількості 5 мас. ч. на 100 мас. ч. фрити.

Стекла з маркуванням АС виготовляли за традиційною технологією, до якої входить шихтування сировинних матеріалів, варка модельних стекол у корундових тиглях із температурах від 1250 °С до 1350 °С впродовж 6 год та витримка за цих температур упродовж 0,5 год.

Особливістю структури дослідного скла після варки є їхня інтенсивна кристалізація, яка визначається значним вмістом кристалічної фази гідроксилапатиту (ГАП) у кількості 25 об. %. Наявність значної кількості кристалічної фази для скла АС-5 пов'язана з низькою структурною в'язкістю. Зважаючи на те, що флуктуаційна структура має кінетичну природу і тому здатна розвиватися найсильніше в системах із малими енергетичними бар'єрами на шляху структурно-хімічних перетворень із коротким терміном релаксації, кристалізація для скла АС-5 на етапах зародкоутворення відбувається інтенсивніше.

Підвищення тріщиностійкості дослідних матеріалів АС-5 реалізовано шляхом введення діоксиду цирконію, стабілізованого оксидом ітрію. Трансформаційне зміцнення скломатриці відбувалося завдяки контрольованому переходу ZrO_2 із тетрагональної фази в моноклінну, що супроводжується збільшенням об'єму на 3 об. %. У результаті мікророзтріскування скломатриці підвищується її міцності завдяки відхиленню та розгалуженню (біфуркації) тріщин, які розвиваються.

Для одержання зміцненого СКМ використано порошки дослідних стекол, подрібнені до залишку не більш ніж 5 % на ситі № 008. Зразки готували методом напівсухого ізостатичного пресування ($P = 35 \div 40$ МПа), формували у вигляді циліндрів діаметром 4 мм та висотою 10 мм із використанням як тимчасової зв'язки розчину карбоксиметилцелюлози.

Розроблений кальційфосфатосилікатний СКМ мав маркування АСЗ-5. Термообробку матеріалу проводили при температурі 750 °С упродовж 15 хв.

За умов термічної обробки дослідного скла у визначеному температурному діапазоні вміст кристалічної фази ГАП досягав 60 об. %.

Наявність ситалізованої структури матеріалу дозволить забезпечити його високі міцнісні властивості та досягти необхідного рівня резорбції для формування кісткової тканини за скорочений термін.

Хірургічні втручання виконано в умовах асептики й антисептики під загальним знеболюванням (кетамін, 50 мг/кг живої маси, внутрішньовенно). Після вистриження шерсті на лівому коліні, обробленні ділянки антисептиком Бетадин® передньо-латеральним доступом відкривали ділянку дистального метафіза стегнової кістки та за допомогою стоматологічного бора моделювали дірчастий дефект, розміри якого відповідали розмірам імплантата, – діаметром 1 мм, глибиною 2 мм. Циліндричні зразки, виготовлені зі склокерамічних матеріалів, розміщували в ділянці дефекту з використанням press-fit техніки. Після пошарового зашивання м'язів і шкірної рани ділянку хірургічного втручання обробляли місцева антибіотиком та антисептиком.

Через 7, 14, 28 і 90 діб після операції по 7 тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом.

2.2.7 Морфологічне дослідження структурних особливостей кісткової тканини за умов імплантації в дистальний метафіз стегнової кістки щурів склокристалічного кальційфосфатного матеріалу АСЗ-5.

Для гістологічного дослідження виокремлювали прооперовану стегнову кістку щурів та фіксували в розчині з масовою часткою 10 % нейтрального формаліну. Після декальцинації в розчині з масовою часткою 4% мурашиної кислоти обережно препарувальною голкою видаляли імплантований зразок і вирізали дистальний метафіз. Зневоднення фрагменту кістки з ділянкою імплантації проводили в етилових спиртах збільшеної концентрації, заливали матеріал у целоїдин. Виготовлені гістологічні зрізи завтовшки 7-10 мкм забарвлювали гематоксиліном Вейгерта й еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном [53]. Структуру клітин і міжклітинної речовини навколо ділянки імплантації аналізували у світловому мікроскопі Olympus BX63. Для фотографування використано цифрову камеру DP73

(Olympus) і програмне забезпечення «Cell Sens Dimension 1.8.1» (Olympus, 2013).

Для оцінювання структури та розташування колагенових волокон у тканині, яка утворилася навколо імплантованих зразків склокристалічного матеріалу, зрізи забарвлювали піросиріусом червоним і аналізували в поляризованому світлі [54, 55] у мікроскопі Olympus BX53. Оцінювали колір рефракції – товстіші зрілі, щільно розташовані колагенові волокна містять колаген I типу та мають червоне світіння; тонші колагенові волокна, побудовані також із колагену I типу – жовто-оранжеве; тонкі волокна з колагену III типу – блідо-зелене. У кістці, і в онтогенезі, і за умов репаративного остеогенезу, формування та мінералізація позаклітинного матриксу є складним процесом, у якому провідну роль відіграють молекулярні взаємовідношення між колагеном, неколагеновими білками, аморфним фосфатом кальцію [56]. Відомо, що кістковий матрикс більш ніж на 90 % побудований з колагену I типу [57], заряджені амінокислотні бокові ланцюги молекул якого є важливою ланкою утворення центрів мінералізації [58]. Оцінювання вмісту колагену I типу в регенераті дає змогу визначити ступінь зрілості прилеглої до імплантата новоутвореної тканини. Фотографували препарати за допомогою цифрової фотокамери Canon EOS-300D.

Морфометричні дослідження виконано за допомогою вбудованих інструментів програми «Cell Sens Dimension 1.8.1» (Olympus, 2013). На центральних зрізах (по 5 від кожної тварини) вимірювали по периметру імплантата довжину (мкм) безпосереднього контакту з кістковою тканиною, без прошарку будь-якої іншої тканини. Вираховували у відсотках від загального периметру ділянки імплантації.

Статистичний аналіз отриманих показників здійснено за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel. Для визначення відмінностей між групами порівняння застосовували метод Манна-Уїтні. Значущою вважали різницю за умов $p < 0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯЛЬНОГО АНАЛІЗУ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ.

Відновлення масивних післярезекційних дефектів довгих кісток – одне із основних завдань, що постає перед хірургом у разі лікування хворих на пухлинні ураження кісток. За останні десятиріччя найбільшого поширення здобула методика модульного, індивідуального ендопротезування. Постійно змінювалися та вдосконалювалися самі конструкції ендопротезів та способи їхньої фіксації. Для зменшення частоти ускладнень ендопротезування була розроблена методика алокомпозитного ендопротезування. Ця методика дозволяє досягнути більш кращої фіксації оточуючих м'язів та отримати кращі функційні результати. В роботі проведено порівняльний аналіз різних досліджень, щодо ендопротезування та алокомпозитного ендопротезування. Було проаналізовано окремі локалізації, де найбільш часто застосовувалися ці методики: проксимальні відділи плечової, стегнової кістки, дистальний відділ стегнової кістки та проксимальний відділ великогомілкової кістки.

Характеристика хворих

В статистичне дослідження (порівняльний аналіз) були включені 44 дослідження із аналізу результатів лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток верхньої та нижньої кінцівок методами модульного чи алокомпозитного ендопротезування. Всього проаналізовано результати спостереження за 2840 хворих. Серед нозологій, що були виявлені перевагу становили остеогенна саркома, хондросаркома, саркома Юїнга. За локалізацією патологічного вогнища пухлини хворі розподілялися наступним чином: проксимальний відділ плечової кістки – 1690 хворих у 12 дослідженнях, проксимальний відділ стегнової кістки – 521 у 18 дослідженнях, дистальний відділ стегнової кістки та проксимальний відділ великогомілкової кістки – 629 у 14 дослідженнях. Усім хворим із злоякісними кістковими пухлинами виконувалась поліхіміотерапія, а деколи променева терапія. Основними оперативними техніками по заміщенню післярезекційних дефектів довгих кісток були: алокомпозитне

ендопротезування, модульне ендопротезування та артикулююча алопластика. Алотрансплантати, що використовувались у всіх досліджувальних групах хворих були заготовлені або за допомогою свіжого глибокого заморожування (fresh frozen), або за допомогою радіаційної обробки (irradiation). При виконанні алокомпозитного ендопротезування використовувалася переважно поперечна остеотомія, а також ступінчаста остеотомія та коса остеотомія (211 випадків). Використовувалися ендопротези з довгими інтрамедулярними ніжками та короткими ніжками. У всіх випадках використання коротких ніжок ендопротезу додатково застосовувалась фіксація алотрансплантату та кістки реципієнта накістковою пластиною. Майже у всіх випадках фіксація ніжки ендопротеза у алотрансплантаті проводилась за допомогою кісткового цементу (метилметакрилату), фіксація у кістці реципієнта проводилась безцементно та на кістковому цементі. Лише у 2 джерелах повідомляється про повністю безцементну фіксацію ніжки ендопротезу у алотрансплантаті та у кістці реципієнта.

У разі застосування артикулюючого алотрансплантату для його фіксації використовувалась довга інтрамедулярна ніжка (часто інтрамедулярні стрижні).

При заміщенні післярезекційних дефектів довгих кісток модульними ендопротезами завжди використовувались довгі ніжки ендопротезів з цементною або безцементною фіксацією.

Для проведення статистичного аналізу були обрані конкретні критерії: інфекційні ускладнення, відсутність зрощення алотрансплантата та кістки реципієнта, переломи кісток, переломи конструкцій (механічні ускладнення), резорбція алотрансплантата, виживаність конструкцій (металевих та кісткових), функційний результат за MSTs.

Проксимальний відділ плечової кістки.

Успіх реконструкції масивних дефектів верхньої третини плечової кістки залежить від об'єму уражених м'язів (ротаторної манжети та дельтовидного м'язу), а також п. axillaris. Видалення цих м'язів призводить

до погіршення функційних результатів та підвищення ризику розвитку звихів голівки плечової кістки в післяопераційному періоді. Kassab et al. у своїх працях показали, що глено-хумеральна нестабільність є найбільш частим ускладненням при реконструкції проксимального відділу плечової кістки та становила 37,9 % від усіх випадків (29) [59]. Другим найбільш частим ускладненням ендопротезування є інфекція. Для запобігання цього були розроблені ендопротези з срібним покриттям та trevira tube, що укриває ендопротез. До trevira tube також кріпляться м'язи, що залишилися після резекції. Вони міцно зростаються з даним матеріалом. Таким чином, Schmolders et al. в результаті застосування ендопротезів з сріблястим покриттям лише в одному випадку показали інфекційне ускладнення (серед 30 випадків) [60]. У 15 пацієнтів була застосована trevira tube і в 10% (3 випадка) спостерігалася сублюксація голівки плечової кістки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Порівняльний аналіз результатів ендопротезування дефектів проксимального відділу плечової кістки за даними літератури.

Автори	Кількість хворих	Середній вік, роки	Функціональні результати	Механічні ускладнення	Інфекційні ускладнення
Dubina et al. [61]	761	45	MSTS – 74%	17%	4%
Schmolders et al. [60]	30	41	EFS - 20	2 (6,6%) - підвивиха, 1 (3,3%) – вивих 3 (10%)- перелома	1 (3,3%) випадок
Marulanda et al. [62]	16	51	-	-	1 (6,25%) - випадок

У випадках, коли при плануванні оперативного втручання можливе збереження ротаторної манжети, перевага віддається методиці алокомпозитного ендопротезування післярезекційного дефекту проксимального відділу плечової кістки. Застосування даної методики дозволяє зберегти функцію плечового суглоба та запобігти розвитку нестабільності плечового суглоба. Lazerges et al. представили у своїх працях

6 випадків застосування реверсивного алокомпозитного ендопротезу проксимального відділу плечової кістки. Через 5,9 років лише у одного пацієнта спостерігався вивих голівки плечової кістки, що потребував ревізійного оперативного втручання. Функціональний результат за MSTS шкалою становив 73% (табл. 3.2) [63].

Таблиця 3.2 – Порівняльний аналіз результатів алокомпозитного ендопротезування дефектів проксимального відділу плечової кістки за даними літератури.

Автори	Кількість хворих	Середній вік, роки	Функціональні результати	Механічні ускладнення	Інфекційні ускладнення
1	2	3	4	5	6
Ruggieri et al. [5]	14	35	MSTS -77%	3 (21,4%) перелома алотрансплантата 2 (14,2%) перелом металоконструкції	2 (14,2%)
Abden et al. [64]	36	23	MSTS -26%	1(2,7%) вивих	Немає
Black et al. [65]	6	40,7	MSTS – 74%	1 (16,6%) відсутність зрощення 1 (16,6%) перелом імплантата	Немає
Chacon et al. [66]	25	-	ASES – 69,4	2 (8%)– вивиха 1 (4%) - перелом алотрансплантата	Немає
Kassab et al. [59]	29	-	MSTS – 72,6%	1 (3,4%) нестабільність	Немає
Lazerges et al. [63]	6	65,5	MSTS – 73%	1 (16,6%) відсутність зрощення	Немає

Продовження табл.3.2

1	2	3	4	5	6
Potter et al. [67]	49 17 – артику- люючий алокомпози т 16 – алоком- позитне ендопротез у- вання 16 – ендопро- тезування	48,5	MSTS – 71% MSTS – 79% MSTS – 69%	65% 44% 44% (усіх ускладнень)	Немає
Teunis et al. [68]	693 143 – артику- люючий алокомпози т 132 – алоком- позитне ендопро- тезування 341 – ендопро- тезування	57	FS – 50-78% 57-91% 61-77%	0-15% 19-79% 4,5 – 85%	немає
Wang et al. [6]	26 12 – артикулю- ючий алокомпози т 7- алокомпо- зитне ендопро- тезування 7 – ендопро- тезування	-	MSTS – 24,58 % MSTS – 27,0 % MSTS – 22,5 %	5(19,2%) резорбцій алотранс- плантатів 3 (11,5%) перелома ендопротеза	немає

Таким чином, після оперативних втручань (ендопротезування та алокомпозитного ендопротезування) згідно даних MSTS та наявності інфекційних ускладнень спостерігаються кращі результати при застосуванні

методики алокомпозитного ендопротезування.

Проксимальний відділ стегнової кістки

Одним з найчастіших ускладнень ендопротезування проксимального відділу стегнової кістки є вивих голівки ендопротезу. Це пов'язано з тим, що як правило пухлини у цій ділянці часто діагностуються великих розмірів і під час оперативного втручання разом з пухлиною видаляється масив м'язів, що її оточують. Для запобігання цього ускладнення Ueda et al. використовували нероз'ємний шарнір (constrained) тотального мегаендопротезу кульшового суглобу. У цьому дослідженні було виявлено 4 випадка вивиху серед 25 хворих, яким застосовувалася ця методика [69]. Інфекційні ускладнення – друга важлива проблема мегаендопротезування. Завдяки використанню срібного покриття ендопротезів кількість цих ускладнень була зменшена. Hardes et al. у своїх дослідженнях повідомили, що ними було встановлено 51 хворому ендопротези з покриттям із срібла та 74 пацієнтам – ендопротези з титану. В результаті інфекційні ускладнення спостерігалися менше у групі з ендопротезами з срібним покриттям – 5,9%, та 17,9% - у групі з титановими ендопротезами без покриття [70]. Для того, щоб уникнути перипротезних переломів та (або) переломів конструкцій необхідно при плануванні оперативного втручання враховувати довжину резекції кістки. Якщо при плануванні після резекції кістки залишається надто коротка частина стегнової кістки, перевага віддається встановленню тотального ендопротезу стегнової кістки (Parvizi et al.) (табл. 3.3) [71].

Таблиця 3.3 – Порівняльний аналіз результатів ендопротезування дефектів проксимального відділу стегнової кістки за даними літератури.

Автори	Кількість пацієнтів	Середній вік, роки	Функціональні результати	Механічні ускладнення	Інфекційні ускладнення
1	2	3	4	5	6
Gosal et al. [72]	11	32	MSTS – 26.8%	-	-
Ruggieri et al. [7]	23	21	MSTS – 66%	1(4,3%) перелом конструкції	1 (4,3%)

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6
Ueda et al. [69]	25	44	MSTS – 55%	4 (16%) нестабільності	8 (32%)
Bruns et al. [73]	25	40,1	MSTS – 24,9%	1 (4%) нестабільність 1 (4%) вивих	1 (4%)
Bertani et al. [74]	23	65	MSTS – 16,2%	1 (4,3%) нестабільність	2 (8,6%)
Calabro et al. [75]	109	60	MSTS - 21		5,8%
Tan et al. [8]	17		MSTS – 78,3%	2 (11,7%) вивиха	7 (41%)

При використанні методики алокомпозитного ендопротезування часто постають такі ускладнення, як інфекційні ураження, відсутність зрощення алотрансплантату та кістки реципієнта, резорбція алотрансплантата, перипротезні переломи. Тому при встановленні показань до цього методу оперативного втручання враховують вік хворого, нозологічну форму та розміри пухлини (табл.3.4).

Таблиця 3.4 – Порівняльний аналіз результатів алокомпозитного ендопротезування дефектів проксимального відділу стегнової кістки за даними літератури.

Автори	Кількість пацієнтів	Середній вік, роки	Функціональний результат	Механічні ускладнення	Інфекційні ускладнення
McGoveran et al. [76]	16	51	TESS – 71,2		3 (18,8%)
Donati et al. [77]	27	32	MTSS відміно– 73% добре – 18% задовільно – 9%	1 (3,7%) незрощення 1 (3,7%) перелом	1 (3,7%)
Langlias A et al. [78]	21	38	MSTS – 77%	4 (19%) резорбції 4 (19%) відсутність зрощення	немає
Min L et al. [79]	28		MSTS – 26,5%	3 (10,7%) відсутність зрощення 1 (3,5%) перелом	немає
Ye ZM et al. [80]	12		EFS – 23,4	-	немає
Subhadrabandhu S et al. [81]	10	36	MSTS – 89,3%	1 (10%) перелом	немає

При порівняльному аналізі результатів обох методик заміщення післярезекційних дефектів проксимального відділу стегнової кістки спостерігалось відсутність вивихів голівки ендопротезу та значне зменшення інфекційних ускладнень при алокомпозитному ендопротезуванні.

Дистальний відділ стегнової кістки.

Модульним та індивідуальним ендопротезам з цементною або безцементною фіксацією ніжок зі з'єднанням по типу «блокоподібного суглобу» (hinge) надається перевага при ураженні пухлинним процесом ділянки колінного суглобу. Застосування цієї методики сприяє ранній функції кінцівки.

Проксимальний відділ великогомілкової кістки.

У разі ендопротезування проксимального відділу великогомілкової кістки найбільшим питанням стає фіксація та відновлення розгинального апарату, що впливає на подальшу функцію колінного суглобу. Titus et al. описують власну методику рефіксації зв'язки наколінка до пористого відділу ендопротеза за допомогою серкляжних швів. Через 4 роки лише в одному випадку (серед 10) спостерігалось пошкодження розгинального апарату [89]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Calori et al. для реконструкції зв'язки наколінка застосовували чотирьохголовий м'яз та його фасцію або медіальну голівку m. gastrocnemius. Серед 9 пацієнтів в цьому дослідженні лише в 1 випадку було зафіксовано розрив розгинального апарату [82]. При ендопротезуванні проксимального відділу великогомілкової кістки інфекційні ускладнення також є однією з найважливіших проблем. В даних випадках окрім використання ендопротезів з срібним покриттям, Chim et al. використовують м'язеву пластику дефектів м'яких тканин по передній поверхні проксимального відділу гомілки при первинному ендопротезуванні. Дана методика дозволяє знизити кількість інфекційних ускладнень [83]. Hu et al. порівняли цементну та безцементну фіксацію ніжки ендопротезу у великогомілковій кістці. Вони встановили, що 5-ти річна виживаність безцементних ендопротезів вище (94%) ніж цементні (75%) (табл. 3.5) [84].

Застосування алокомпозитного ендопротезування в ділянках дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки немає достовірної різниці перед ендопротезуванням в функціональних результатах та інфекційних ускладнень (табл.3.6).

Таблиця 3.5 – Порівняльний аналіз результатів ендопротезування дефектів дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки за даними літератури.

Автори	Кількість пацієнтів	Середній вік, роки	Функціональний результат	Механічні ускладнення	Інфекційні ускладнення
Bruns et al. [73]	25	40,1	MSTS – 24,9	11 (44%) нестабільностей 2 (8%) порушення розгинального апарату	
Pyas et al. [85]	48	24	MSTS - 21	2 (4,1%) нестабільності	6 (12,5%)
Pala et al. [86]	247	32	MSTS – 81%	14 (5,6%) нестабільностей	23 (9,3%)
Ahlmann et al. [87]	6	42	MSTS – 90%		
Hu et al. [84]		40,3	MSTS – 25,2%	5 нестабільностей цементних ніжок 5 переломів ендопротезів	7
Staals et al. [23]	15	8	MSTS – 81%	1 (6,6%) нестабільність	1 (6,6%)
Zimel et al. [24]	27	30	MSTS – 27%	3 (11,1%) перелома ендопротеза	4 (14,8%)
Titus et al. [88]	10	48	MSTS – 82%		2 (20%)
Cho et al. [89]	62	26	MSTS – 24,2%		16 (25,8%)

Таблиця 3.6 – Порівняльний аналіз результатів ендопротезування дефектів дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу великогомілкової кістки за даними літератури.

Автори	Кількість пацієнтів	Середній вік, роки	Функціональні результати	Механічні ускладнення	Інфекційні ускладнення
Moon et al. [90]	12	19	MSTS – 90%	3 (25%) відсутність зрощення	3 (25%)
Farfali et al. [91]	86	35	MSTS – 25%	3 (3,4%) перелома, 2 (2,3%) нестабільності, 1 (1,1%) – відсутність зрощення	8 (9,3%)
Wilkins RM et al. [92]	4	17	MSTS – 62%	-	немає
Donati D. et al. [10]	62	24	MSTS – 65%	2 (3,2%) – нестабільності	15 (24,%)
Gilbert et al. [9]	12	34,5	MSTS – 81%	-	1
Jeon DG et al. [93]	13	26	MSTS – 23,6	1 (7,6%)- нестабільність 4 (30,8%) – відсутність зрощення	3 (23%)

4. РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ ДАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ МОДУЛЬНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ ТА АЛОКОМПОЗИТНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ ДЕФЕКТІВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ.

Для дослідження функціональних результатів відібрано 4 дослідження порівняльного аналізу результатів 2 методик заміщення дефекту стегнової кістки: модульного ендопротезування та алокомполітного ендопротезування. Усі дослідження були ретроспективними. Всього включено дані 157 хворих [94, 95, 96, 97].

В кожному дослідженні вказана перевага методу алокомполітного ендопротезування над модульним у показнику віддалених функціональних результатів лікування, при цьому у 3 із 4 досліджень ця перевага статистично достовірною. Індекс гетерогенності між використаними дослідженнями склав 72 % ($p < 0,05$), тому для порівняння отриманих даних середніх значень функціональних результатів використана модель випадкових ефектів.

Сумарно отримали в результаті метааналізу статистично достовірну перевагу даних функціональних результатів за шкалою MSTS алокомполітного ендопротезування над методом модульного ендопротезування у разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки. Сумарний ефект $Z=4,06$, $p < 0,0001$ (рис.4.1.).

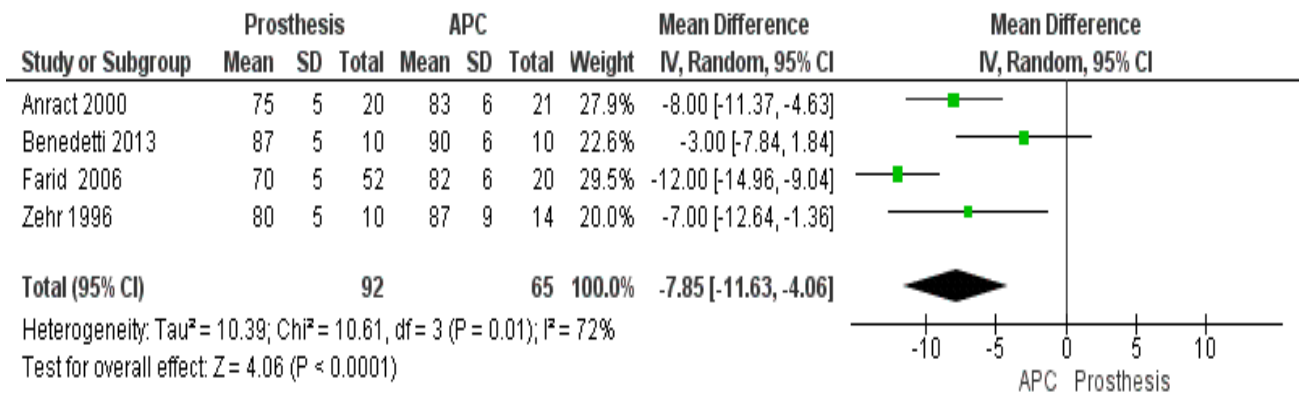


Рисунок 4.1- Вихідні дані та форест-графік результатів метааналізу даних функціональних результатів лікування пацієнтів методами модульного та алокомпозитного ендопротезування.

Для подальшого статистичного аналізу відібрано 2 дослідження по порівняльному аналізу даних по виникненню інфекційних ускладнень у разі використання вказаних методів заміщення дефекту проксимального відділу стегнової кістки.

В кожному дослідженні різниця в частоті виникнення інфекційних ускладнень між групами відсутня. Індекс гетерогенності між використаними дослідженнями склав 0 % ($p > 0,05$), тому для порівняння отриманих даних по відношенню шансів виникнення інфекційних ускладнень використана модель фіксованих ефектів.

Сумарно не вдалось отримати в результаті метааналізу статистично достовірну різницю у відношенні шансів виникнення інфекційних ускладнень у разі алокомпозитного чи ендопротезування модульного ендопротезування у разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки. Це підтверджується сумарним ефектом метааналізу $Z=0,10$, $p=0,92$ (рис.4.2).

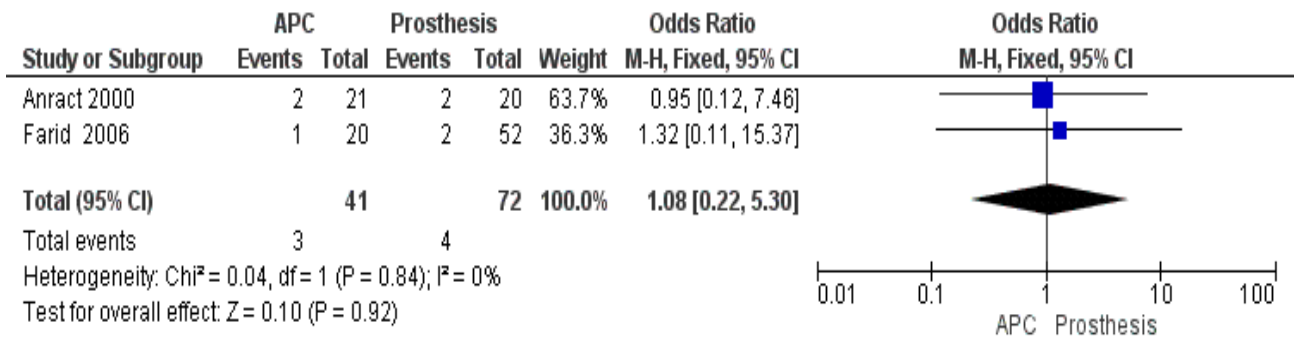


Рисунок 4.2 - Вихідні дані та форе́ст-графі́к результатів метааналізу методом відношення шансів виникнення інфекційного ускладнення у випадках лікування пацієнтів методами модульного або алокомполітного ендопротезування.

Для статистичного аналізу відібрано 2 дослідження по порівняльному аналізу даних по виникненню нестабільності кульшового суглобу у разі використання вказаних методів заміщення дефекту проксимального відділу стегнової кістки.

В кожному дослідженні різниця в частоті виникнення нестабільності кульшового суглобу між групами відсутня. Індекс гетерогенності між використаними дослідженнями склав 0 % ($p > 0,05$), тому для порівняння отриманих даних відношенні шансів виникнення нестабільності кульшового суглобу використана модель фіксованих ефектів.

Сумарно не вдалось отримати в результаті метааналізу статистично достовірну різницю у відношенні шансів виникнення нестабільності кульшового суглобу у разі алокомполітного чи ендопротезування модульного ендопротезування у разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки. Сумарний ефект метааналізу це підтверджує: $Z=0,48$, $p=0,63$ (рис.4.3).

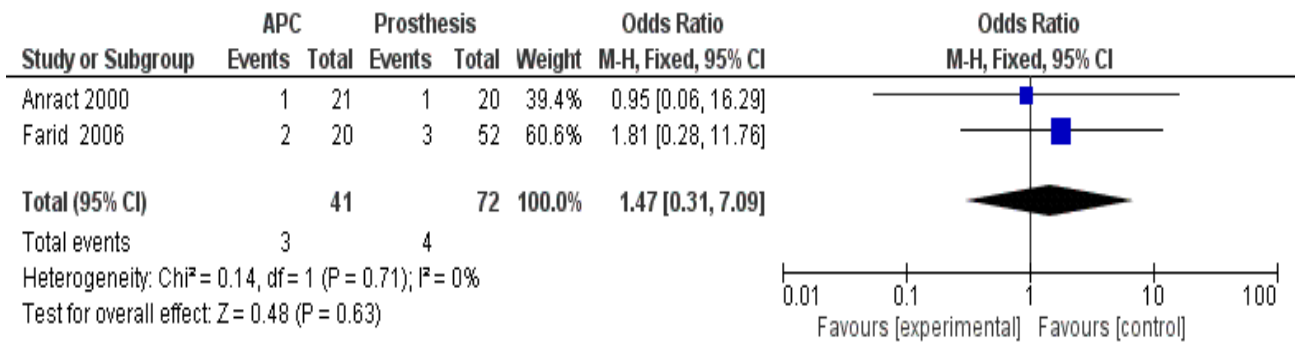


Рисунок 4.3 - Вихідні дані та форест-графік результатів метааналізу методом відношення шансів виникнення нестабільності кульшового суглобу (вивиху ендопротеза) у лікуванні пацієнтів методами модульного та алокомпозитного ендопротезування.

5 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРУЖНО- ДЕФОРМОВАННОГО СТАНУ У СИСТЕМІ «ІМПЛАНТАТ-КІСТКА» НА МОДЕЛІ АЛОКОМПОЗИТНОГО ЕНДОПРОТЕЗУ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

В результаті проведеного дослідження були отримані дані про напружено-деформований стан моделі стегнової кістки з пухлинним ендопротезом, на яких вивчали варіанти виконання резекції стегнової кістки поперечною остеотомією, та східцеподібною остеотомією, а також цементну та безцементну фіксацію ніжки ендопротеза.

На рис. 5.1 наведено картину розподілу напружень в моделі з поперечною остеотомією в період після ендопротезування 3 місяці з безцементним кріпленням ніжки.

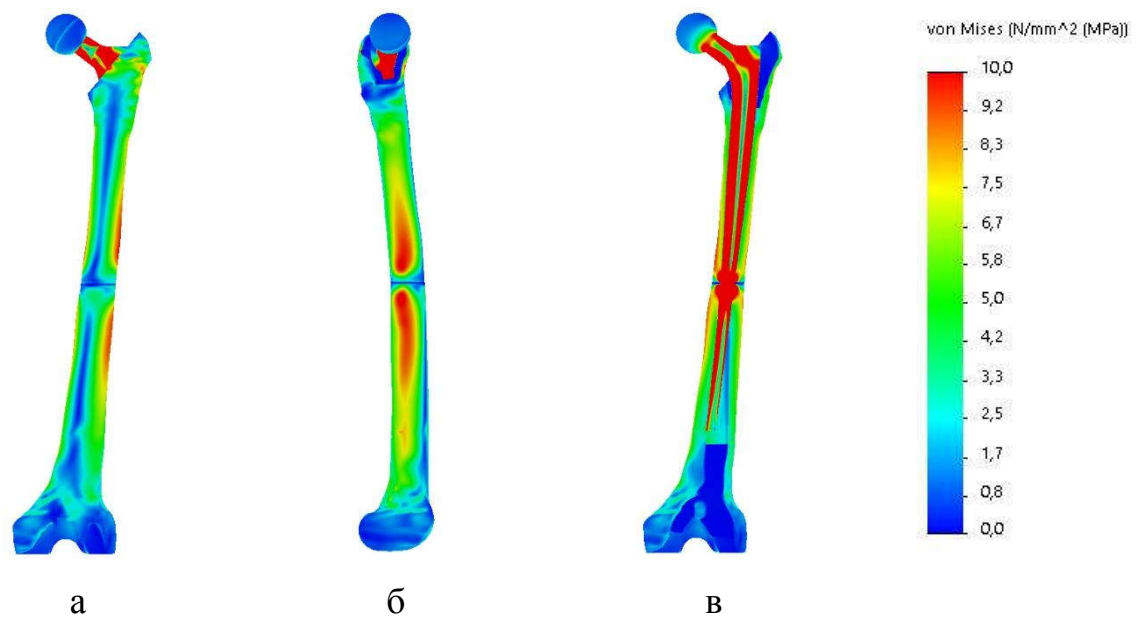


Рисунок 5.1 – Картина розподілу напружень в моделі з поперечною остеотомією через 3 міс. після ендопротезування з безцементним кріпленням ніжки.

Дослідження показали, що при виконанні поперечної остеотомії діяфізу стегнової кістки, та безцементному способі фіксації ніжки в кістково-

мозковому каналі максимальні за величиною напруження (92,3 МПа) виникають в ніжці ендопротезу в зоні остеотомії. В діафізарній частині стегнової кістки зона максимальних напружень розташовується по медіальному боку і набувають значень 10,5; 10,1 МПа в дистальній та проксимальній частинах відповідно. На латеральному боці рівень напружень трохи нижчий й становить 9,3; 9,9 МПа, відповідно.

Картина розподілу напружень в моделі із східцеподібною остеотомією в період після ендопротезування 3 місяці з безцементним кріпленням ніжки наведена на рис. 5.2.

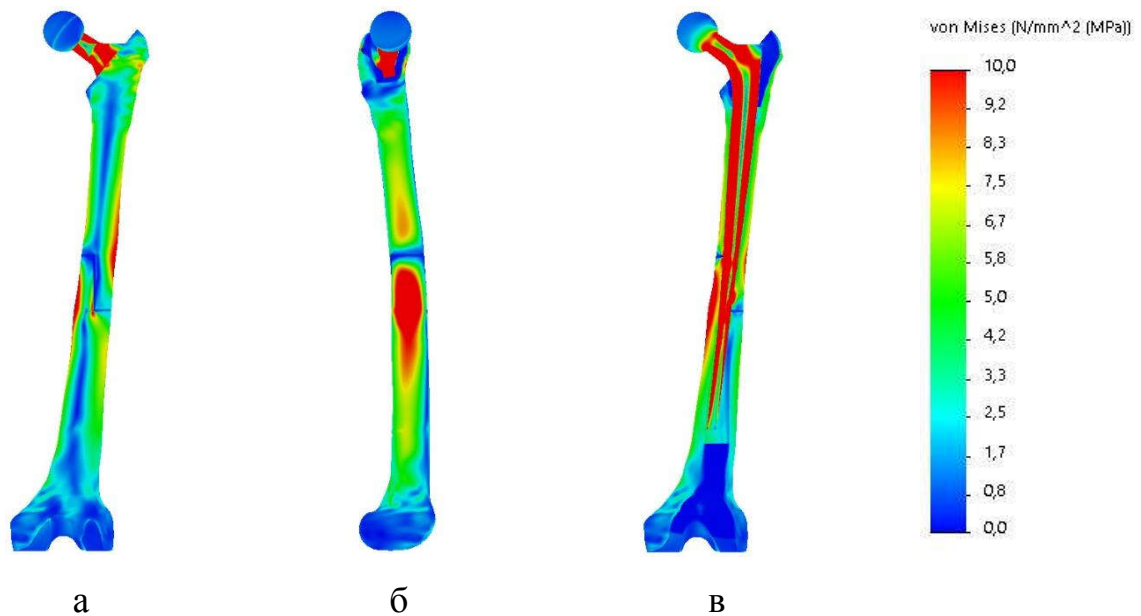


Рисунок 5.2 – Картина розподілу напружень в моделі із східцеподібною остеотомією через 3 міс. після ендопротезування з безцементним кріпленням ніжки.

Використання східцеподібною остеотомії стегнової кістки в сполученні із безцементною фіксацією ніжки ендопротезу в найближчий післяопераційний період (3 місяці) дозволяє знизити рівень напружень саме в зоні остеотомії до 59,1 МПа, в порівнянні з поперечною остеотомією. При цьому, величина напружень на дистальному кінці ніжки знижується до 4,2МПа. За це приходиться розраховуватись "мозаїчним" розподілом

напружень вище та нижче зони остеотомії. Так, максимальні за величиною напруження в кістковій тканині виникають по медіальній поверхні нижче зони остеотомії (15,8 МПа) та по латеральній поверхні стегнової кістки (12,0 МПа) вище зони остеотомії. З протилежних боків спостерігається зворотна картина, Напруження вище зони остеотомії більші, ніж в дистальній частині, 8,4; 7,7 МПа, відповідно.

Дані про величини напружень в контрольних точках моделей з безцементним кріпленням ніжки в найближчій період після ендопротезування зведено до табл. 5.1.

Таблиця 5.1 - Величин напружень в моделях з безцементним кріпленням ніжки через 3 міс. після ендопротезування.

Контрольні точки				Напруження, МПа	
№ п/п	локація	зона	бік	пряма	східчаста
1	зовнішня поверхня	проксимальна	медіальний	10,1	8,4
2			латеральний	9,9	12,0
3	стегнової кістки	дистальна	медіальний	10,5	15,8
4			латеральний	9,3	7,7
5	ніжка ендопротезу	проксимальна		19,6	20,6
6		дистальна		16,7	4,2
7		зона резекції		92,3	59,1

Більш наочно порівняти величини напружень в контрольних точках моделей з безцементним кріпленням ніжки в найближчій період після ендопротезування можна за допомогою діаграми, яка наведена на рис. 5.3.

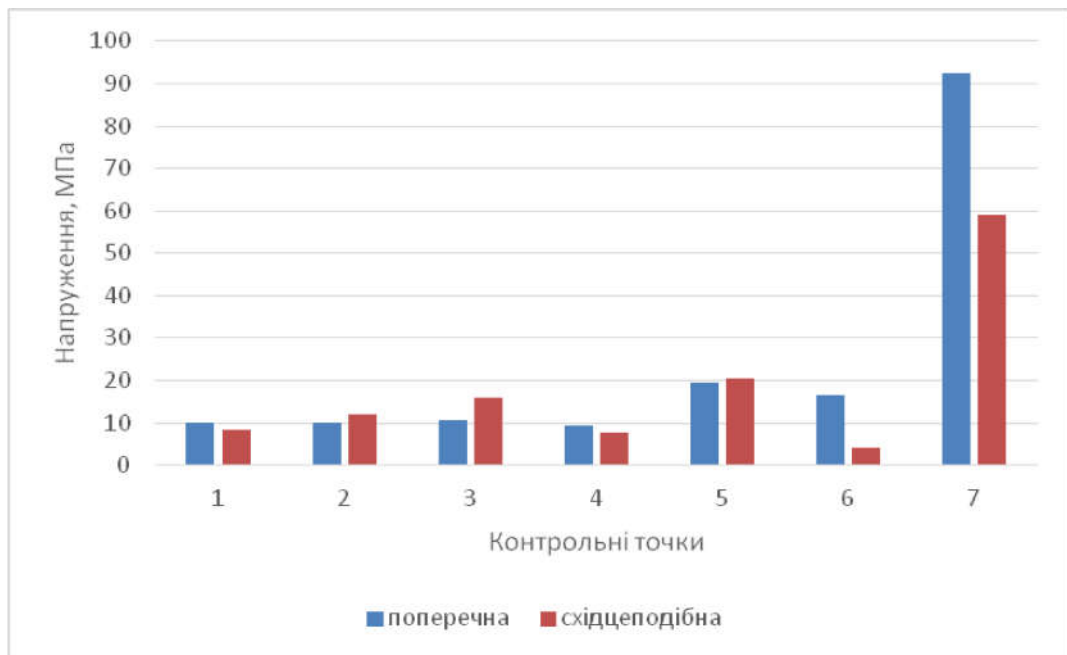


Рисунок 5.3 – Діаграма величин напружень в моделях з безцементним кріпленням ніжки через 3 міс. після ендопротезування.

Як бачимо, виконання східцеподібної остеотомії дозволяє знизити рівень напружень на ніжці ендопротезу саме в зоні остеотомії, практично, вдвічі. В інших контрольних точках моделей різниця в величинах напружень незначна.

На рис. 5.4 наведена картина розподілу напружень в моделі з поперечною остеотомією у період 6 місяців після ендопротезування з безцементним кріпленням ніжки.

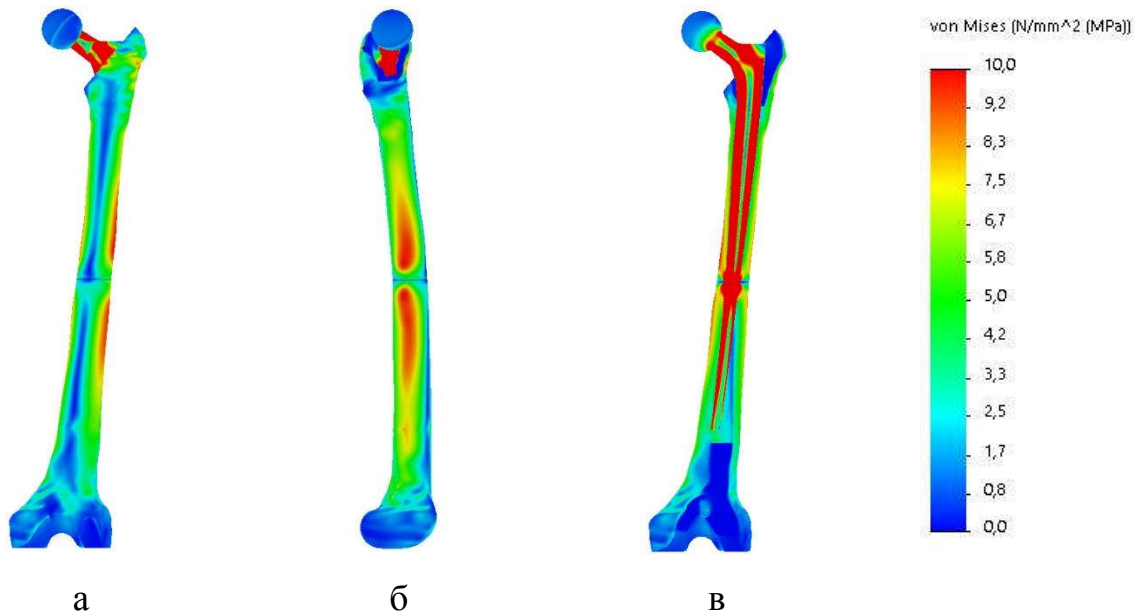


Рисунок 5.4 – Картина розподілу напружень в моделі з поперечною остеотомією через 6 міс. після ендопротезування з безцементним кріпленням ніжки.

В процесі набуття міцності кісткового регенерату після використання поперечної остеотомії в сполученні з безцементною фіксацією ніжки спостерігається зниження рівня величин максимальних напружень во всіх контрольних точках моделі. Отже, характер розподілу напружень зберігається незмінним. Так, на досить високому рівні 75,6 МПа визначається максимальна величина напружень на ніжці ендопротезі, саме, в зоні остеотомії. Доцільно відмітити вирівнювання величин напружень в діафізарній частині стегнової кістки де вони визначаються в межах від 9,5МПа до 10,0 МПа.

Картину розподілу напружень в моделі із східцеподібною остеотомією у період 6 місяців після ендопротезування з безцементним кріпленням ніжки можна спостерігати на рис. 5.5.

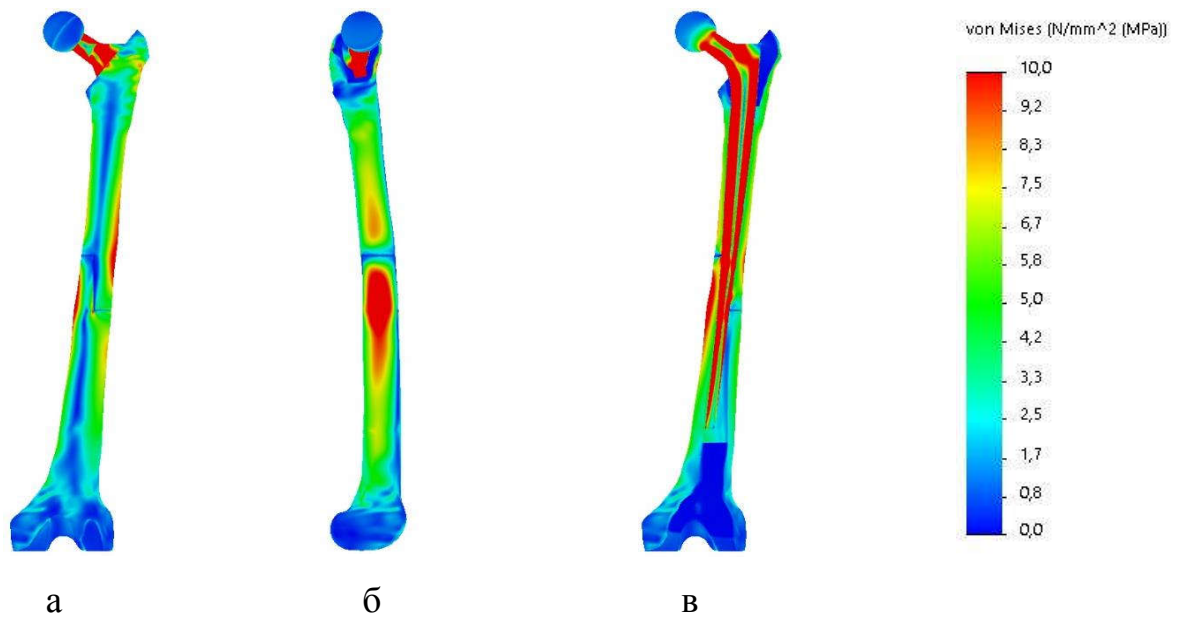


Рисунок 5.5 – Картина розподілу напружень в моделі із східцеподібною остеотомією через 6 міс. після ендопротезування з безцементним кріпленням ніжки.

Аналогічна картина спостерігається й при використанні східцеподібною остеотомії при безцементному кріпленні ніжки ендопротезу. Набуття міцності кісткового регенерату веде до зниження величин максимальних напружень в контрольних точках моделі. Отже вирівнювання величин напружень в діяфізі стегнової кістки відбувається більш повільніше, ніж при виконанні поперечної остеотомії. Діапазон напружень в діяфізарній частині стегнової кістки визначається більш широким, від 7,9МПа до 13,8 МПа.

Дані про величини напружень в контрольних точках моделей з безцементним кріпленням ніжки у період 6 місяців після ендопротезування наведені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2 - Величин напружень в моделях з безцементним кріпленням ніжки через 6 міс. після ендопротезування.

Контрольні точки				Напруження, МПа	
№ п/п	локація	зона	бік	пряма	східчаста
1	зовнішня поверхня	проксимальна	медіальний	9,8	8,4
2			латеральний	10,0	11,8
3	стегнової кістки	дистальна	медіальний	9,8	13,8
4			латеральний	9,5	7,9
5	ніжка ендопротезу	проксимальна		19,3	20,0
6		дистальна		15,2	4,3
7		зона резекції		75,6	55,7

Детальніше порівняти величини напружень в контрольних точках моделей з безцементним кріпленням ніжки у період 6 місяців після ендопротезування дозволяє діаграма, яка наведена на рис. 5.6.

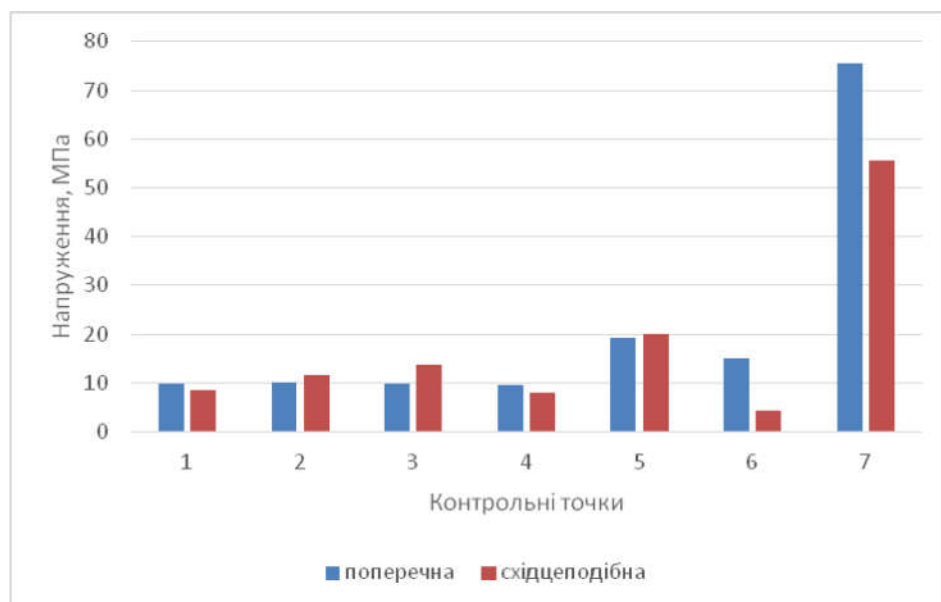


Рисунок 5.6 – Діаграма величин напружень в моделях з безцементним кріпленням ніжки через 6 міс. після ендопротезування.

Як бачимо, набуття міцності кісткового регенерату приводить до вирівнювання величин напружень, як між контрольними точками кожної з моделей, так і між моделями з різними видами остеотомії стегнової кістки. Отже, різниця у величинах напружень на ніжках ендопротезів, саме, в зонах остеотомій та на їх дистальних кінцях залишається досить значною на користь моделі із східцеподібною остеотомією.

Розглянути напружено-деформований стан моделі з поперечною остеотомією в поєднанні з цементним кріпленням ніжки в період 3 місяці після ендопротезування можна на рис. 5.7.

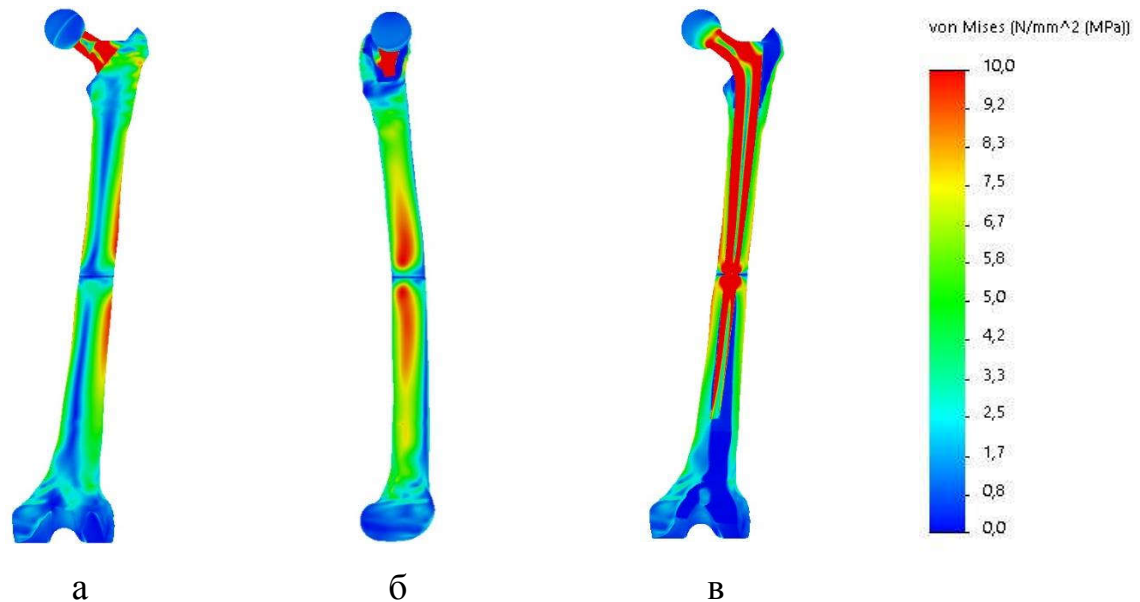


Рисунок 5.7 – Картина розподілу напружень в моделі з поперечною остеотомією через 3 міс. після ендопротезування з цементним кріпленням ніжки.

Використання цементу для фіксації ніжки ендопротезу в поєднанні з поперечною остеотомією стегнової кістки в післяопераційний період 3 місяці не веде до принципових змін в напружено-деформованому стані моделі. Максимальна величина напружень (77,1 МПа) визначається на ніжці ендопротезу в зоні остеотомії. Слід звернути увагу на зниження величин напружень на дистальному та проксимальному кінцях ніжки ендопротезу, в

порівнянні з її безцементним варіантом кріплення, до 8,5МПа; 14,8 МПа, відповідно. Також можна відмітити досить рівномірний розподіл напружень в діяфізі стегнової кістки, де їх максимальні значення визначаються в діапазоні від 9,9МПа до 10,5 МПа.

На рис. 5.8 наведено картину напружено-деформованого стану моделі із східцеподібною остеотомією та цементним кріпленням ніжки в період 3 місяці після ендопротезування.

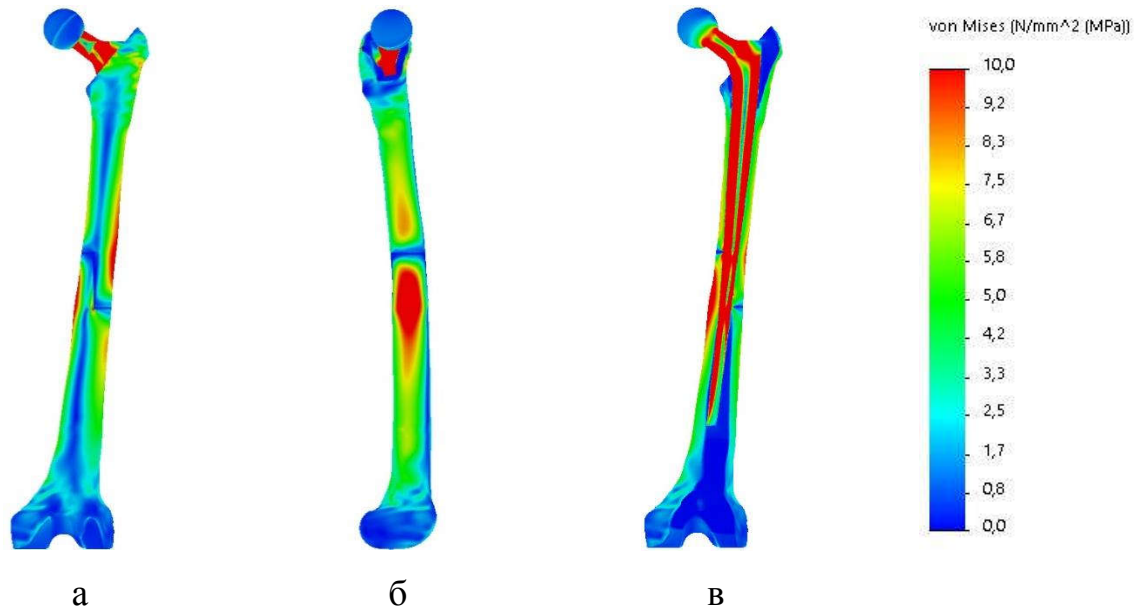


Рисунок 5.8 – Картина розподілу напружень в моделі із східчастою остеотомією через 3 міс. після ендопротезування з цементним кріпленням ніжки.

При використанні східцеподібною остеотомії наявність цементного прошарку між нішкою ендопротезу та стінкою кістково-мозкового каналу дозволяє знизити рівень напружень на ніжці ендопротезу в зоні остеотомії до позначки 31,5 МПа. В інших контрольних точках моделі також спостерігається зниження рівня напружень, але не такі помітні.

Дані про значення максимальних величин напружень в контрольних точках моделей з цементним кріпленням ніжки в період 3 місяці після ендопротезування зведені до табл. 5.3.

Таблиця 5.3 - Величин напружень в моделях з цементним кріпленням ніжки через 3 міс. після ендопротезування.

Контрольні точки				Напруження, МПа	
№ п/п	локація	зона	бік	пряма	східчаста
1	зовнішня поверхня	проксимальна	медіальний	9,9	8,4
2			латеральний	10,0	12,0
3	стегнової кістки	дистальна	медіальний	9,9	13,7
4			латеральний	10,5	8,2
5	ніжка ендопротезу	проксимальна		14,8	16,6
6		дистальна		8,5	2,6
7		зона резекції		77,1	31,5

Більш детально порівняти величини напружень в контрольних точках моделей з цементним кріпленням ніжки в період 3 місяці після ендопротезування дозволяє діаграма, яка наведена на рис. 5.9.

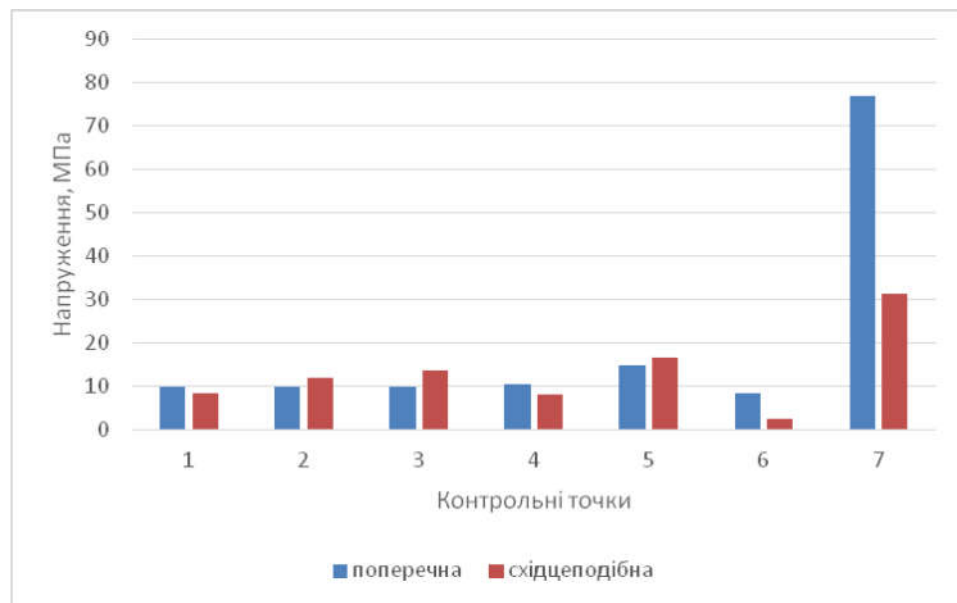


Рисунок 5.9 – Діаграма величин напружень в моделях з цементним кріпленням ніжки через 3 міс. після ендопротезування.

Як бачимо, наявність цементного прошарку між ніжною ендопротезу на стінкою кістково-мозкового каналу не веде до принципових змін напружено-деформованого стану моделей в порівнянні з безцементним варіантом, але звертає на себе увагу велика різниця величин напружень в зоні остеотомії, більше ніж вдвічі.

Розглянемо картину напружено-деформованого стану моделі з поперечною остеотомією та цементним кріпленням ніжки у період 6 місяців після ендопротезування, яка наведена на рис. 5.10.

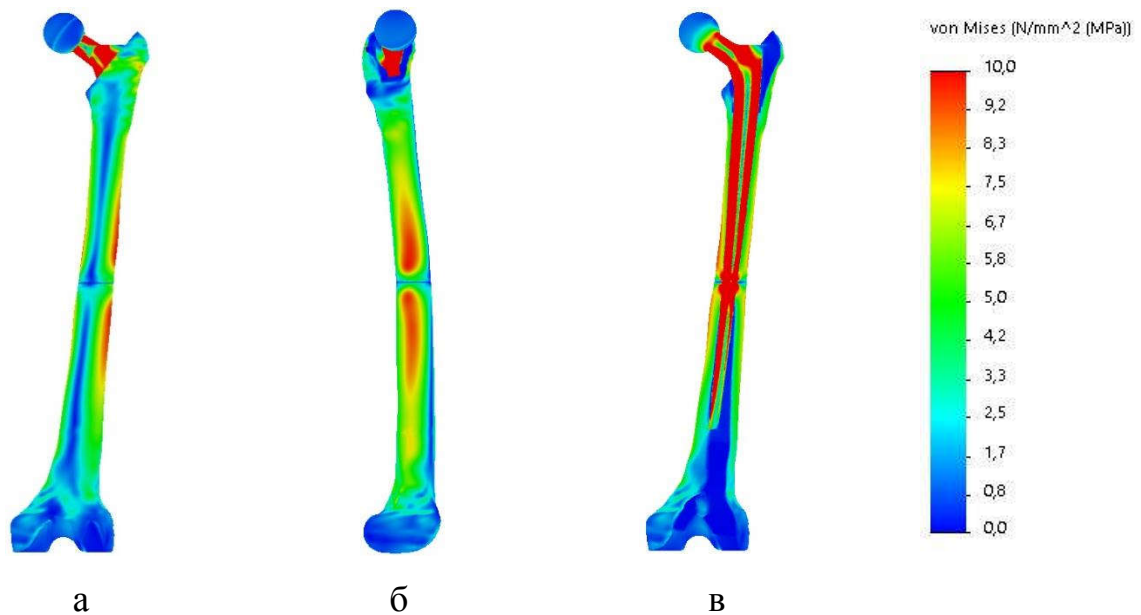


Рисунок 5.10 – Картина розподілу напружень в моделі з поперечною остеотомією через 6 міс. після ендопротезування з цементним кріпленням ніжки.

Як і в моделі з безцементною фіксацією ніжки ендопротезу, підвищення міцності кісткового регенерату в зоні остеотомії при цементному кріпленні ніжки в поєднанні з поперечною остеотомією стегнової кістки дозволяє знизити рівень величин напружень во всіх контрольних точках моделі. Отже на характері розподілу напружень в моделі ці зміни не мають принципового впливу.

Розподіл напружень в моделі із східцеподібною остеотомією стегнової кістки та цементним кріпленням ніжки ендопротезу у період 6 місяців після ендопротезування можна спостерігати на рис. 5.11.

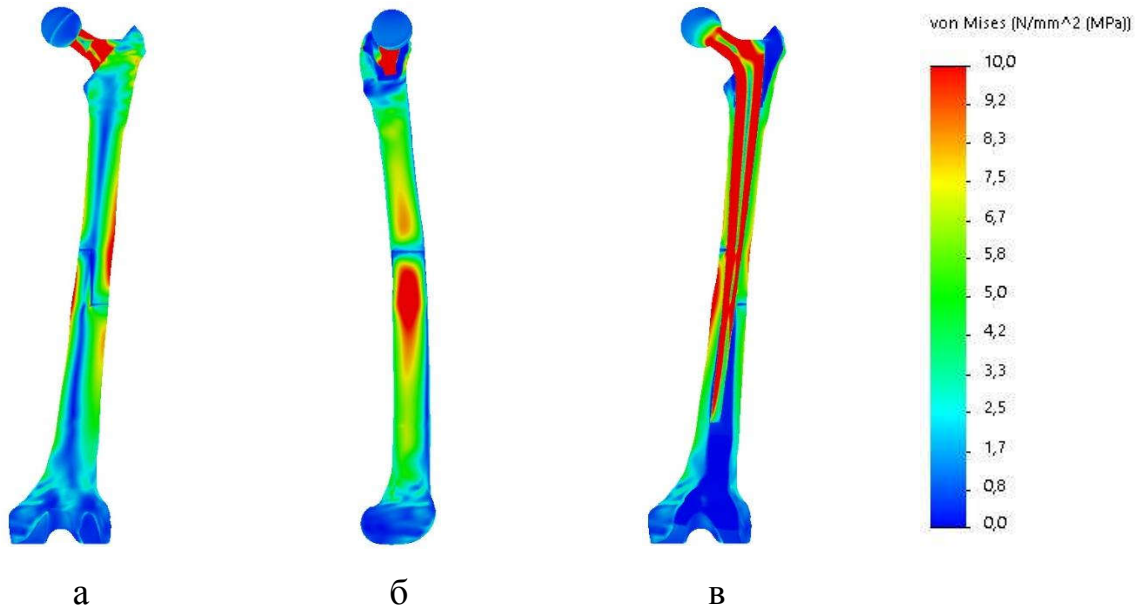


Рисунок 5.11 – Картина розподілу напружень в моделі із східцеподібною остеотомією через 6 міс. після ендопротезування з цементним кріпленням ніжки.

В моделі із східцеподібною остеотомією стегнової кістки та цементним кріпленням ніжки ендопротеза підвищення міцності кісткового регенерату приводить до невеликого зменшення величин напружень во всіх контрольних точках моделей, без принципових змін в характері розподілу цих напружень.

Дані про значення величин напружень в контрольних точках моделей з цементним кріпленням ніжки ендопротеза у періоді 6 місяців після ендопротезування наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4 - Величин напружень в моделях з цементним кріпленням ніжки через 6 міс. після ендопротезування.

Контрольні точки				Напруження, МПа	
№ п/п	локація	зона	бік	пряма	східчаста
1	зовнішня поверхня	проксимальна	медіальний	9,8	8,5
2			латеральний	10,1	11,9
3	стегнової кістки	дистальна	медіальний	9,5	12,7
4			латеральний	9,7	8,2
5	ніжка ендопротезу	проксимальна		14,5	16,1
6		дистальна		8,0	2,4
7		зона резекції		53,6	30,0

Для наочного порівняння величин напружень в контрольних точках моделей з цементним кріпленням ніжки ендопротеза у періоді 6 місяців після ендопротезування побудована діаграма, яка наведена на рис. 5.12.

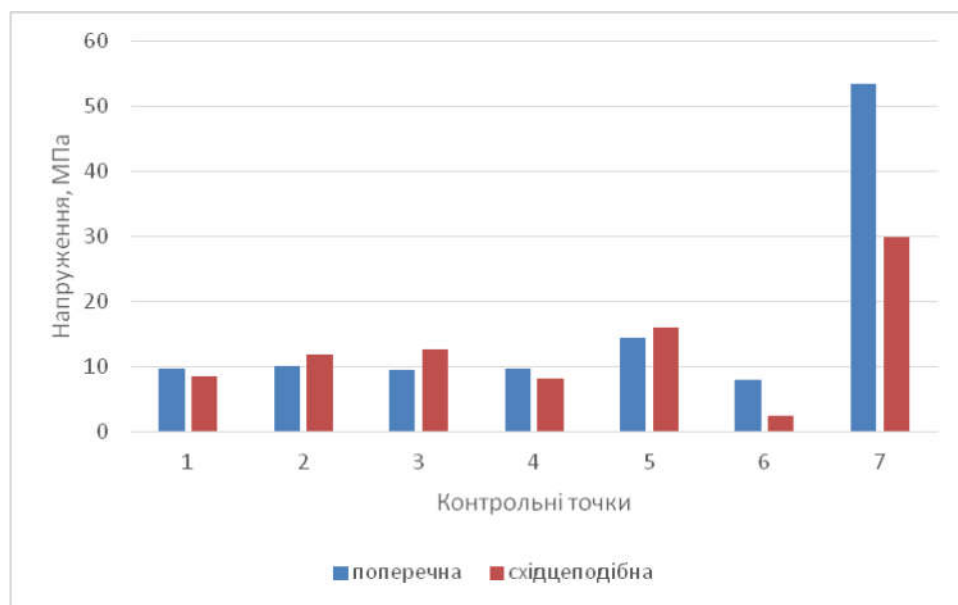


Рисунок 5.12 – Діаграма величин напружень в моделях з цементним кріпленням ніжки через 6 міс. після ендопротезування.

Результати проведеного дослідження дозволяють стверджувати про те, що виконання остеотомії стегнової кістки у вигляді сходинок дозволяють значно знизити рівень напружень саме в зоні остеотомії, що має особливе значення в найближчому післяопераційному періоді (3 місяці) після ендопротезування поки міцність кісткового регенерату по лінії остеотомії не набуває достатнього рівня.

Проведене дослідження показало, що східцеподібна остеотомія стегнової кістки дозволяє вдвічі знизити рівень механічних напружень в зоні остеотомії. Це відбувається завдяки тому, що виконання розтину у вигляді сходинок дозволяє кістковим фрагментам надавати спротив зсувним переміщенням. Це пояснює й виникнення асиметричних пікових напружень вище та нижче зони остеотомії.

Використання кісткового цементу для фіксації ніжки ендопротезу дозволяє значно знизити рівень напружень навколо ніжки ендопротезу при обох варіантах виконання остеотомії стегнової кістки. Це відбувається за рахунок того, що кістковий цемент, маючи модуль пружності за проміжною величиною між титаном та кістковою тканиною, утворює між ними прошарок, який виконує демпферну функцію, чим згладжує різницю величин деформації металу та кісткової тканини, тим самим знижуючи рівень напружень в них. Саме тому, значне зменшення величини напружень в моделях з цементною фіксацією ніжки спостерігається тільки в кістково-мозковому каналі та ніжці ендопротезу.

6 РЕЗУЛЬТАТИ БІОМЕХАНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЯКОСТІ ФІКСАЦІЇ АЛОІМПЛАНТАТІВ ТА КІСТКИ-РЕЦИПІЄНТА З ВИКОРИСТАННЯМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ

Експериментальні дані були оброблені статистично. В таблиці 6.1 наведено результати обробки даних.

Таблиця 6.1 – Дані експериментальних досліджень міцності стегнових кісток щурів з різними видами остеотомії у терміни 3 та 6 місяців після оперативного втручання

Термін спостереження	N	Міцність у разі поперечної остеотомії (Н)		У разі східцеподібної остеотомії (Н)	
		Оперована	Інтактна	Оперована	Інтактна
3 місяці	7	62,9±27,5	102,9±35,0	82,9±47,9	104,3±54,4
		30,0÷110,0	60,0÷140,0	40,0÷160,0	40,0÷180,0
6 місяців	7	138,6±38,5	147,1±43,1	182,9±15,0	165,7±16,2
		90,0÷190,0	80,0÷200,0	160,0÷200,0	140,0÷190,0

За отриманими статистичними даними результатів експерименту можна бачити, що міцність кісток з проведеною поперечною остеотомією нижче, ніж кісток зі східцеподібною остеотомією як на 3, так і на 6 місяці після операції. При цьому інтактні кістки близькі за міцністю між собою.

Результати порівняльного аналізу міцності кісток з різними видами остеотомії через 3 місяці після операції наведені у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2 – Результати порівняльного аналізу міцності кісток шурів через 3 місяці після операції

Остеотомія (3 міс)		Міцність кінцівки (Н)		Статистична значущість різниці між кінцівками	
		Оперована	Інтактна	M±SE	t, p
Поперечна		62,9±27,5	102,9±35,0	-40,0±15,0	t=-2,674; p=0,037
Східцеподібна		82,9±47,9	104,3±54,4	-21,4±21,5	t=-0,995; p=0,358
Статистична значущість різниці між видами остеотомії	M±SE t, p	-20,0±20,9 t=-0,959; p=0,357	1,0±-1,4 t=-0,058 p=0,954		

Проведений аналіз показав, що на термін 3 міс після операції міцність кісток із східцеподібною остеотомією (82,9±47,9) Н була більшою, ніж з поперечною (62,9±27,5) Н в середньому на (-20,0±20,9) Н, хоча статистично не значущою (t=-0,959; p=0,357). Різниці інтактних кісток не виявлено (рис. 6.1).

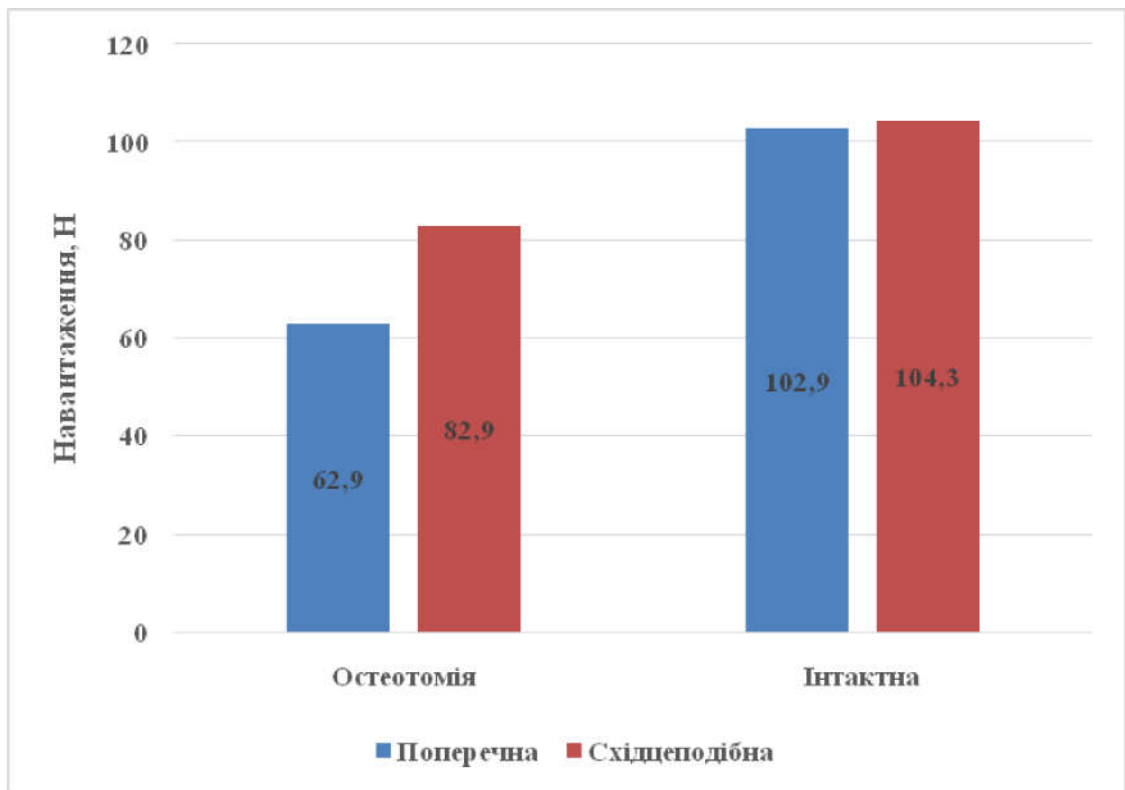


Рисунок 6.1 – Міцність кісток експериментальних тварин на 3 місяць спостереження.

При прямій остеотомії на 3 міс спостереження міцність оперованих кісток була статистично значущо ($t=-2,674$; $p=0,037$) меншою, ніж інтактних в середньому на $(-40,0 \pm 15,0)$ Н, при цьому різниця у міцності кісток у тварин зі східцеподібною остеотомією та інтактних була вдвічі меншою $(-21,4 \pm 21,5)$ Н і статистично не значущою ($t=-0,995$; $p=0,358$).

На діаграмі наочно показано відсутність у міцності інтактних кісток і різниця у міцності оперованих.

На 6 міс після операції були виявлені наступні особливості (табл. 6.3)

Таблиця 6.3 – Результати порівняльного аналізу міцності кісток шурів через 6 місяців після операції

Остеотомія (6 міс)		Міцність кінцівки (Н)		Статистична значущість різниці між кінцівками
		Оперована	Інтактна	M±SD t, p
Поперечна		138,6±38,5	147,1±43,1	-8,6±6,7 t=-1,279; p=0,248
Східцеподібна		182,9±15,0	165,7±16,2	17,1±2,9 t=6,000; p=0,001
Статистична значущість різниці між видами остеотомії	M±SE t, p	-44,3±15,6 t=-2,838; p=0,023	-18,6±17,4 t=-1,067; p=0,307	

На 6 місяць після операції міцність кісток із східцеподібною остеотомією (182,9±15,0) Н виявилися статистично значущо (t=-2,838; p=0,023) більшою, ніж кісток з поперечною остеотомією – (138,6±38,5) Н, середня різниця становила (44,3±15,6) Н. При цьому інтактних кісток статистично не відрізнялась (t=-1,067; p=0,307), хоча у щурів, яким виконували східцеподібну остеотомію міцність інтактних кісток була вище (165,7±16,2) Н, ніж у тварин, яким виконували поперечну остеотомію (147,1±43,1) Н, в середньому на (-18,6±17,4) Н (рис. 6.2).

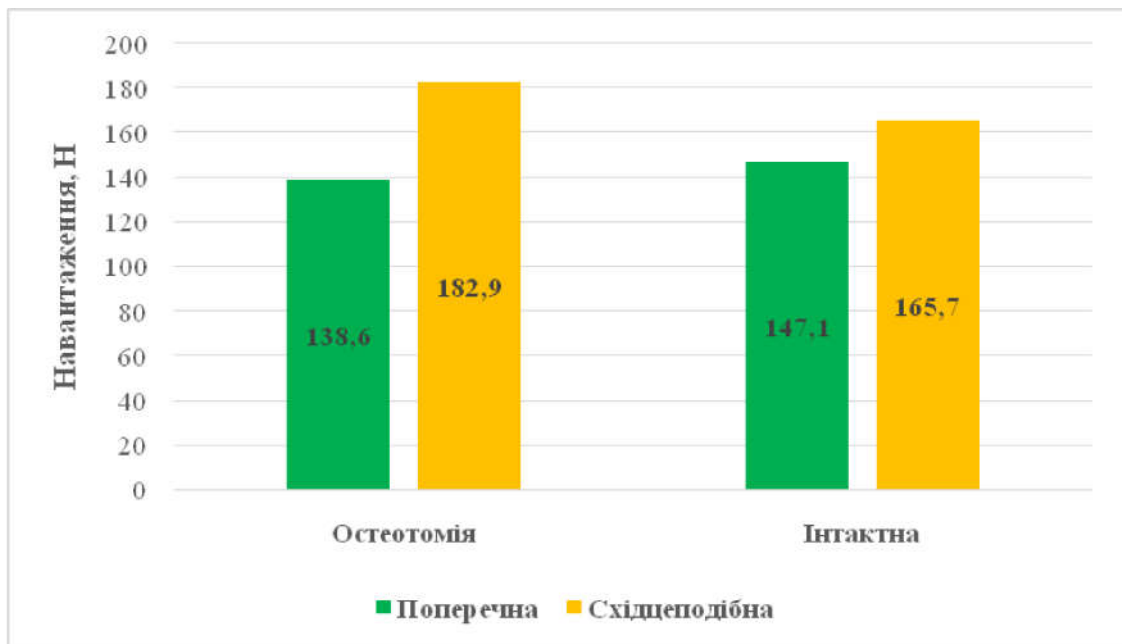


Рисунок 6.2 – Міцність кісток експериментальних тварин на 6 місяць спостереження.

Відзначимо, що на 6 міс після операції у щурів з поперечною остеотомією міцність оперованої кінцівки наблизилась до міцності інтактної ($t=-1,279$; $p=0,248$), у той же час, у щурів кістка із східцеподібною остеотомією стала статистично значущо ($t=6,000$; $p=0,001$) міцнішою інтактної, що обумовлено додатковим армуванням кістки металевим стержнем.

На діаграмі показано значне збільшення міцності кісток у тварин з східчастою остеотомією та помітне збільшення міцності інтактних.

Було проведено аналіз розвитку наростання міцності з'єднання кісток щурів у процесі спостереження. Для цього використовували алгоритм загальної лінійної моделі (ЗЛМ) для повторних вимірювань.

На рис. 6.3 показано зміна міцності кісток щурів при поперечній та східцеподібній остеотомій та інтактних кісток через 3 та 6 місяців після операції.

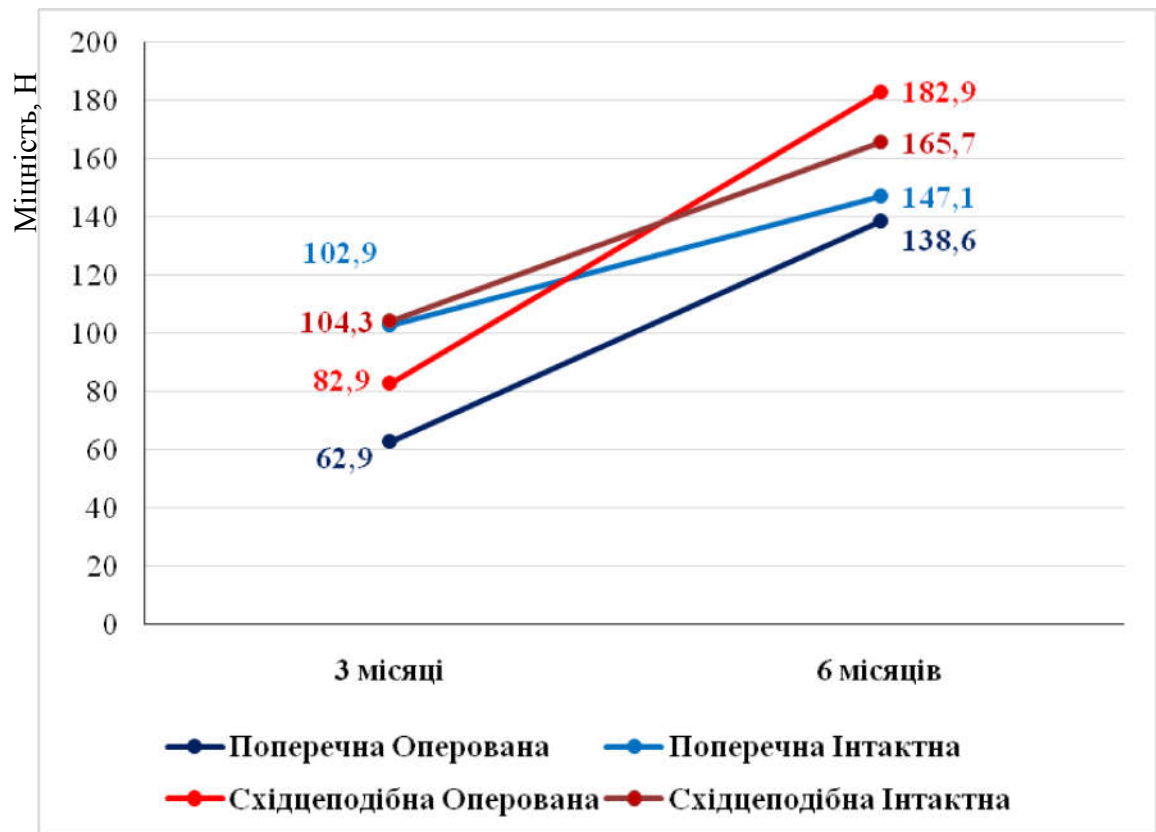


Рисунок 6.3 – Діаграма динаміки наростання міцності кісток у експериментальних тварин.

За графічними даними (рис. 6.3) можна бачити, що міцність інтактних кісток у продовж спостереження нарощується у тварин однаково.

На 3 місяць після операції міцність оперованих кісток менше, ніж міцність інтактних, але на 6 місяць після операції кістки із східцеподібною остеотомією міцніше інтактних.

Було проаналізовано, чи є статистичні відмінності у наростанні міцності кісток з часом при різних видах остеотомії (табл. 6.4)

Таблиця 6.4 – Результати аналізу ЗЛМ (Слід Піллая)

Ефект	Критерій F	Статистична значущість критерію
Час	37,593	0,001
Час× вид остеотомії	0,815	0,385

Відповідно, за даними статистичного аналізу міцність кісток зростає з часом ($F=37.593$; $p=0.001$), але сама динаміка наростання міцності кісток (і оперованих й інтактних) статистично значущо близька ($F=0,815$; $p=0.385$).

Результати проведеного експериментального дослідження препаратів стегнових кісток щурів через 3 місяця після ендопротезування можна пояснити за допомогою схеми, яка наведена на рис. 6.4.

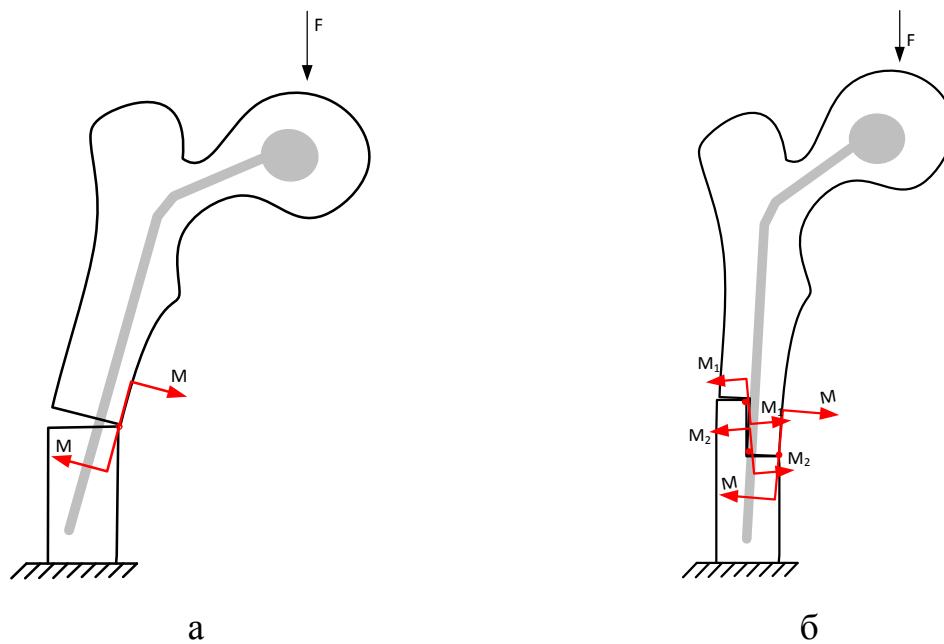


Рисунок 6.4 – Схема сил та моментів, що виникають в препаратах стегнових кісток щурів при експериментальному навантаженні:

а – поперечна остеотомія;

б – східцеподібна остеотомія.

В силу анатомічної будови стегнової кістки, вертикальне її навантаження має не тільки стискаючу складову, но і згинаючу. Стискаюча сила F створює згинаючий момент M відносно медіального краю лінії резекції стегнової кістки. Як показано на рис. 6.4 а, при поперечній остеотомії опір згинаючому моменту оказує тільки ніжка ендопротезу. При виконанні остеотомії у вигляді сходинок (рис. 6.4 б) створюється упор, при якому в кутах зламу, при навантаженні, утворюються моменти реакції M_1 та

M_2 , спрямовані в протилежному напрямку ніж згинаючий момент M . Ці три моменти до руйнування зразка знаходяться у рівновазі:

$$M - M_1 - M_2 = 0 \quad (1)$$

Цим фактом пояснюється менша міцність зразків з поперечною остеотомією в порівнянні зі східцеподібною в найближчий період після ендопротезування.

У віддаленому періоді, коли кістковий регенерат набуває міцності, ситуація декілька змінюється (рис. 6.5).

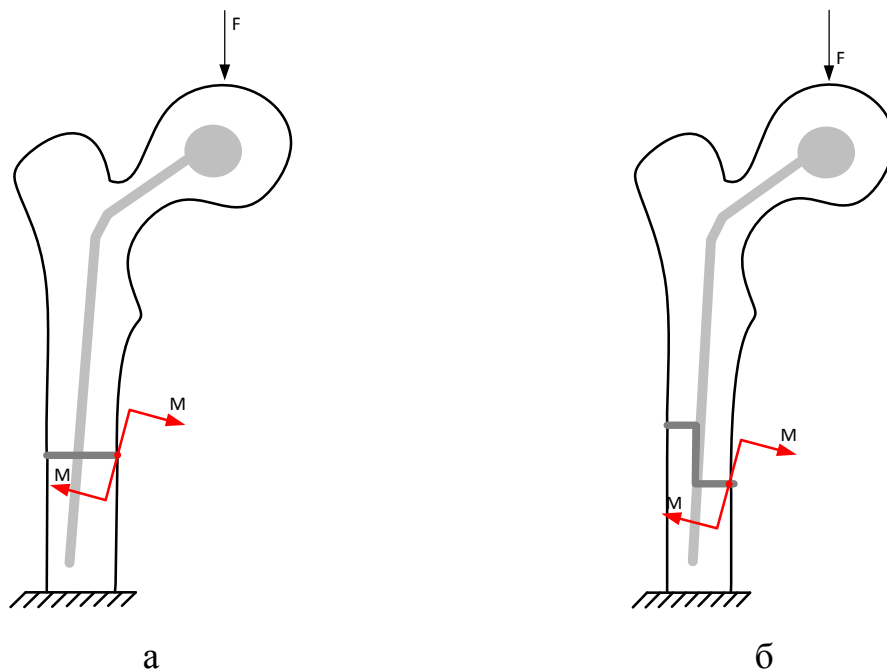


Рисунок 6.5 – Схема сил та моментів, що виникають в препаратів стегнових кісток щурів при е навантаженні у віддаленому періоді:

а – поперечна остеотомія;

б – східцеподібна остеотомія.

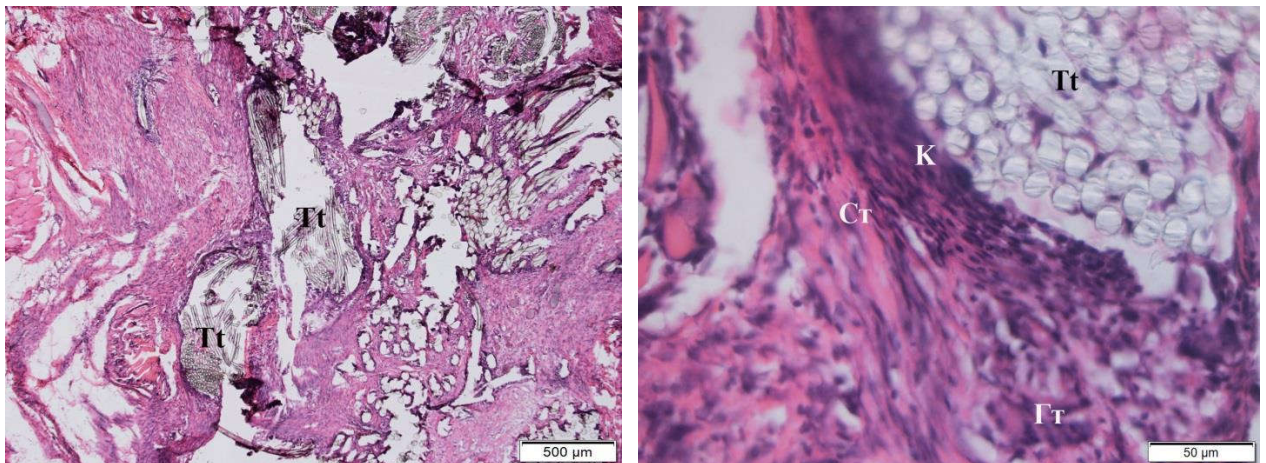
У віддаленому періоді кістковий регенерат набуває міцності та наближується до механічних властивостей кісткової тканини. Тому відмінності між препаратами з поперечною та східцеподібною остеотоміями не має статистично значущої різниці. Невелика перевага в міцності над контрольними препаратами контрлатеральних кісток обумовлена армуючою дією ніжки ендопротеза.

7 РЕЗУЛЬТАТИ МОРФОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЯКОСТІ РЕФІКСАЦІЇ РОЗГИНАЛЬНОГО АПАРАТУ КОЛІННОГО СУГЛОБУ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ

7.1 Особливості регенерації зв'язки наколінка за умов фіксації до мікропористого поліетилентерефталату

15 діб після операції

Під час гістологічного дослідження матеріал attachment tube чітко виявляли (у вигляді трубочок, зрізаних поздовжньо та поперечно) серед пухкої сполучної та грануляційної тканин, які сформувалися в ділянці травматичного ушкодження зв'язки наколінка (рис. 7.1, а). У них виявлено значну щільність кровоносних капілярів і клітин, переважно фібробластичного диферону. Клітини характеризувалися наявністю великих гіперхромних ядер з ядерцями й розвиненою цитоплазмою, в інших невеликі ядра були оточені вузькою смужкою цитоплазми. Клітини також відрізнялися формою та розмірами, що відображує неоднаковий ступінь їхньої функціональної зрілості. Пучки колагенових волокон різної товщини, між якими містилися клітини, були спрямовані під різними кутами.



А

Б

Рисунок 7.1 — Мікрофото. Ділянка травматичного ушкодження зв'язки наколінка: а) матеріал attachment tube (Tt) серед тканин регенерату; б) сполучна (Ст) та грануляційна (Гт) тканини, сполучнотканинна капсула на поверхні матеріалу. 15-та доба після операції. Гематоксилін та еозин.

На ділянках, де трубочки імплантаційного матеріалу тісно прилягали одна до одної, між ними проникали поодинокі клітини (фібробласти, макрофаги). Навколо матеріалу подекуди виявлено утворення сполучнотканинної капсули з високою щільністю фібробластів, довга вісь яких була розташована вздовж його поверхні (рис. 7.1, б).

Коли між трубочками матеріалу attachment tube не було тісного контакту, між ними відмічено формування пухкої сполучної тканини зі значною кількістю кровоносних капілярів (рис. 7.2).

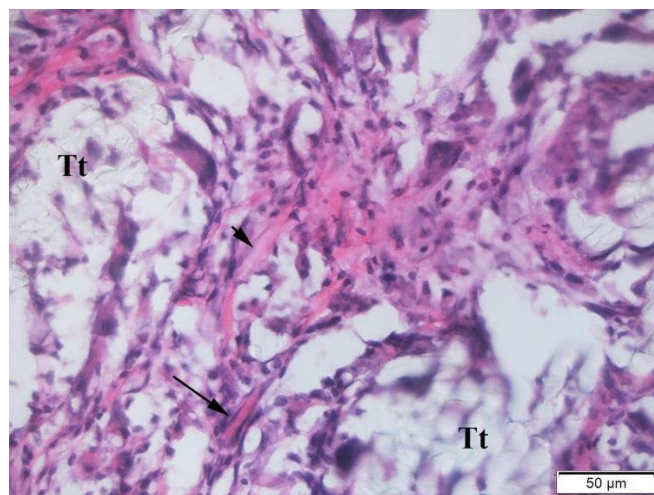


Рисунок 7.2 — Мікрофото. Ділянка травматичного ушкодження зв'язки наколінка: формування між трубочками матеріалу attachment tube (Tt) пухкої сполучної тканини зі значною кількістю кровоносних капілярів (стрілка). 15-та доба після операції. Гематоксилін та еозин.

Запальної реакції не визначено в жодній тварини.

У результаті визначення типів колагену після реакції з пікросиріусом червоним в поляризованому світлі в ділянці регенерату зв'язки наколінка, у новоутворених грануляційній і пухкій сполучній тканинах, виявлено значні території з зеленим світ тінням, що свідчить про наявність тонких колагенових волокон і колагену III типу. Волокна колагену III типу утворювали структуру, подібну мережеву, й розташовувалися між товстіших волокон колагену I типу, території яких були значно меншими (рис. 7.3).

Колаген I типу є найбільш поширеною молекулою в

екстрацелюлярному матриксі сухожилля. На його частку припадає близько 60 % сухої маси цієї тканини та майже 95 % від загальної кількості колагенів усіх типів [99]. Другим за поширеністю в матриксі сухожилля є колаген III типу [98]. Саме він є першим з усіх типів колагену, які синтезуються в значному обсязі під час загоєння сухожилля [99].

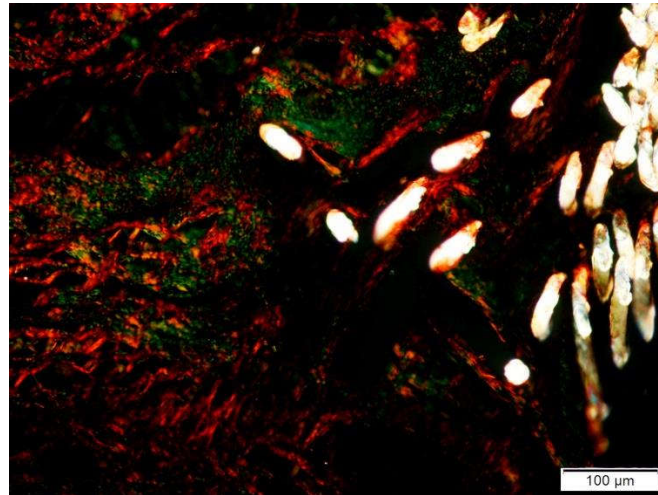


Рисунок 7.3 — Мікрофото. Ділянка травматичного ушкодження зв'язки наколінка щура на межі з матеріалом attachment tube. Пухка сполучна тканина. Пучки колагенових волокон I типу (червоне світіння) утворюють комірчасту структуру, III типу (зелене світіння) мають вигляд мережива. 15-та доба після операції. Пікросиріус червоний. Поляризоване світло.

Описана гістологічна картина відображує перебіг регенерації сухожилля на стадії реорганізації грануляційної тканини і утворення сполучної з високою функціональною активністю фібробластів, спрямованою на біосинтез колагену. У спеціальній літературі цю стадію вважають другою (після стадії запалення), коли проліферація клітин поєднується із синтезом фібробластами надлишкової кількості компонентів екстрацелюлярного матриксу — протеоглікани та, переважно, колаген III типу, які розташовуються хаотично. Особливістю цього періоду є велике поглинання води [98, 100]

1 міс. після операції

На гістологічних препаратах чітко визначали матеріал attachment tube у вигляді волокон, зрізаних під різними кутами. Безпосередньо на поверхні матеріалу та між його волокнами утворювалася сполучна тканина різного ступеня зрілості. У зв'язці наколінка поблизу з матеріалом виявлено осередки пухкої сполучної тканини, які не перевищували 10 % від її загальної площі. Пучки колагенових волокон на решті території зв'язки були спрямовані паралельно та переважно щільно контактували одне з одним, але між деякими з них відмічено формування тріщин, біля яких щільність клітин була підвищеною (рис. 7.4).

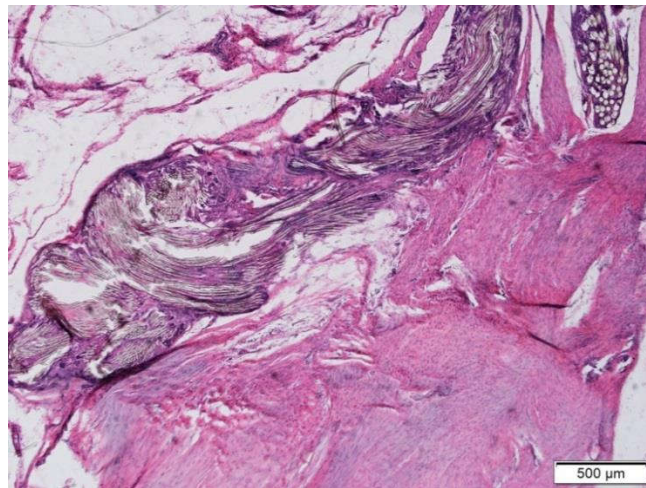
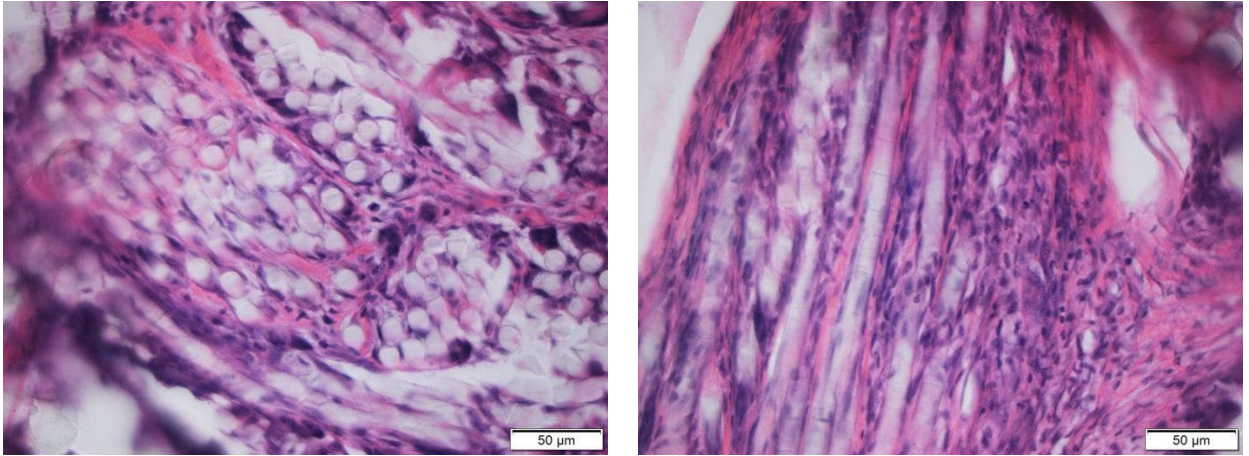


Рисунок 7.4 — Мікрофото. Сполучна тканина різного ступеня зрілості на поверхні та між волокнами матеріалу attachment tube. 1 міс. після травми. Гематоксилін та еозин.

Крім того, пучки колагенових волокон, між якими розташовувалися фібробласти, проростали у глибокі відділи матеріалу, створюючи додаткову міцність з'єднання. Фібробласти мали витягнуту форму і великі гіперхромні ядра, щільність їх була високою. Місцями поблизу матеріалу виявляли клітини макрофагального диферону (рис. 7.5).

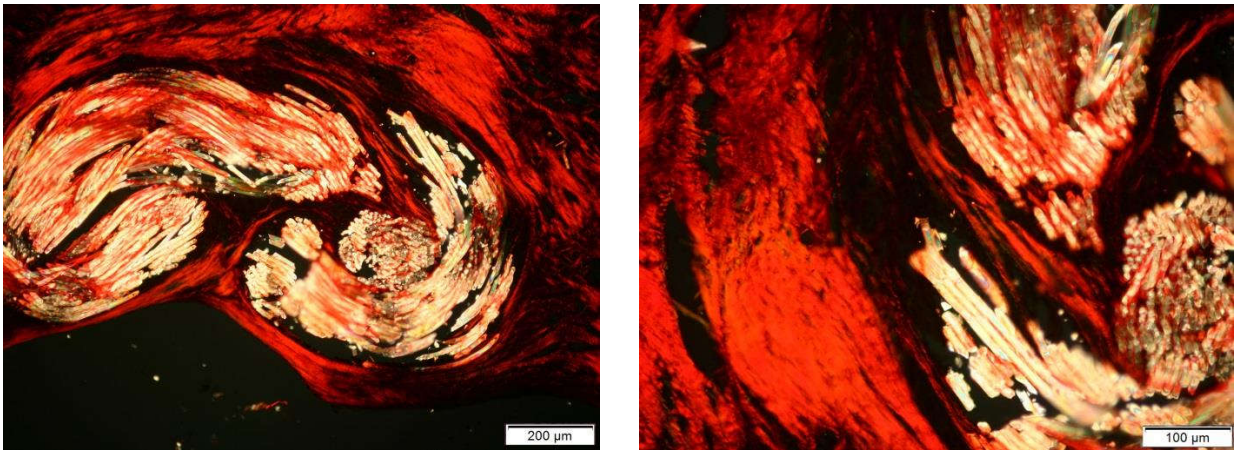
Колагенові волокна, які проростали в матеріал attachment tube склалися переважно з колагену I типу із невеличкими прошарками колагену III типу (рис. 7.6). Запальної клітинної інфільтрації не виявлено в жодному випадку.



а

б

Рисунок 7.5 — Мікрофото. Проростання стрічкоподібних тяжів сполучної тканини з великою кількістю фібробластів між волокнами attachment tube. Клітини макрофагального диферону. 1 міс після травми. Гематоксилін та еозин.



а

б

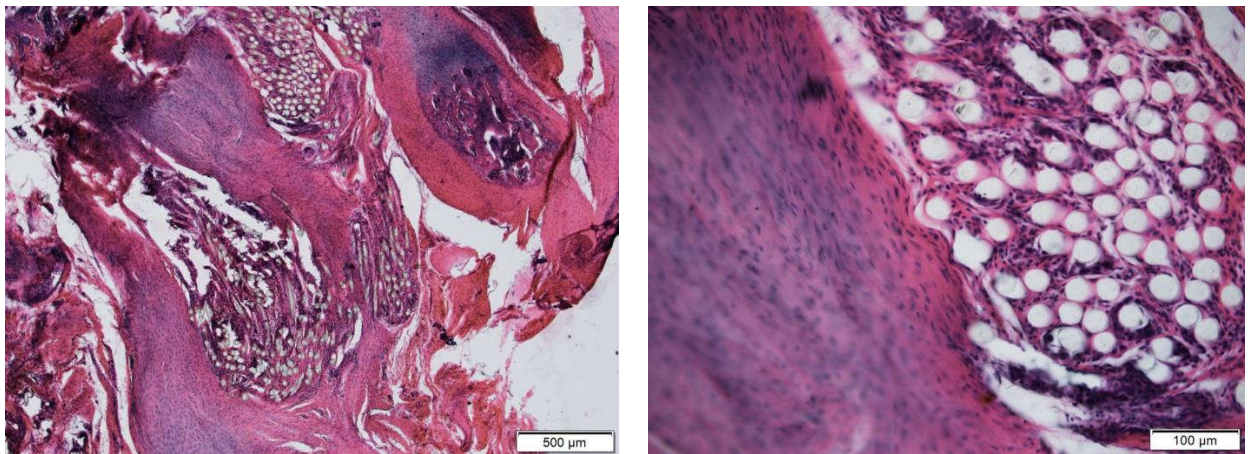
Рисунок 7.6 — Мікрофото. Ділянка травматичного ушкодження зв'язки наколінка щура на межі з матеріалом attachment tube. Сухожилкоподібна тканина. Пучки колагенових волокон I типу різної товщини орієнтовані вздовж та під різними кутами. Проростання колагенових волокон із колагену I та III типів у матеріал. 1 міс після травми. Пікосиріус червоний. Поляризоване світло.

У зоні травми зв'язки наколінка визначено утворення щільної сполучної тканини, яка містила потовщені пучки колагенових волокон,

спрямовані здебільшого паралельно осі сухожилля, або під різними кутами до неї та один до одного. Колагенові волокна, які були паралельними осі сухожилля, склалися переважно з колагену I типу, а також незначної кількості тонких волокон із колагену III типу. Між ними розташовувалися клітини фібробластичного диферону, щільність яких була нерівномірною по території регенерату. Сформовані тканини можна класифікувати як щільну сполучну та сухожилкоподібну.

3 міс. після операції

У процесі гістологічного дослідження виявлено, що навколо матеріалу attachment tube в зоні травми зв'язки наколінка утворилася переважно сухожилкоподібна тканина, яка характеризувалася наявністю значної кількості видовжених фібробластів, спрямованих довгою віссю паралельно один одному й осі зв'язки наколінка. Більшість клітин містили гіперхромні ядра та вузьку цитоплазму, тобто мали фенотип, характерний для тендинобластів. Між пучками колагенових волокон виявляли судини різного діаметру (рис. 7.7).



а

б

Рисунок 7.7 — Мікрофото. Сухожилкоподібна тканина в ділянці травми зв'язки наколінка, сполучна тканина різного ступеня зрілості між волокнами attachment tube (б). 3 міс. після травми. Гематоксилін та еозин.

Проте залишалися ділянки із нерегулярною орієнтацією пучків колагенових волокон, які, крім того, були різної товщини. Між ними місцями

спостерігали осередки проліферації клітин фібробластичного диферону з яскраво забарвленими ядрами, що загалом свідчить про пролонгацію процесів регенерації.

Між трубочками матеріалу attachment tube виявлено сполучну тканину різного ступеня зрілості (рис. 7.7, б).

Під час аналізу пучків колагенових волокон у поляризованому світлі зафіксовано їхню яскраву, проте нерівномірну рефракцію. На ділянках, де сухожилкоподібна тканина містила ущільнені, паралельно упаковані пучки колагенових волокон, вони склалися з колагену I типу і мали яскраве червоне світіння. Територіям, займаним проліфератами клітин, відповідала комірчаста структура пучків колагенових волокон з колагену I типу і осередками колагену II типу (рис. 7.8).

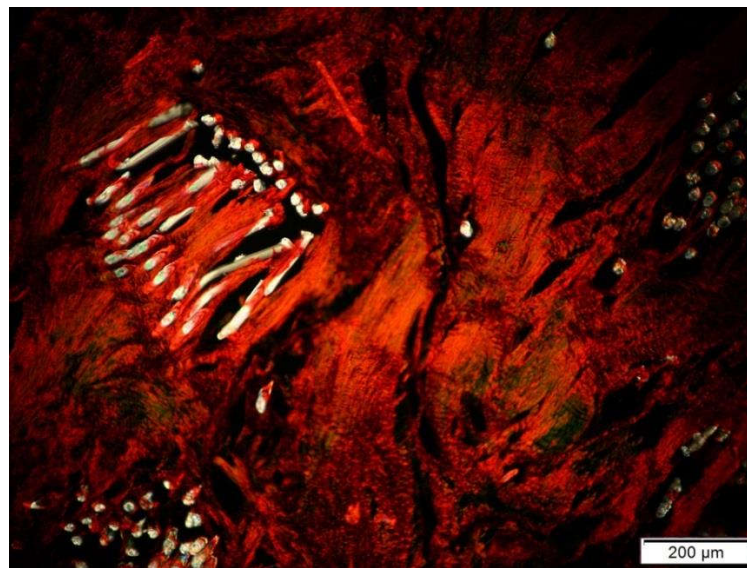


Рисунок 7.8 — Мікрофото. Ділянка травматичного ушкодження зв'язки наколінка щура на межі з матеріалом attachment tube. Сухожилкоподібна тканина. Пучки колагенових волокон переважно з колагену I типу орієнтовані вздовж осі сухожилля. У ділянках нерегулярної орієнтації волокна містять колаген I типу. Пікросириус червоний. Поляризоване світло.

Виявлені гістологічні особливості відображують перебіг процесу

ремоделювання регенерату з ущільненням і організацією матриксу, в якому колаген III типу поступово заміщується колагеном I типу, зменшенням кількості клітинних проліфератів.

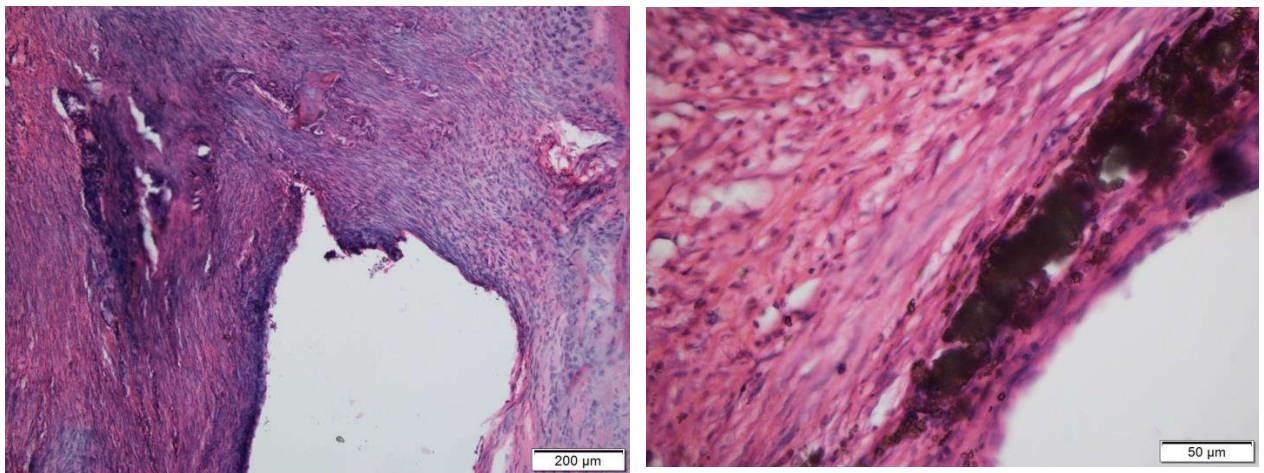
Таким чином, отримані результати підтверджують біологічну сумісність матеріалу attachment tube та свідчать про формування тісного контакту між ним та прилеглими тканинами, які утворюються в ділянці травми. У матеріал проростає сполучна тканина різного ступеня зрілості. У зоні травми зв'язки наколінка через 15 діб після травми виявлено утворення грануляційної та сполучної тканин із підвищеним вмістом клітин, які синтезують компоненти клітинного матриксу, переважно колаген III типу. З перебігом часу відмічено реорганізацію тканин регенерату з утворенням через 3 міс. після травми сухожилкоподібної тканини, яка побудована з пучків колагенових волокон (переважно з колагеном I типу) і фібробластів. Виявлені деструктивні зміни у зв'язці наколінка були незначними та пов'язані з утворенням пухкої сполучної тканини (на більше ніж 20 %), виникненням одиничних тріщин.

7.2 Морфологія зв'язки наколінка після фіксації до імплантата з іржостійкої сталі з корундовим покриттям

15 діб після операції

На гістологічних препаратах чітко визначали місце від імплантата, з яким тісно контактувала тканина зв'язки без будь-яких ознак запальної реакції. На ділянках витягнуті фібробласти з гіперхромними ядрами розташовувалися щільно на поверхні імплантата вздовж неї та пучків колагенових волокон. Поміж ними містилися фрагменти керамічного матеріалу. На решті частини поверхні виявляли імплантата проліферати клітин з округлими гіперхромними ядрами. Їхня щільність була високою. Щільність клітин, переважно фібробластичного диферону, у зв'язці поблизу з ділянкою травматичного ушкодження була нерівномірною. Клітини

відрізнялися формою, розмірами, станом ядер (гіпо- або гіперхромні, видовжені чи овальні), що відображує неоднаковий ступінь їхньої функціональної зрілості. Пучки колагенових волокон різної товщини, між якими містилися клітини, були спрямовані переважно вздовж зв'язки наколінка. Проте між ними визначали осередки деструкції – розшарування, набряк, утворення щілин, пучки волокон із нерегулярною орієнтацією. Щільність кровоносних капілярів також була нерівномірною – від значної в осередках проліферації до звичайної (рис. 7.9).



а

б

Рисунок 7.9 — Мікрофото. Ділянка зв'язки наколінка навколо імплантата з іржостійкої сталі з корундовим покриттям: а) нерівномірна щільність клітин, тріщини між пучками колагенових волокон; б) пучки колагенових волокон спрямовані вздовж поверхні імплантата, поміж ними – фрагменти кераміки (стрілка). Іржостійка сталь із корундовим покриттям, 15-та доба після операції. Гематоксилін та еозин.

У результаті визначення типів колагену після реакції з пікросиріусом червоним у поляризованому світлі в ділянках зв'язки наколінка, де в разі запровадження гематоксиліном та еозином виявляли пучки щільно упакованих колагенових волокон, зокрема й на територіях на поверхні імплантата, спостерігали яскраве червоне світіння. Це відображує наявність характерного для сухожилків колагену I типу. Але, разом із цим, спостерігали значні осередки зі зменшеною інтенсивністю червоного світіння та наявністю

зеленого, що свідчить про потоншення колагенових волокон, появу колагену III типу (рис. 7.10).

Тобто, за гістологічною картиною у зв'язці наколінка виявлено перебіг двох процесів: 1) регенерації на стадії реорганізації грануляційної тканини й утворення сполучної з високою функціональною активністю фібробластів, спрямованою на біосинтез колагену, 2) деструкції з розшаруванням і розтріскуванням пучків колагенових волокон.

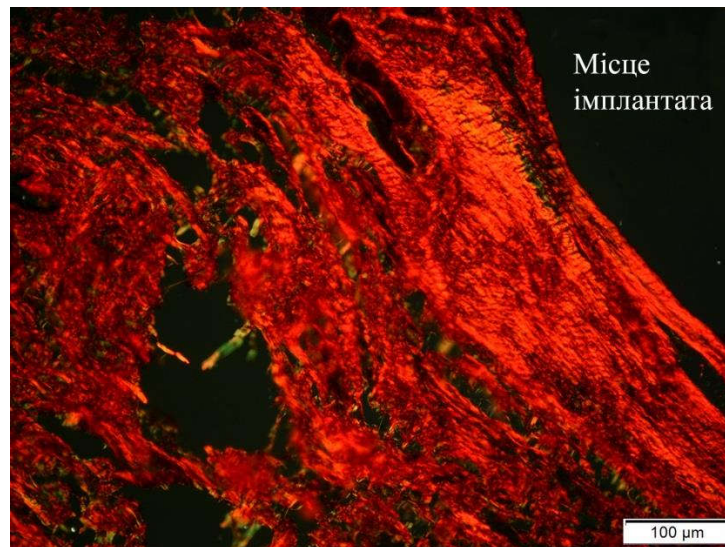


Рисунок 7.10 — Мікрофото. Ділянка травматичного ушкодження зв'язки наколінка щура на межі з матеріалом з іржостійкої сталі з корундовим покриттям. Різна інтенсивність світіння (червоний колір) пучків колагенових волокон I типу, підвищена кількість волокон III типу (зелене світіння). 15-та доба після операції. Пікросиріус червоний. Поляризоване світло.

1 міс. після операції

На гістологічних препаратах чітко визначали порожнину від видаленого імплантата із залишками по її периметру часточок корундової кераміки. Їх також спостерігали на віддаленні поміж пучків колагенових волокон. Безпосередньо на поверхні матеріалу відмічено утворення хрящової тканини із слабо базофільно забарвленим матриксом і рідко розташованими круглястими клітинами з великими гіпохромними ядрами та розвинутою цитоплазмою. Деякі з них утворювали ізогенні групи по у клітини, деякі

формували лакуни. У сухожилкоподібній сполучній тканині, розташованій поблизу зони імплантації, відмічено набряк, розшарування пучків колагенових волокон, розширені кровоносні судини, у деяких із них – гіперплазія ендотелію. Частина зв'язки (близько від 40% до 50%) була представлена пухкою сполучною тканиною, на решті території спостерігали нерівномірність розташування клітин, розшарування пучків колагенових волокон, тріщини (рис. 7.11). Запальної клітинної інфільтрації не виявлено в жодному випадку.

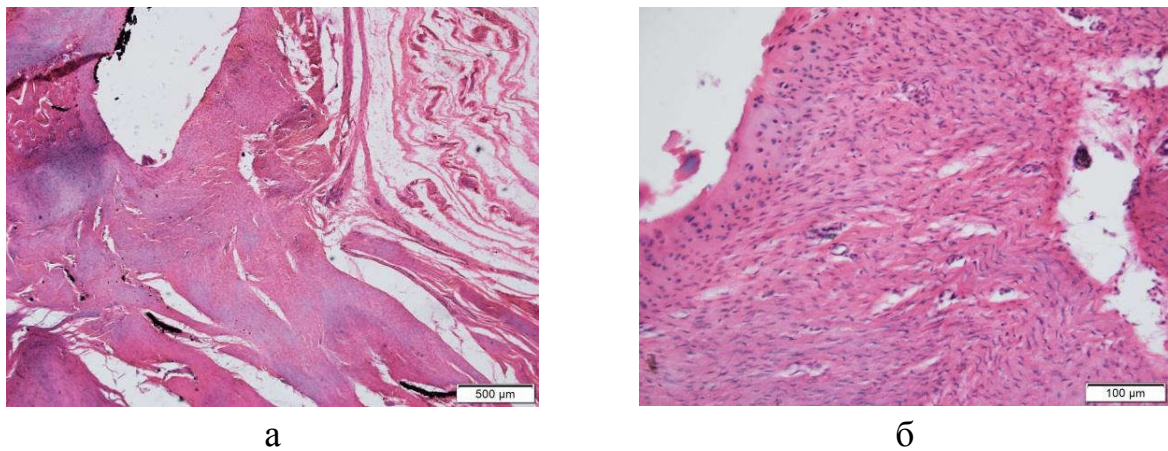


Рисунок 7.11 — Мікрофото. Деструктивні зміни в тканині зв'язки наколінка: а) розшарування та нерівномірна щільність пучків колагенових волокон, пухка сполучна тканина, жирова дистрофія, нерівномірна щільність клітин; б) фрагмент рис. 11а – хрящова тканина на поверхні імплантата, набряк. Іржостійка сталь із корундовим покриттям, 1 міс. після операції. Гематоксилін та еозин.

Подекуди між паралельними пучками колагенових волокон виявляли вогнища жирової тканини. У ній містилися кровоносні судини, біля яких відмічали проліферати з клітин фібробластичного диферону (рис. 7.12, а), що можна розглядати як ознаку репаративного процесу. Підвищену щільність клітин із великими гіпохромними ядрами та розвинутою базофільною цитоплазмою (біосинтез компонентів білка) спостерігали в товщі збереженої тканини зв'язки, що також відображує перебіг процесу регенерації (рис. 7.12, б).

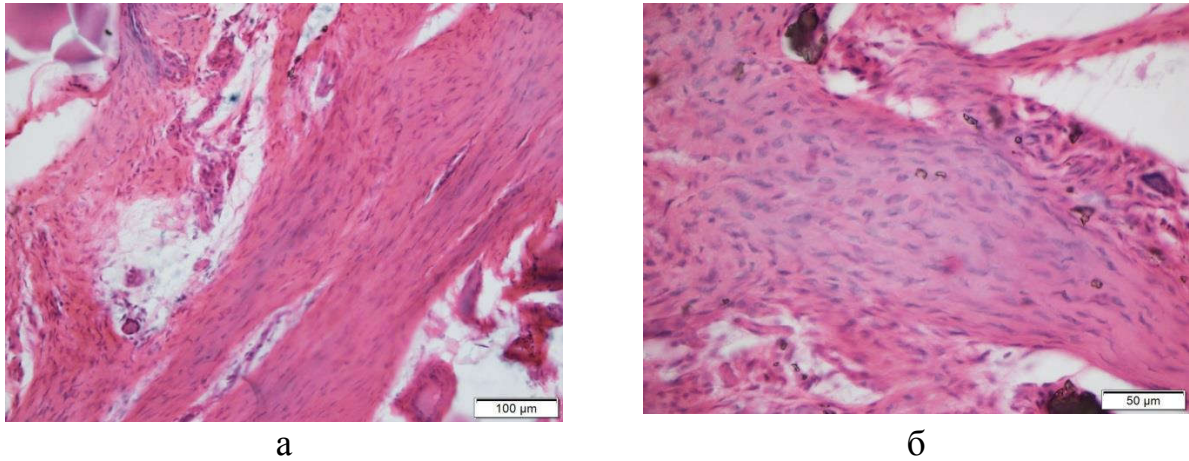


Рисунок 7.12 — Мікрофото: а) заміщення колагенових волокон жировою тканиною, проліферація фіброblastів навколо кровоносних судин; б) вогнище підвищеної щільності клітин із великими гіпохромними ядрами та розвинутою базофільною цитоплазмою. Іржостійка сталь із корундовим покриттям, 1 міс після травми. Гематоксилін та еозин.

Під час аналізу типів колагену в поляризованому світлі визначено збільшення територій із колагеном III типу (зеленим світінням) і хаотично розташованими волокнами, що є характерним для пухкої сполучної тканини (рис. 7.13).

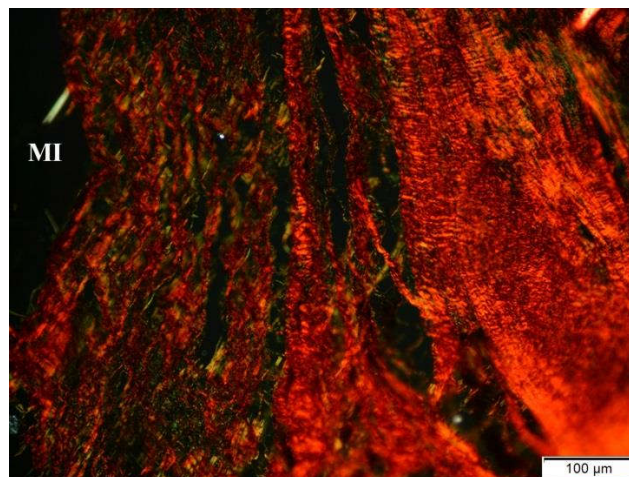
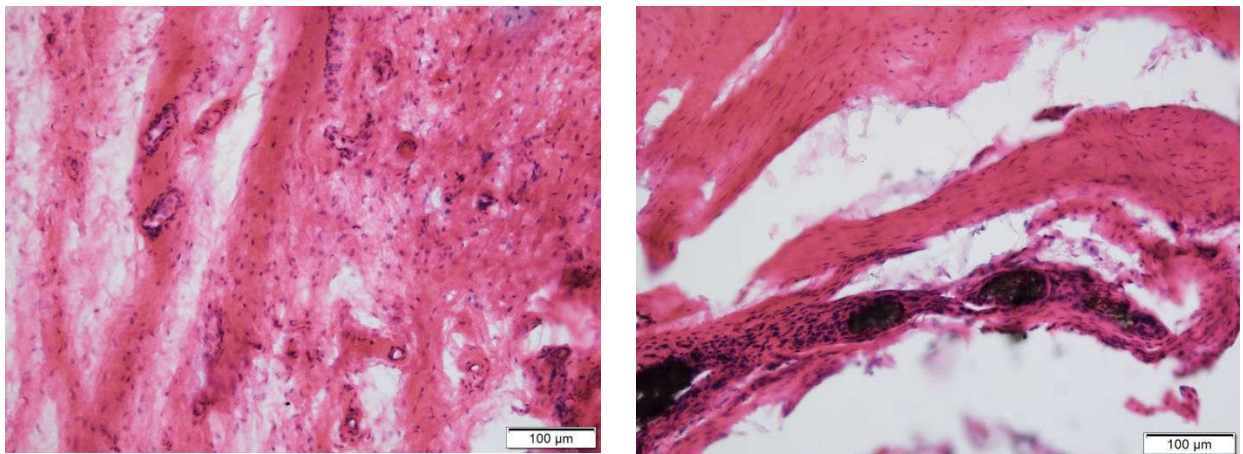


Рисунок 7.13 — Мікрофото. Фрагмент зв'язки наколінка поблизу зі зоною імплантації. Хаотично розташовані колагенові волокна III типу у пухкій сполучній тканині, щільно упаковані I типу — в сухожилкоподібній. Іржостійка сталь із корундовим покриттям, 1 міс після травми. Пікросиріус червоний. Поляризоване світло.

3 міс. після операції

У процесі гістологічного дослідження виявлено, що близько 70 % зв'язки наколінка було представлено пухкою сполучною тканиною з явищами набряку. Окремі ділянки щільної сполучної тканини спостерігали навколо кровоносних судин (рис. 7.14, а).

Тяжі щільної сухожилкоподібної тканини виявляли поблизу ділянки імплантації. Щільність клітин у ній була нерівномірною – підвищеною поблизу часточок корундової кераміки та кровоносних капілярів. Пучки колагенових волокон характеризувалися наявністю ділянок як із щільною їхньою упаковкою, так і з розшаруванням, наявністю тріщин, вогнищ жирової та пухкої сполучної тканини (рис. 7.14, б).



а

б

Рисунок 7.14 — Мікрофото. Фрагмент зв'язки наколінка поблизу з ділянкою імплантації: а) пухка сполучна тканина з вогнищами щільної навколо кровоносних судин; б) підвищена щільність клітин навколо часточок корундової кераміки, тріщини у щільній сухожилкоподібній тканині. Іржостійка сталь із корундовим покриттям, 3 міс. після травми. Гематоксилін та еозин.

Під час аналізу пучків колагенових волокон у поляризованому світлі зафіксовано зменшення інтенсивності їхньої рефракції. Вони розташовувалися під різними кутами один до одного та містили переважно колаген III типу (рис. 7.15).

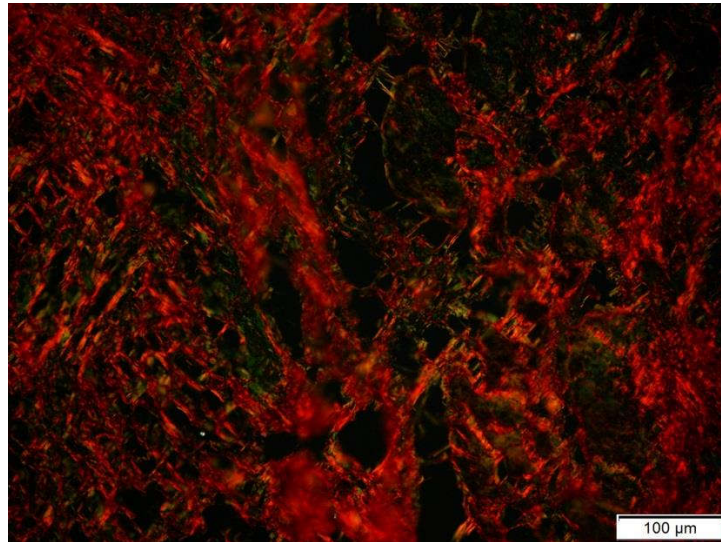


Рисунок 7.15 — Мікрофото. Фрагмент зв'язки наколінка поблизу зі зоною травми. Пучки колагенових волокон переважно з колагену III типу зі зниженою рефракцією розташовані під різними кутами. Іржостійка сталь із корундовим покриттям, 3 міс. після операції. Пікросиріус червоний. Поляризоване світло.

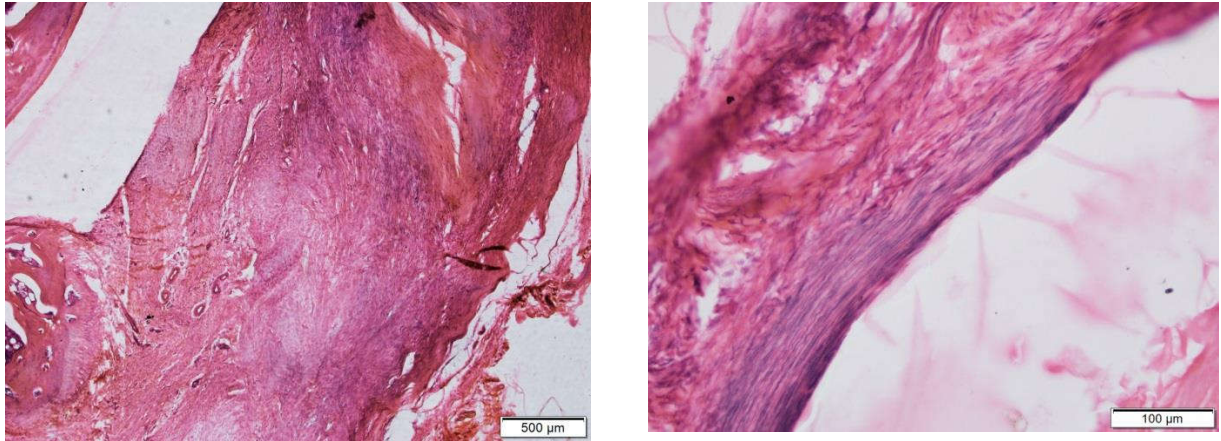
Таким чином, у результаті гістологічного аналізу встановлено, що використаний матеріал (іржостійка сталь із корундовим покриттям) є біологічно сумісним. Проте за умов його використання у зв'язці наколінка з перебігом часу відбуваються деструктивні зміни, внаслідок яких вона на 70 % заміщується пухкою сполучною тканиною. Репаративні прояви пов'язані з проліферацією клітин фібробластичного диферону виявилися недостатніми для формування сухожилкоподібної тканини.

7.3 Морфологія зв'язки наколінка після фіксації до титанового імплантата

15 діб після операції

На гістологічних препаратах чітко визначали місце від імплантата, з яким тісно контактували утворені навколо нього тканин — хрящова та сполучна — без будь-яких ознак запальної реакції (рис. 7.16, а). На більшій

частині периметру імплантата навколо нього відмічено формування сполучнотканинної капсули із витягнутими вздовж його поверхні щільно розташованими фібробластами (рис. 7.16, б). На решті території периметру порожнини від імплантати, як і в II групі тварин, сформувалася хрящова тканина.



а

б

Рисунок 7.16 — Мікрофото. Фрагмент зв'язки наколінка навколо імплантата з титану: а) нерівномірна щільність клітин, тріщини між пучками колагенових волокон, розширені кровоносні судини, осередки хондроїду; б) сполучнотканинна капсула. 15-та доба після операції. Гематоксилін та еозин.

Власне у зв'язці наколінка спостерігали ознаки тканинного набряку, розтріскування вздовж пучків колагенових волокон, кровоносні судини із розширеними просторами та потовщеними стінками, нерівномірну щільність клітин. При цьому клітини відрізнялися за фенотипом: серед них були видовжені клітини фібробластичного диферону, розташовані довгою віссю вздовж пучків колагенових волокон, і клітини круглястої форми з гіпохромними овальними ядрами, які утворювали навколо базофільний матрикс.

У результаті визначення типів колагену після реакції з піросиріусом червоним у поляризованому світлі в ділянках зв'язки наколінка, де розташовувалися пучки щільно упакованих колагенових волокон, зокрема й

на територіях на поверхні імплантата, спостерігали яскраве червоне світіння характерне для колагену I типу (рис. 7.17). Проте на значній території інтенсивність рефракції була зниженою, між пучків червоного кольору містилися різноспрямовані волокна III типу з зеленим світінням.

Тобто, як і у щурів II групи, у зв'язці наколінка перебігали одночасно процес регенерації на стадії реорганізації грануляційної тканини й утворення сполучної з високою функціональною активністю фібробластів (у зоні травми) і деструкції з розшаруванням і розтріскуванням пучків колагенових волокон.

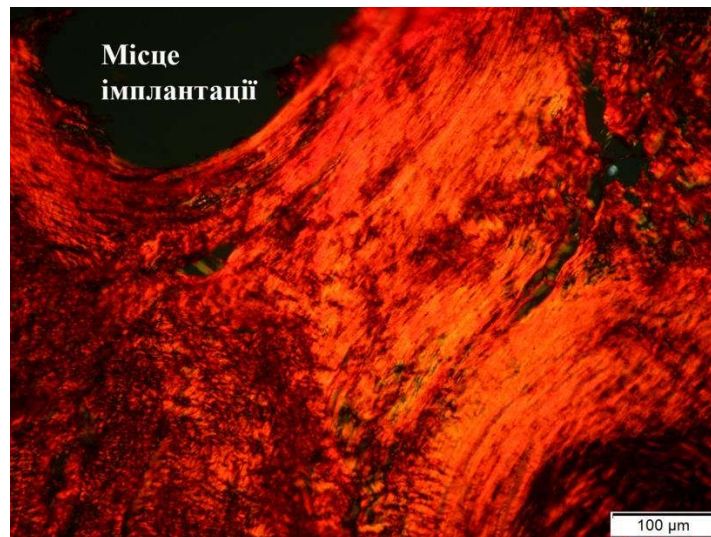


Рисунок 7.17 — Мікрофото. Ділянка травматичного ушкодження зв'язки наколінка щура на межі з імплантатом із титану. Різна інтенсивність світіння (червоний колір) різноспрямованих пучків колагенових волокон I типу, незначні території колагену III типу (зелений колір). 15-та доба після операції. Пікросиріус червоний. Поляризоване світло.

1 міс. після операції

На гістологічних препаратах чітко визначали порожнину від видаленого імплантата, по периметру якої розташовувалися щільна сполучна та хрящова тканини. Вогнища хрящової тканини утворювалися по всій території зв'язки, займаючи близько 50 % її території (рис. 7.18). У ній хондроцити утворювали капсули (деякі — з різко базофільними контурами),

матрикс був забарвлений неоднаково — від майже прозорих слабо базофільних ділянок до еозинофільних по периферії. У неї проростали кровоносні капіляри, навколо яких відмічено формування кісткових трабекул (рис. 7.18, б). Пучки колагенових волокон, що залишилися від власне зв'язки наколінка, були з вираженими деструктивними змінами: не щільно прилягали один до одного, розташовувалися хаотично, містили значну кількість кровоносних капілярів різного діаметру. Запальної клітинної інфільтрації не виявлено в жодному випадку.

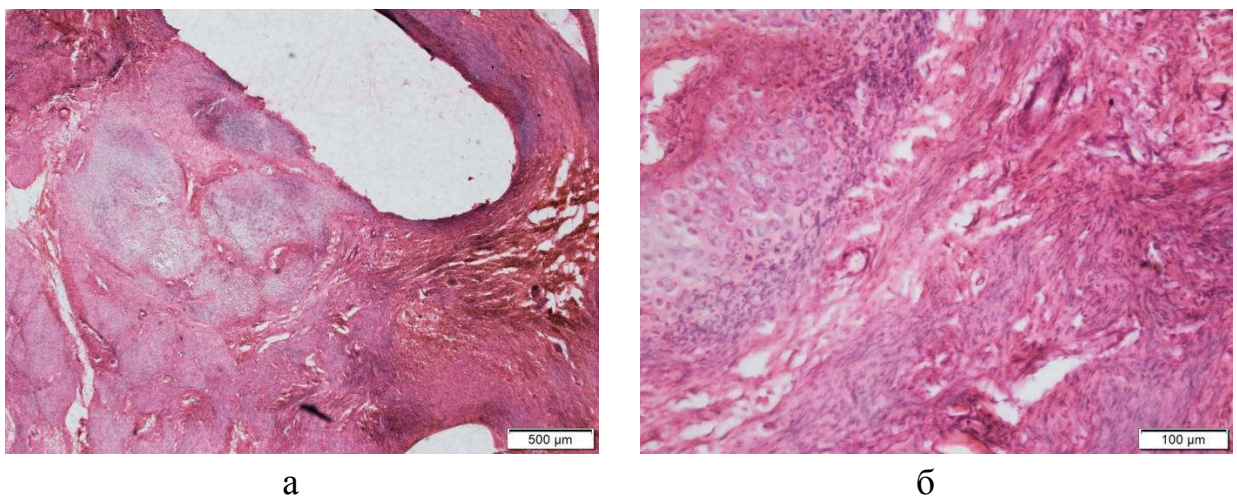


Рисунок 7.18 — Мікрофото. Деструктивні зміни в тканині зв'язки наколінка: а) щільна сполучна та хрящова тканини; б) фрагмент рис. 3.18а, утворення кісткової тканини в товщі хрящової, хаотичне розташування пучків колагенових волокон, підвищена кількість судин. Титан, 1 міс. після операції. Гематоксилін та еозин.

Під час аналізу типів колагену в поляризованому світлі визначено збільшення територій із колагеном III типу (зеленим світінням), який визначали в стінках лакун хондроцитів, а також у хаотично розташованих волокнах пухкої сполучної тканини. Колаген III типу відмічений у щільно упакованих пучках щільної сполучної тканини та новоутворених кісткових трабекулах. Інтенсивність його рефракції на таких ділянках була високою. У разі розшарування пучків колагенових волокон рефракція колагену III типу знижувалася (рис. 7.19).

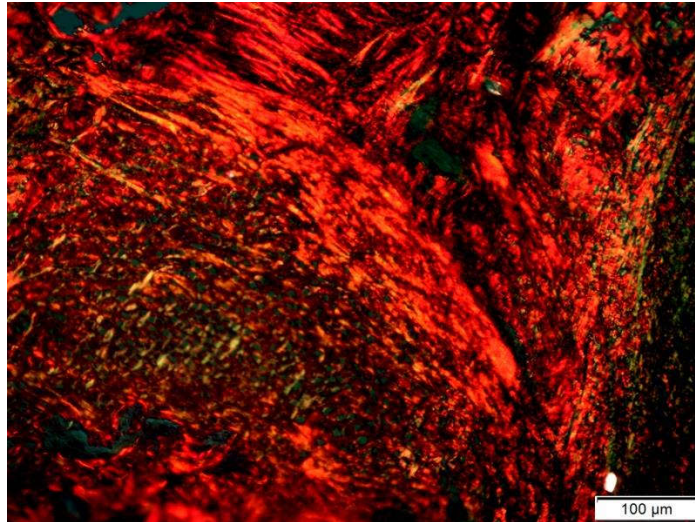


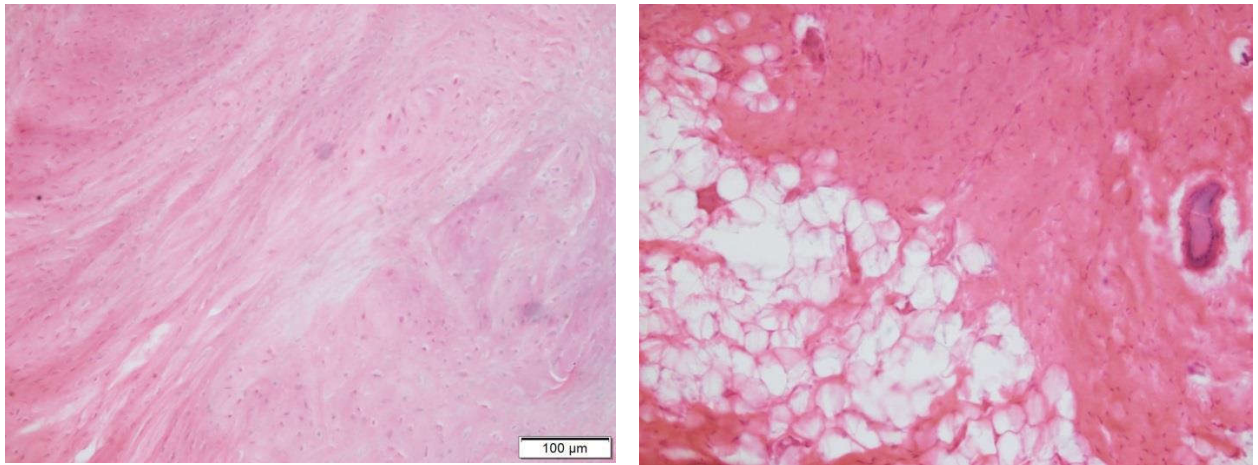
Рисунок 7.19 — Мікрофото. Фрагмент зв'язки наколінка поблизу зони імплантації. Волокна з колагеном III типу в стінках капсул хондроцитів та пухкій сполучній тканині. Колаген I типу в щільно упакованих волокнах щільної сполучної та кісткової тканин. Титан, 1 міс після травми. Піросиріус червоний. Поляризоване світло.

3 міс. після операції

У процесі гістологічного дослідження виявлено, що близько 70 % зв'язки наколінка було заміщено різними типами тканин – волокнистим хрящем, пухкою сполучною та жировою. При чому переважною виявилася хрящова тканина, в якій матрикс був забарвлений слабо базифільно, клітини розташовувалися рідко. Серед них були округлі клітини, які утворювали лакуни, та витягнуті — без лакун (рис. 7.20, а). У сполучній сухожилкоподібній тканині спостерігали явища набряку, нерівномірне розташування клітин і нерегулярне — колагенових волокон. Виявлено ділянки жирової тканини (рис. 7.20, б).

Пучки колагенових волокон характеризувалися наявністю ділянок як із щільною їхньою упаковкою, так і з розшаруванням, наявністю тріщин, вогнищ жирової та пухкої сполучної тканини. Під час їхнього аналізу в поляризованому світлі після реакції з піросиріусом червоним зафіксовано зменшення інтенсивності рефракції по всій території зв'язки наколінка. На

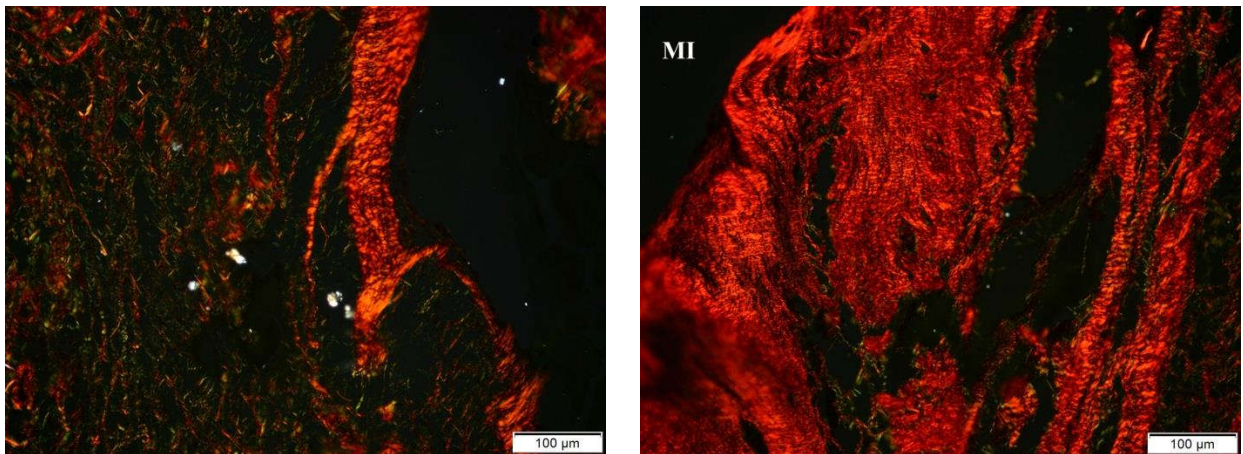
ділянках розташування пухкої сполучної та жирової тканин виявлено лише тонкі волокна з колагеном III типу, які розташовувалися під різними кутами один до одного (рис. 7.21, а).



а

б

Рисунок 7.20 — Мікрофото. Фрагмент зв'язки наколінка поблизу зі зоною імплантації: а) хрящова тканина з різною щільністю клітин на ділянках; б) сполучна та жирова тканини. Титан, 3 міс. після травми. Гематоксилін та еозин.



а

б

Рисунок 7.21 — Мікрофото. Фрагмент зв'язки наколінка поблизу зі зоною травми: а) колагенові волокна з колагеном III типу; б) знижена рефракція пучків колагенових волокон з колагеном I типу, між ними — волокна з колагеном III типу, розташовані під різними кутами. Титан, 3 міс. після операції. Пікросиріус червоний. Поляризоване світло.

На територіях, де розташовувалися щільні пучки колагенових волокон, спрямованих вздовж осі зв'язки, їхня рефракція була також зниженою, проте вони містили колаген I типу, характерний для сухожиль. Між ними розміщувалися тонкі волокна з колагеном III типу, розташовані під різними кутами (рис. 7.21, б).

Таким чином, у результаті гістологічного аналізу встановлено, що використаний матеріал (титан) не спричинює розвитку запальної реакції та є біологічно сумісним. Проте за умов його використання у зв'язці наколінка з перебігом часу відбуваються деструктивні зміни, внаслідок яких вона через 3 міс. після операції понад 70 % її території хрящовою, пухкою сполучною та жировою тканинами з переважанням хрящової. Репаративні прояви пов'язані з проліферацією клітин фібробластичного диферону, як і у випадку використання імплантатів з іржостійкої сталі з керамічним покриттям, виявилися недостатніми для формування сухожилкоподібної тканини.

Напівкількісно гістологічні особливості зв'язок наколінка після їхнього розсічення та реінсерції до різних типів поверхонь оцінено за бальною шкалою, яка передбачала аналіз 7 параметрів (табл. 2.2). Максимальне відхилення від структури нормального сухожилля на термінах спостереження за сумарною кількістю балів визначено в II (іржостійка сталь із корундовим покриттям) і III (титан) групах тварин (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 - Результати оцінювання тканин регенерату за бальною напівкількісною шкалою (Me; 25-75%)

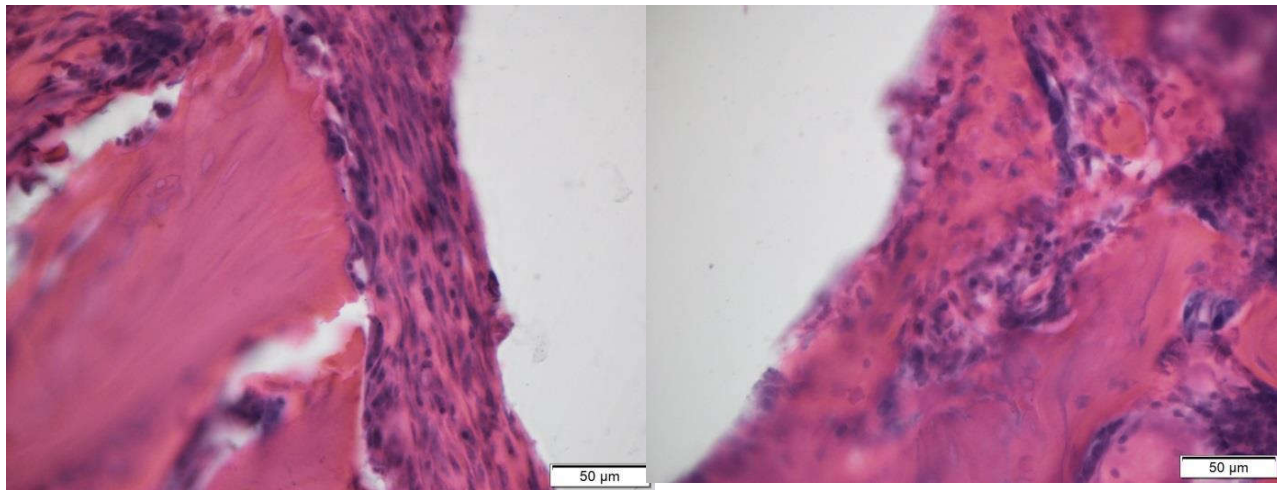
Термін спостереження	Групи тварин		
	I	II	III
15 діб	4; 3-4 ¹⁾	9; 8-9	9; 8-9
1 міс.	8; 8-10 ¹⁾	15; 14-15	15; 15-16
3 міс.	9; 8-11 ¹⁾	15; 15-16	16; 16-17

¹⁾— $p < 0,001$ за Краскалом-Уоллісом порівняно з II та III групами на однаковий термін дослідження.

**8 РЕЗУЛЬТАТИ МОРФОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
СТРУКТУРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВ
ІМПЛАНТАЦІЇ В ДИСТАЛЬНИЙ МЕТАФІЗ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ
ЩУРІВ СКЛОКРИСТАЛІЧНОГО КАЛЬЦІЙФОСФАТНОГО
МАТЕРІАЛУ АСЗ-5**

Ускладнень у післяопераційному періоді не спостерігали. На всі терміни спостереження тварини повністю навантажували кінцівку, характеризувалися нормальною руховою активністю, споживанням їжі та води. Після декальцинації матеріал вдалося видалити препарувальною голкою у вигляді блоку на терміни 7 і 14 діб після імплантації. У подальшому (1 і 3 міс.) він вилучався у вигляді крихти, частина його залишалася замурованою в кістці.

У процесі *гістологічного аналізу* через 7 діб після операції по периметру видалених зразків у зоні кісткового дефекту виявлено фіброретикулярну тканину остеогенного типу різного ступеня зрілості. У ній спостерігали високу густину клітин остеобластичного та фібробластичного диферонів, які містили великі гіпохромні ядра та базofilьну розвинену цитоплазму, що відображує спрямованість біосинтетичних процесів на продукцію білків, зокрема колагену (рис. 8.1, а).



а

б

Рисунок 8.1 Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 діб після імплантації СКМ, по периметру якого розташована: а) щільна сполучна тканина; б) фіброретикулярна тканина й молоді кісткові трабекули з високою щільністю остеоцитів і остеобластів. Гематоксилін та еозин. Зб. 200.

За результатами морфометричного аналізу визначено, що відносний вміст фіброретикулярної тканини, утвореної по периметру ділянки імплантації був більшим за показник знов сформованої кісткової тканини у 2,5 раза, $p < 0,001$ (таблиця 6.1).

Таблиця 8.1 - Відносний вміст тканин (%), утворених по периметру імплантованого СКМ у дефекті дистального метафіза стегнової кістки щурів

Доба спостереження	Новоутворена тканина	
	фіброретикулярна	кісткова
7-ма	$71,41 \pm 1,33^{1)}$	$28,59 \pm 1,33$
14-та	$22,40 \pm 2,35^{1), 2)}$	$77,60 \pm 2,35^{2)}$

¹⁾ порівняння середніх значень відносного вмісту різних тканин на однаковий термін дослідження, $p < 0,001$;

²⁾ порівняння середніх значень у групах на різні терміни дослідження, $p < 0,001$.

Після забарвлення пікросиріусом червоним у поляризованому світлі навколо ділянки імплантації за яскравою рефракцією чітко визначали пучки колагенових волокон, які склалися з колагену I типу (червона рефракція) та колагену із зеленою рефракцією, що може, з одного боку, відображувати їхню меншу зрілість через наявність колагену III типу, з іншого, — свідчити про активний перебіг проколагену I типу. Через те, що фібрили проколагену є тоншими, у поляризованому світлі вони можуть мати жовто-зелене світіння. Пучки колагенових волокон у фіброретикулярній тканині були спрямовані вздовж поверхні імплантованого матеріалу, а в кістковій були упорядковані подібно до структури материнської кістки, проте інтенсивність рефракції у них була меншою (рис. 8.2).

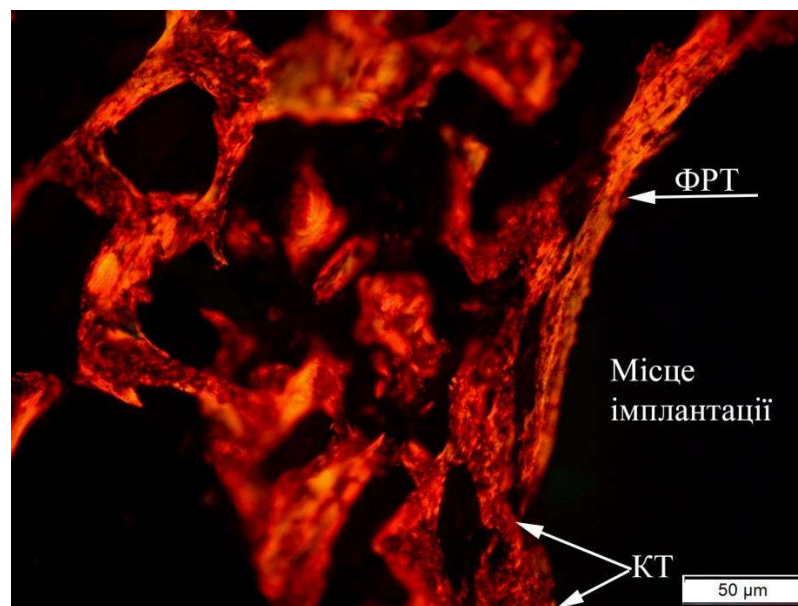


Рисунок 8.2 Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 7 днів після імплантації зразка АСЗ-5. Пучки колагенових волокон із колагену I та III типу в складі фіброретикулярної тканини (ФРТ) розташовані паралельно поверхні імплантата. Безпосередній контакт «новоутворена кістка (КТ) – імплантат». Пікросиріус червоний, поляризоване світло. Зб. 200.

Молоді кісткові трабекули розташовувалися між материнською кісткою та фіброретикулярною тканиною в ділянці дна дефекту. У цій самій

зоні виявлено також ділянки безпосереднього контакту новоутворених кісткових трабекул з матеріалом імплантата. Щільність остеоцитів у них була високою, по зовнішній поверхні розташовувалися функціонально активні остеобласти (рис. 8.1, б).

Ознак запалення не виявлено в жодному випадку.

У материнській кістковій тканині поблизу зони імплантації, як і в першій групі щурів на цей термін, виявляли ділянки без клітин, демаскування цементних ліній, тріщини, вогнища розшарування кісткового матриксу, що відображує реакцію на травматичне ушкодження. На відділенні від дефекту структура стегнової кістки не відрізнялася від нормальної.

Через *14 днів* після операції по периметру ділянки видалення зразка розташовувалася переважно грубоволокниста кісткова тканина, в якій визначали високу густину великих яскраво забарвлених остеоцитів, розширені кровоносні судини. Її матрикс характеризувався нерівномірним забарвленням, що може відображувати різний ступень його мінералізації. Хоча на цей термін після декальцинації імплантований зразок ще вдалося видалити у вигляді суцільного блока, під час гістологічного аналізу виявлено проростання новоутвореної кісткової тканини в поверхневій відділі імплантата, унаслідок чого мікрочасточки матеріалу опинялися оточеними нею (рис. 8.3).

За результатами морфометричного дослідження встановлено, що відносний вміст новоутвореної кісткової тканини збільшився порівняно з попереднім терміном експерименту у 2,71 рази ($p < 0,001$). Імовірно, це пов'язано з умовами синтезу цього матеріалу та його фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють швидшу резорбцію. Продукти розпаду та вивільнені в процесі біорезорбції зі складу склокристалічного композиту іони можуть брати участь в обміні речовин і створювати лужне середовище, яке сприяє підвищенню активності клітин і, відповідно, прискоренню регенерації кістки. У сформованих внаслідок резорбції на поверхні імплантованих зразків АСЗ-5 порожнинах відмічено утворення кісткової тканини.

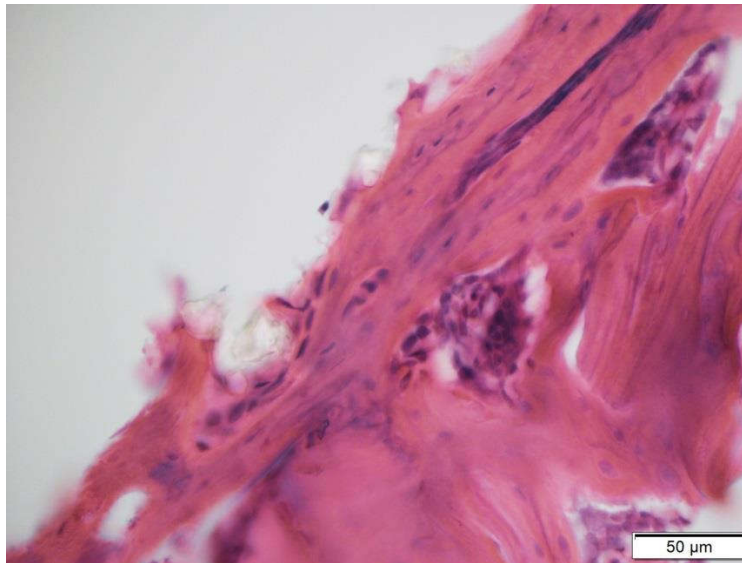


Рисунок 8.3 - Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 14 діб після введення зразка АСЗ-5. Новоутворені кісткові трабекули проростають у поверхневі відділи матеріалу. Остеокласти на поверхні травмованих материнських трабекул. Гематоксилін та еозин. Зб. 200.

Крім кісткової тканини, навколо порожнини від імплантата містилися фіброретикулярна тканина з високою щільністю бластних клітин і кровоносних капілярів. У ній між пучками колагенових волокон із колагену I типу містилися такі, що склалися з колагену III типу. Також незначну кількість колагену III типу визначено й у новоутвореній кістковій тканині, що може характеризувати її меншу зрілість (рис. 8.4).

У прилеглій до зони дефекту материнській кістці відмічено невеличкі території без клітин, пусті лакуни остеоцитів, ділянки розтріскування кісткового матриксу. Слід зауважити, що на поверхні ушкоджених під час хірургічного втручання материнських кісткових трабекул і розташованих поблизу ділянки дефекту виявлено підвищену щільність остеокластів (рис. 8.4), резорбційні лакуни, а також території нашарування остеоїду що свідчить про їхню реорганізацію. У міжтрабекулярних просторах містився червоний кістковий мозок.

Над ділянкою дефекту з боку кортексу виявлено формування періосту, який був дещо розширеним через проліферацію та високу функціональну активність клітин остеогенного шару.

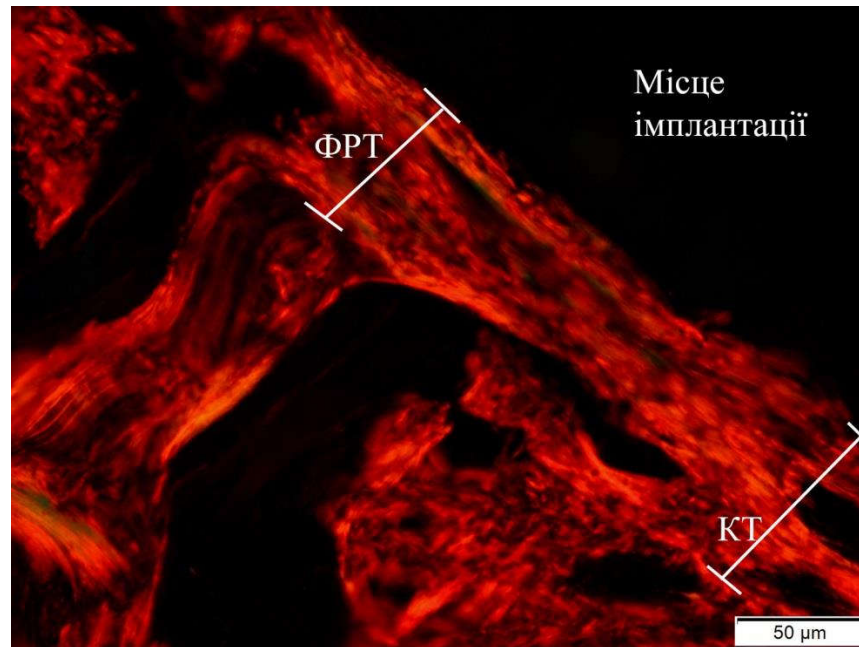


Рисунок 8. 4 - Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 14 діб після імплантації зразка АСЗ-5. Пучки колагенових волокон із колагену I та III типу в складі фіброретикулярної тканини (ФРТ) розташовані паралельно поверхні імплантата. Безпосередній контакт «новоутворена кістка (КТ) – імплантат». Пікросиріус червоний, поляризоване світло. Зб. 200.

Через 30 діб після операції навколо ділянки імплантації, по всій довжині її периметру (100 %, тобто збільшення її відносного вмісту в 1,3 раза), відмічено утворення кісткової тканини, трабекули якої були спрямовані вздовж поверхні введеного матеріалу. Густина остеоцитів, які утворювали лакуни, залишалася підвищеною.

Слід зазначити, що у щурів цієї групи мікрочасточки остеопластичного матеріалу були «замуровані» у кісткових трабекулах, а також розміщувалися в червоному кістковому мозку міжтрабекулярних просторів (рис. 8.5).

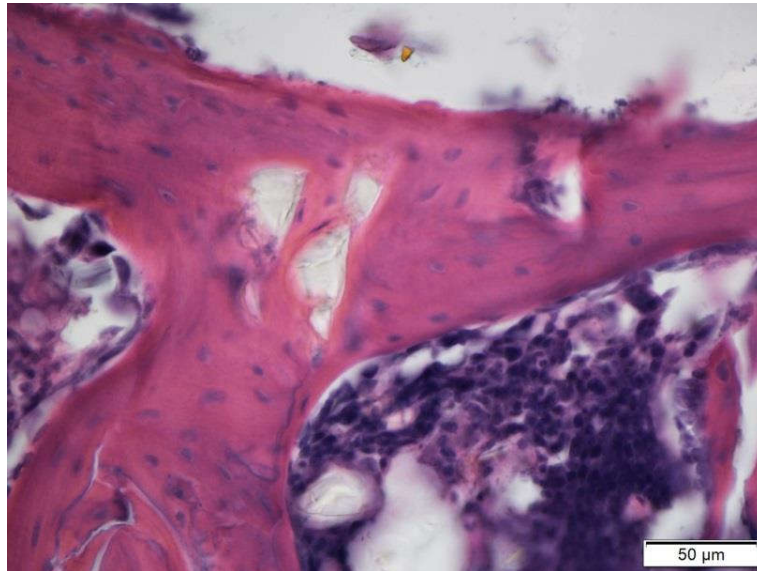


Рисунок 8.5 - Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 30 діб після введення зразка АСЗ-5. У кістковій тканині пластинчастої структури на межі з ділянкою імплантації розташовані часточки матеріалу АСЗ-5. Гематоксилін та еозин. Зб. 200

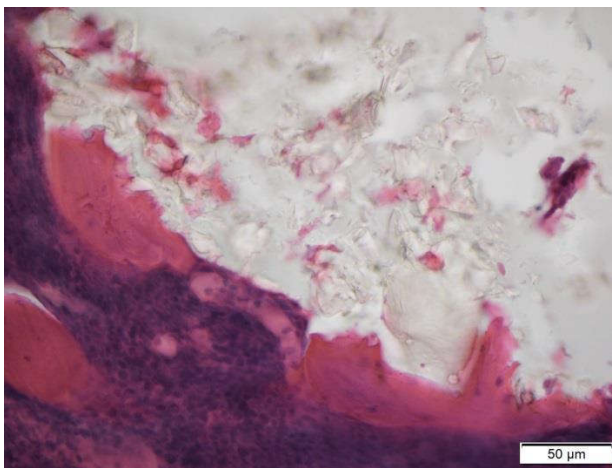
Як і на попередній термін спостереження, на гістологічних препаратах у зоні імплантації виявлено залишки склокристалічного матеріалу, у зовнішні відділи якого проростала кісткова тканина, а в середині нього відмічено тканинну рідину, клітині крові, малодиференційовані клітини. Очевидно, унаслідок біорезорбції матеріал стає проникним для клітин і рідин організму та поступово руйнується ними. Це, на нашу думку, дещо обмежує можливість використання зразків АСЗ-5 у більш навантажених ділянках скелета.

У материнській кістці і на цей термін дослідження виявлено після-травматичні зміни — тріщини (заповнені рідиною або остеїдом), території без клітин, окремі ділянки некротичних змін у кістковому мозку.

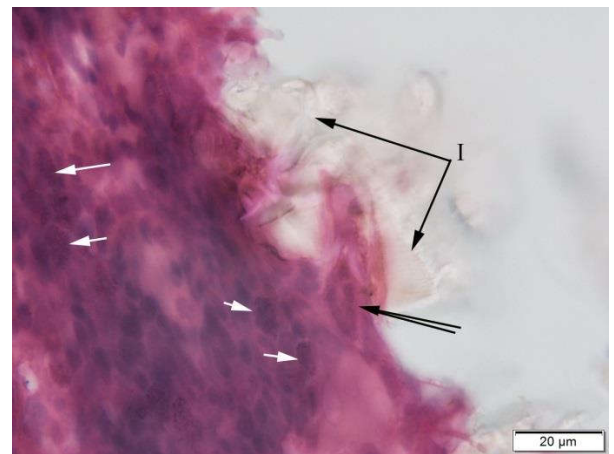
Через 90 діб після операції на гістопартах визначали залишки остеопластичного матеріалу, між фрагментами якого у зовнішніх відділах містилися молоді кісткові трабекули, глибше проростали стрічкоподібні тяжі сполучної тканини, кровоносні капіляри, поодинокі малодиференційовані клітини, фібробласти. Новоутворена кісткова тканина пластинчастої

структури тісно контактувала з імплантованим матеріалом і без чіткої межі переходила в прилеглу материнську (рис. 8.6, а).

Проте на деяких ділянках, де на поверхні імплантата розташовувалися не кісткові трабекули, а кістковий мозок, відмічено наявність у ньому багатоядерних клітин і макрофагів із цитоплазмою, заповненою гранулярним вмістом (рис. 6.6, б). Ці клітини, імовірно, беруть участь у процесі резорбції імплантованого матеріалу, який триває на цей термін дослідження.



А



Б

Рисунок 8.6 - Фрагмент дистального метафіза стегнової кістки щура через 90 діб після імплантації зразка АСЗ-5, по периметру якого розташована: а) кісткова тканина пластинчастої структури на поверхні та в крайових відділах матеріалу, зб. 200; б) зона контакту імплантата (I) і кісткового мозку, багатоядерна клітина (подвійна стрілка) та макрофаги (білі стрілки) з гранулярним вмістом у цитоплазмі, зб. 400. Гематоксилін та еозин.

Таким чином, у результаті морфологічного дослідження встановлено, що за умов імплантації блоків (діаметр 1 мм, висота 2 мм) склокерамічного матеріалу АСЗ-5 у дистальний метафіз стегнової кістки щурів процес репаративної регенерації кістки не порушувався та перебігав відповідно до загальновідомих стадій. Утворення кісткової тканини на поверхні обох досліджуваного СКМ вже на 7-му добу спостереження обумовлено його біоактивністю (здатністю до формування хімічних зв'язків між поверхнею

матеріалу та біологічною тканиною), остеокондуктивними та остеоіндуктивними властивостями. Доведено, що біоактивні стекла володіють високою біосумісністю та можуть утворювати сильний хімічний зв'язок з прилеглою кістковою тканиною в найкоротші терміни [101]]. У фізіологічному середовищі біоактивні стекла вивільняють іони Si, Ca, P і Na шляхом іонного обміну, що призводить до утворення електронегативного Si-OH і Si-багатого шару на поверхні. На ньому формується другий шар, який складається з аморфного фосфату кальцію. Із фізіологічних рідин у цей шар вводяться гідроксильні та карбонільні групи, а процес розчинення скла продовжується, починаючи з поверхні. Аморфний шар кристалізується та перетворюється на гідроксил карбонат-апатит. Утворена поверхня дуже схожа на нанокристалічну мінеральну фазу фізіологічної кісткової тканини за складом і структурою. Завдяки формуванню цього міжфазного шару біоактивні стекла здатні сприяти прикріпленню до їхньої поверхні остеогенних клітин, що призводить до швидкого утворення остеоїду між частинками з подальшою його мінералізацією та дозріванням кісткових структур. Це явище визначає як позаклітинні, так і внутрішньоклітинні реакції на межі «біоскло – тканина» через взаємодію з іонами, що виділяються з поверхні.

Вивільнений зі складу композиційного матеріалу Si може стимулювати проліферацію та диференціацію остеобластів, сприяти синтезу колагену та протеогліканів і підвищенню ступеня кальцифікації, особливо на ранніх стадіях репаративного остеогенезу. Інші продукти іонного розчинення біоскла (іони Ca, P,и Na тощо) також позитивно впливають на експресію генів остеобластів, що й обумовлює остеоіндуктивні властивості матеріалу. Досягнення вивільнення критичних концентрацій біологічно активних іонів, необхідних на певних стадіях регенерації, з контрольованою швидкістю — одне з головних завдань у створенні нових композиції біостекол [102].

Оцінювання остеоінтеграції є важливою ланкою дослідження матеріалів, призначених для використання в реконструктивно-відновних

операціях на скелеті. Гістологічно остеоінтеграцію класифікують як залежний від часу відновлювальний процес з утворенням кісткової тканини безпосередньо на поверхні імплантата без росту сполучної тканини. У клінічних умовах використання гістологічних визначень цього явища обмежено, тому запропоновано його розуміння з огляду на біомеханіку. Саме показник остеоінтеграції визначає ступінь стабільності (жорсткості фіксації) імплантата, яка забезпечується завдяки регенерації та ремоделюванню кістки. Від швидкості інкорпорації матеріалу в кістку пластинчастої структури залежить рівень і час функціонального навантаження оперованого сегмента скелета. Серед головних факторів, які впливають на показники остеоінтеграції, слід зазначити біосумісність матеріалу імплантата, його фізико-хімічні властивості, характеристики поверхні, якість кісткової тканини, особливості хірургічного втручання та умови навантаження. У нашому дослідженні виявлено, що відносний вміст кісткової тканини в регенераті навколо досліджуваного зразка СКМ підвищувався зі збільшенням періоду спостереження та за результатами морфометричного аналізу на 14-ту добу в 2,5 рази перевищував показник на 7-му. Проте у складі колагенових волокон фіброретикулярної та кісткової тканини, які утворилися по периметру імплантованого СКМ через 7 і 14 діб після хірургічного втручання, відмічено під час аналізу в поляризованому світлі після забарвлення пікросиріусом червоним жовто-зелене світіння, що може відображувати наявність колагену III типу та, відповідно, меншу зрілість колагенового каркасу регенерату. Крім того, такий колір світіння може бути обумовлений наявністю значної кількості тонших волокон проколагену I типу через активацію його синтезу внаслідок вивільнення активних іонів у процесі біодеградації матеріалу. Через 30 діб після імплантації зразки СКМ були оточені кістковою тканиною.

Як було вказано, створення композитів на основі фосфатів кальцію та біоактивних стекел є актуальним завданням сучасного матеріалознавства в галузі біомедицини. Передбачається, що це дозволить не лише регулювати

біорезорбцію матеріалу, покращити остеокондуктивні та остеоіндуктивні властивості, а й підвищити біомеханічні властивості для розширення використання в ділянках скелета зі значним навантаженням.

Відмінною особливістю матеріалу АСЗ-5 була його поступова резорбція з утворенням по периметру та в зовнішніх відділах кісткової тканини та проникненням у внутрішні ділянки тканинної рідини, малодиференційованих клітини, фіброblastів, а на кінцевий термін дослідження (90 діб) — сполучної тканини. Це свідчить про тривалість процесу біодеградації досліджуваного матеріалу. Саме через це не вдавалося видалити його у вигляді суцільного блоку після декальцинації під час виготовлення гістологічних препаратів. Встановлено, що через 30 і 90 діб після імплантації дрібні часточки матеріалу були замуrowані в кісткові трабекули та розташовувалися в червоному кістковому мозку.

Деякі автори повідомляють, що збільшення частки в складі остеопластичного матеріалу гідроксиалпатиту забезпечує після імплантації стимулювання росту нової кісткової тканини з утворенням хімічного зв'язку з нею, міцність якого в 5–7 разів вища, ніж за умов використання біоінертної кераміки. Ми бачили, що новоутворена кісткова тканина пластинчастої структури через 90 діб після імплантації тісно контактувала зі СКМ. Проте в разі контакту з червоним кістковим мозком міжтрабекулярних просторів у ньому зафіксовані багатоядерні клітини та макрофаги із дрібногранулярним вмістом у цитоплазмі, що, імовірно, пов'язано з їхньою участю в процесах резорбції матеріалу.

Тобто, досліджуваний матеріал характеризується високою біосумісністю, має добрі остеокондуктивні, остеоіндуктивні властивості, інкорпорується у кістку. Проте швидка деградація зразків АСЗ-5 робить його крихким, що може стати обмеженням для його використання в навантажених ділянках скелета.

9 УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ АЛОКОМПЗИТНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

Враховуючи вищевказані данні експериментальних досліджень нами було вдосконалено та розроблено методики кісткової алопластики дефектів довгих кісток та алокомпозитного ендопротезування у разі хірургічного лікування хворих з пухлинами довгих кісток. Мета даних розробок полягає в біорекопструкції довгої кістки, що уражена пухлиною, в підвищенні міцності та довговічності фіксації ендопротеза, зниженні ризику перипротезного перелому у віддаленому періоді, зниженні ризику розвитку порушень репаративних процесів у зоні контакту кісткового алотрансплантата та кістки-реципієнта та створенні умов для відновлення функції опори та ходи нижніх кінцівок та функції верхніх кінцівок в найкоротші терміни.

Перша методика – спосіб заміщення післярезекційного дефекту дистального відділу великогомілкової кістки артикуючим сегментарним алоімплантатом (отримано патент України «Спосіб алокомпозитного ендопротезування», Вирва О.Є., Головіна Я.О., Малик Р.В., № 145498, опубл. 10.12.20)

Першим етапом оперативного втручання виконується радикальне абластичне видалення пухлини кістки (сегментарна резекція) en block. Обов'язково проводиться експрес-біопсія – цитологічне дослідження кісткового мозку з каналу кістки для виявлення атипичних клітин та, у разі необхідності, виконується розширення зони резекції ураженої кістки. В зоні опилення кістки проводиться східцеподібна остеотомія. Один кінець сегментарного кісткового алотрансплантату та кістки-реципієнта обробляється таким чином, щоб виступаючі їх частини повністю співпадали.

Другим етапом проводиться саме заміщення післярезекційного дефекту довгої кістки. В інтрамедулярний канал сегментарного кісткового алотрансплантата вводять інтрамедулярний стрижень, проводять його

блокування за допомогою гвинтів без застосування кісткового цементу (формують алокомпозитний ендопотез). Вільна частина стрижня вводиться у кістковомозковий канал кістки реципієнта, а алотрансплантат та кістка реципієнта з'єднується таким чином, щоб «сходини» опилю кожного з них повністю співпадали. Далі проводиться блокування стрижня у кістці реципієнта. У зоні контакту кісткового алотрансплантата та кістки реципієнта додатково розташовуються вільні кісткові аутогрантати (з місцевих тканин кістки) та за допомогою швів фіксуються один до одного (рис. 9.1, 9.2). Після виконання заміщення дефекту кістки проводиться ретельне відновлення оточуючих м'язів.

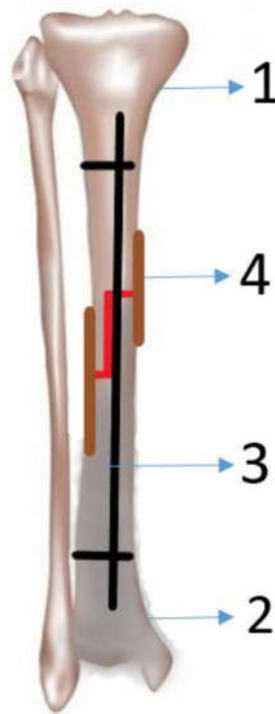
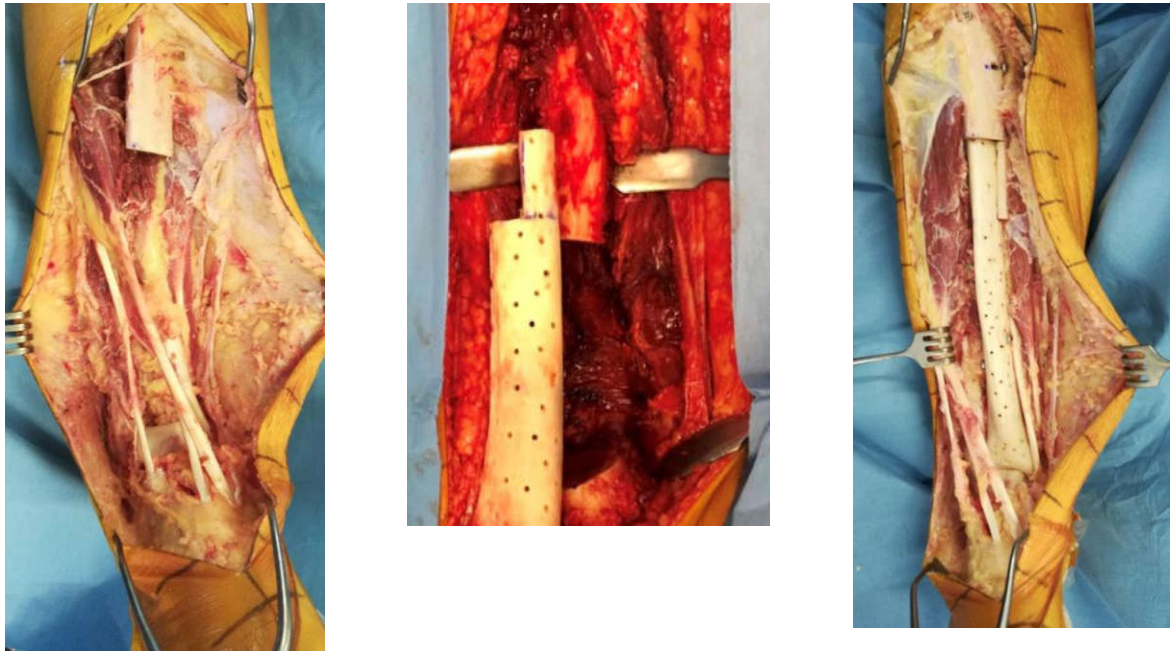


Рисунок 9.1 - схематичне зображення методики алокомпозитного ендопротезування довгої кістки, де 1- кістка реципієнта, 2 – кістковий сегментарний алоімплантат, 3- інтрамедулярний блокуючий стрижень, 4 – кісткові аутогрантати, що розташовані у зоні контакту кістки реципієнта та кісткового алоімплантата.

Застосування даної методики алокомпозитного ендопротезування дозволяє відновити кісткову тканину, провести біорекострукцію дефекта довгої кістки та відновити функцію ураженої кінцівки в найкоротші терміни.

Особливостями даного метода являється поєднання виконання східцеподібної остеотомії, інтрамедулярної фіксації алоімплантата та кістки реципієнта, а також первинної кісткової аутопластики зони контакту кісток.



а

б

в

Рисунок 9.2 – Зовнішній вигляд рани під час застосування методики (I): а) – післярезекційний дефект дистального відділу великогомілкової кістки; б) – східцеподібна остеотомія алоімплантата та кістки реципієнта; в) – імплантований сегментарний алоімплантат.

Друга методика.

Для удосконалення методики алокомпозитного ендопротезування з метою заміщення післярезекційних дефектів проксимального відділу стегнової кістки було розроблено власний ендопротез (рис. 9.3). Ендопротез має три частини. Проксимальна – з'ємна, яка фіксується до монолітної частини за допомогою гвинта та має можливість встановити правильну ротацію. Ця частина ендопротезу має отвори для фіксації м'язів до ендопротезу. Монолітна частина ендопротезу складається з двох компонентів. Верхня (середня) фіксується у кістковому алоімплантаті має чіткі розміри самого алоімплантата (розмір діаметру інтрамедулярного каналу) та передбачає щільну безцементну фіксацію у алоімплантаті. Також

ця частина ендопротезу має пористе покриття.

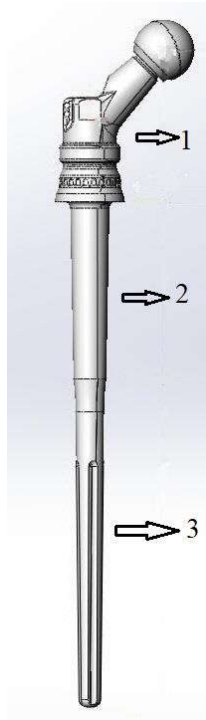


Рисунок 9.3 – Схематичне зображення ендопротезу проксимального відділу стегнової кістки для застосування методики алокомпозитного ендопротезування, де 1 – вертлюгова частина ендопротезу; 2 – частина для фіксації у кістковому сегментарному алоімплантаті; 3 – частина для фіксації у кістці реципієнта.

Частина ендопротезу, яка фіксується у кістці реципієнта (саме ніжка ендопротезу) має ребра фіксації та також має розміри каналу самої кістки реципієнта. Весь ендопротез має керамічне покриття. Під час імплантації ендопротезу також використовується схицеподібна остеотомія кістки реципієнта та алоімплантата для фіксації за типом «руського замка».

Першим етапом виконується імплантація ендопротезу у кістковий алоімплантат, другим – у кістку реципієнта. В зону контакту алоімплантата та кістки реципієнта додатково розташовуються кісткові аутотрансплантати, що фіксуються за допомогою швів. Капсула кульшового суглоба відновлюється за допомогою тканинної поліетилентерефтолатної трубки – attachment tube, яка вдягається на вертлюговий компонент ендопротезу. М'язи, що були відсічені та залишилися під час видалення пухлини підшиваються до

алоімпланта (рис.9.4.).

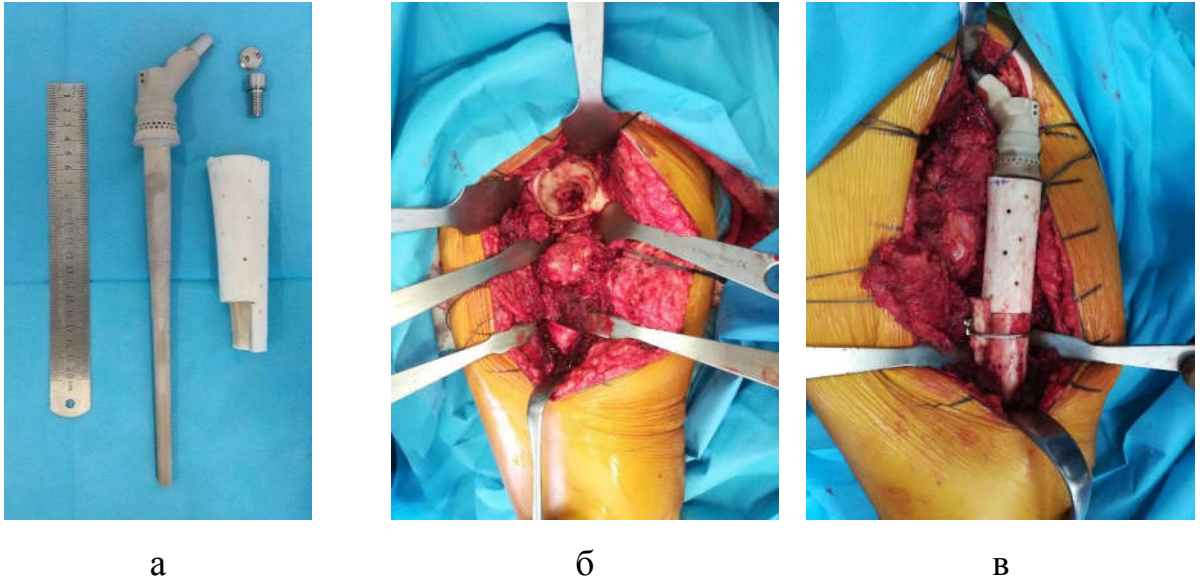


Рисунок 9.4 – методика алокомпозитного ендопротезування проксимального відділу стегнової кістки (II): а) – зовнішній вигляд індивідуального ендопотезу; б) – зовнішній вигляд рани – післярезекційний дефект в/3 стегнової кістки; в) – імплантований алокомпозитний ендопротез.

Таким чином, максимально зберігається кісткова тканина стегнової кістки, а завдяки конструкції ендопотезу та використанню фіксації кістки реципієнта та алоімпланта через сідцеподібну остеотомію досягається найбільша стабільність всієї конструкції. Особливості самого ендопротезу та його покриття дозволяє його імпантувати без використання кісткового цементу. Додаткове використання ауотрансплантатів та стабільність всієї конструкції дозволяє досягнути найкращих умов для репаративних процесів.

Дана методика відрізняється від відомих саме поєднанням індивідуального ендопротеза (його конструктивні особливості описані вище), з'єднанням алоімпланта та кістки реципієнта через сідцеподібну остеотомію та первинною кістковою ауопластиком у зоні контакту кісток, а також повністю безцементною фіксацією ендопротеза у каналі кісток.

Третя методика – заміщення післярезекційних діафізарних дефектів довгих кісток сегментарним кістковим алоімплантатом.

Дана методика заключається у використанні сегментарного кісткового

алоімплантата та аутотрансплантата із малогомілкової кістки з додатковою фіксацією накісною пластиною.

Після видалення пухлини формується дефект діяфізу кістки. Виділяється аутотрансплантат із малогомілкової кістки, який розташовується інтраканально у сегментарному алоімплантаті таким чином, щоб кінці аутотрансплантата виступали за межі алоімплантата. Кінці аутотрансплантата імпантуються у каналі фрагментів кістки. Виконується остеосинтез накістковою пластиною. У зону контакта алоімплантата та кістки реципієнта також додатково екстраканально встановлюються кісткові аутотрансплантати (рис.9.5).



Рисунок 9.5 – методика заміщення післярезекційного дефекту діяфізу кістки сегментарним алоімплантатом в комбінації з аутопластикою (III): а) – післярезекційний дефект стегнової кістки; б) – ало-та аутотрансплантати; в) – кісткові ало-, аутотрансплантати імпантовані у кістку реципієнта; г) – остеосинтез стегнової кістки пластиною.

Дана методика відрізняється від відомої тим, що аутотрансплантат із малогомілкової кістки імпантується без судинної ніжки, але додатково використовуються аутотрансплантати у зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта, що сприяє покращенню регенерації. Даний варіант методики можна застосовувати у клініках, де немає можливості виконувати мікросудинну пластику.

10 КЛІНІЧНА АПРОБАЦІЯ РОЗРОБЛЕНОЇ МЕТОДИКИ АЛОКОМПОЗИТНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

Дана методика була застосована у 7 хворих (5 чоловіків та 2 жінок) зі злюкисними пухлинами довгих кісток. Розподіл за нозологією був наступний: остеогенна саркома – 2 хворих, адамантінома – 1 пацієнт, недиференційована плеоморфна саркома – 2 хворих, саркома Юїнга – 1 пацієнт, мієлома – 1 хворий. Середній вік хворих становив - 35,6 р (від 18 років до 50 років). У 3 хворих патологічне пухлинне вогнище розташовувалося у дистальному відділі великогомілкової кістки. У цих випадках для заміщення післярезекційного дефекту кістки використовувався сегментарний артикулюючий алоімплантат. У 2 хворих пухлинний процес відзначався у діафізарній зоні стегнової кістки. Цим хворим виконувалося заміщення післярезекційного дефекту кістки сегментарним діафізарним алоімплантатом. У 2 хворих пухлинним процесом уражався проксимальний відділ стегнової кістки. В даних випадках виконувалося алокомполитне ендопротезування проксимального відділу стегнової кістки з кульшовим суглобом.

Згідно протоколів лікування злюкисних пухлин кісток 6 хворим проводилася поліхіміотерапія.

Всім хворим обов'язково виконувалося рентгенографічне та КТ – дослідження у післяопераційному періоді для контролю репаративних процесів, а також моніторингу онкологічного процесу.

В одному випадку у хворого с адамантиномою дистального відділу великогомілкової кістки в зв'язку з рецидивом пухлини було виконано ампутацію нижньої кінцівки на рівні н/3 стегна.

В результаті спостереження за хворими, яким проводилося хірургічне лікування за розробленою методикою відзначалися наступні ускладнення: ішемічний некроз м'яких тканин (в наслідок інтраопераційного перев'язування артерії, що була інтимно оточена пухлиною) – 1 випадок;

рецидив пухлини, що призвело до ампутації кінцівки – 1 хворий (клінічний приклад 2). Хворій з некрозом м'яких тканин в зоні оперативного втручання було виконано шкірно-м'язеву пластику та, таким чином, вдалося зберегти кінцівку (клінічний приклад 1). У всіх випадках відзначалося зрощення алоімплантата та кістки-реципієнта на терміні спостереження від 6 до 12 місяців. Середній срок спостережень за хворими склав від 1 місяця до 1 року. Загальна кількість ускладнень становила – 2 випадки (28,5%) (за E. R. Henderson.) Серед них механічних (переломи конструкцій, алоімплантатів) – 0, інфекційних – 0, рецидив пухлини – 1 випадок (14%), ішемічний некроз м'яких тканин у зоні оперативного втручання – 1 хвора (14%). Функціональні результати в середньому склали згідно зі шкалою MSTS – $(71 \pm 14) \%$ (min – 45 %, max – 76 %), шкалою TESS – $(73 \pm 16) \%$ (min – 48 %, max – 80 %).

Клінічні приклади:

Клінічний приклад 1.

У клініку інституту ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» звернулася хвора Д., 44 років, зі скаргами на наявність безболісного новоутворення в середній–нижній третині лівої гомілки (рис. 10.1 а,б).

З анамнезу хвороби було з'ясовано, що вперше ознаки пухлини помітила 2 роки до госпіталізації у ДУ «ІПХС ім проф.М.І.Ситенка НАМН України». В онкоцентрі за містом проживання хвора була прооперована, було видалено тільки м'якотканинний компонент пухлини та встановлено діагноз – поліморфноклітинна саркома гомілки. З приводу рецидиву пухлини виконано повторну операцію по видаленню пухлини та проведено 6 курсів поліхіміотерапії. За цей час ніяких втручань на вогнищі великогомілкової кістці не було проведено.

Пацієнтці у клініці інституту проведено комплексне обстеження, виконано рентгенологічне, КТ-дослідження (рис. 10.2).



Рисунок 10.1 - Зовнішній вигляд ураженої кінцівки хворої Д., 44 років, діагноз «недиференційована плеоморфна саркома правої великогомілкової кістки».

На рентгенограмах та КТ визначено масивну літичну деструкцію нижньої третини великогомілкової кістки з наявністю м'якотканинного компонента без пошкодження шкіряного покриву. Патологічне вогнище розташовувалося ексцентрично, переважно по передній поверхні кістки (рис. 10.2 а, 10.2 б, 10.2в).

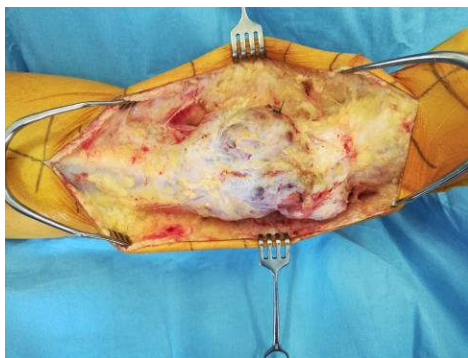


Рисунок 10. 2 - Рентгенограми (а, б) та КТ-скан (в) правої гомілки хворої Д., 44 р. Ексцентрично розташоване вогнище літичної деструкції комірчастої будови. Витончений корковий шар кістки, значний м'якотканинний компонент пухлини.

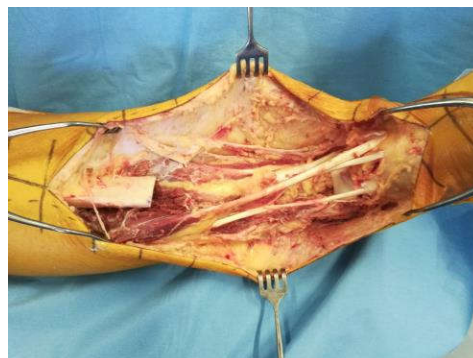
У результаті проведеного КТ-онкоскринінга органів та систем організму метастатичних уражень не виявлено.

Під час аналізу гістологічного матеріалу було встановлено діагноз «недиференційована плеоморфна саркома правої великогомілкової кістки». Діагноз було підтверджено імуногістохімічним дослідженням. У результаті комплексної діагностики встановлено діагноз: Недиференційована плеоморфна саркома дистального відділу правої великогомілкової кістки T2N0M0, II стадія, II клінічна група.

Хворій проведено хірургічне втручання: видалення пухлини en block, заміщення післярезекційного дефекту нижньої третини великогомілкової кістки сегментарним артикулюючим алоімплантатом з фіксацією блоківним інтрамедулярним стрижнем (рис. 10.3, 10.4). Інтраопераційно спостерігалася інвазія пухлиною передньої великогомілкової артерії, тому вона була перев'язана та відсічена. Сухожилки розгиначів ступні та пальців було збережено. Під час операції використано східцеподібну остеотомію середньої третини великогомілкової кістки та сформовано відповідну частину на кістковому алоімплантаті. Дана форма кінців кісток дозволяє досягнути найбільшого контакту кістки реципієнта та кісткового алоімплантату, а також більш стабільної їхньої фіксації. Додатково у зону контакту кістки реципієнта та алоімплантата було розміщено кісткові аутотрансплантати для покращення первинного репаративного процесу. Дистальний міжгомільковий синдесмоз було фіксовано гвинтами. Рана була ушита та гомільково-ступневий суглоб фіксовано у циркулярній вікончатій гіпсовій пов'язці.



а



Б



В

Рисунок 10.3. - Інтраопераційне фото пухлинного ураження нижньої третини великогомілкової кістки хворої Д. а) пухлинне ураження всього дистального відділу великогомілкової кістки з тонким шаром псевдокапсули, б) вид рани після видалення пухлини – масивний дефект великогомілкової кістки та м'яких тканин, що оточують, в) фото видаленого препарату пухлини.

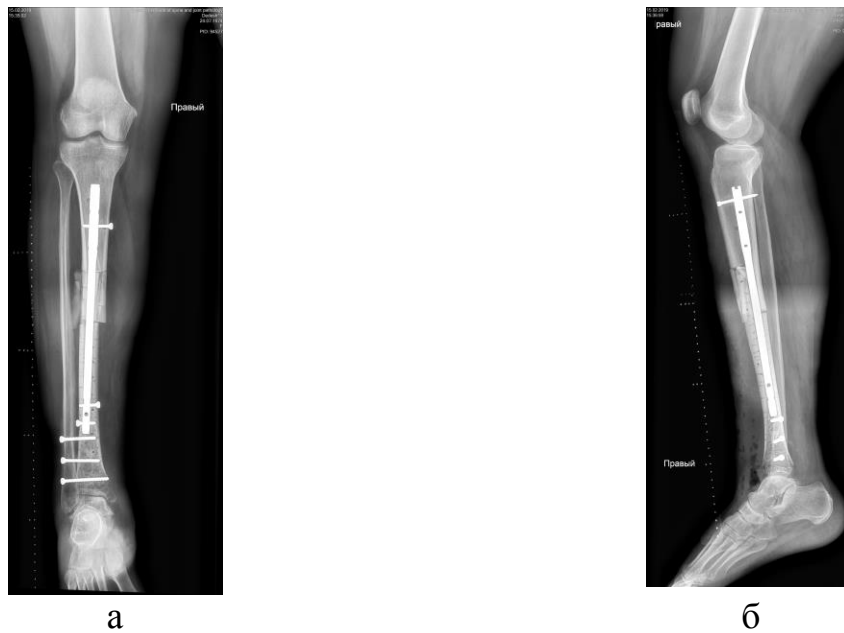


Рисунок 10.4. - Рентгенограми правої гомілки хворої Д. після оперативного втручання. Післярезекційний дефект н/3 великогомілкової кістки, що заміщено алоімплантатом та фіксовано інтрамедулярним стрижнем.

Протягом періоду спостереження після операції, було визначено ішемічний некроз м'яких тканин передньої поверхні н/3 гомілки, що пов'язаний з видаленням передньої великогомілкової артерії (рис. 10.5а). Проводилися некректомії, вакуумна терапія рани (рис. 10.5б). Після «очищення» рани було виконано оперативне втручання – шкірно-фасціальна пластика дефекту м'яких тканин н/3 гомілки латеральним перфорантним шкірно-фасціальним транспозиційним надкісточковим клапотом в комбінації з вільно розщемленим клапотом (рис.10.6, 10.7).



а



б

Рисунок - 10.5 – Зовнішній вигляд рани дистального відділу гомілки: а) ішемічний некроз м'яких тканин передньої поверхні гомілки та ступні, б) вид рани після вакуумної терапії – грануляційна тканина.



Рисунок 10.6 - Зовнішній вигляд рани дистального відділу правої гомілки та розмітка – планування шкіряно-фасціального клапота для пластики дефекта м'яких тканин.



Рисунок 10.7 – Зовнішній вигляд гомілки пацієнтки Д., 44 р., після шкіряно-фасціальної пластики.

Після операції нижню кінцівку фіксували у гіпсовій пов'язці. Через 1,5 місяці на контрольному огляді спостерігалася повна перебудова трансплантатів м'яких тканин та 100% приживлення клаптів (рис. 10.8, 10.9).



Рисунок 10.8 – Загальний вигляд гомілки та ступні хворої Д., р. через 1,5 місяця після шкірно-фасціальної пластики.



Рисунок 10.9 - Рентгенограми правої гомілки хворої Д. через 1 рік після оперативного втручання (зона контакту алоімплантата та кістки реципієнта). Після резекційний дефект н/3 великогомілкової кістки, що заміщено алоімплантатом та фіксовано інтрамедулярним стрижнем. Репарація кісток, але без повної кісткової перебудови.

Через 1 рік спостереження на рентгенограма гомілки спостерігалася зрощення кісткових трансплантатів з кісткою реципієнта, але повної перебудови кісткової тканини не відбулося. Хвора ходить без додаткової опори.

Клінічний приклад 2.

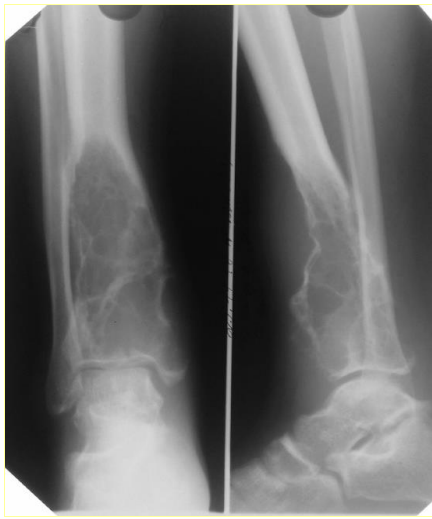
У клініку інституту ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» звернувся хворий А., 17 років, зі скаргами на наявність безболісного новоутворення в середній–нижній третині лівої гомілки (рис. 10.10 а,б). Новоутворення помітив після незначної спортивної травми 4 міс. тому. Раніше лікування не отримував.

Пацієнтові проведено комплексне обстеження, виконано рентгенологічне, КТ-дослідження, проведено біопсію патологічного утворення великогомілкової кістки.



Рисунок 10.10 - Зовнішній вигляд ураженої кінцівки хворого А., 17 років, діагноз «адамантинома лівої великогомілкової кістки».

На рентгенограмах, КТ та МРТ визначено масивну літичну деструкцію нижньої третини великогомілкової кістки з наявністю м'якотканинного компонента. Патологічне вогнище розташовувалося ексцентрично, переважно по передній поверхні кістки (рис. 10.11 а, 10.11 б, 10.11в, 10.12 а, б). Рентгенологічна картина за період 2 міс. мала негативну динаміку у вигляді збільшення розмірів деструкції (рис. 10.13 а, 10.13 б, 10.13 в, 10.13 г).



а

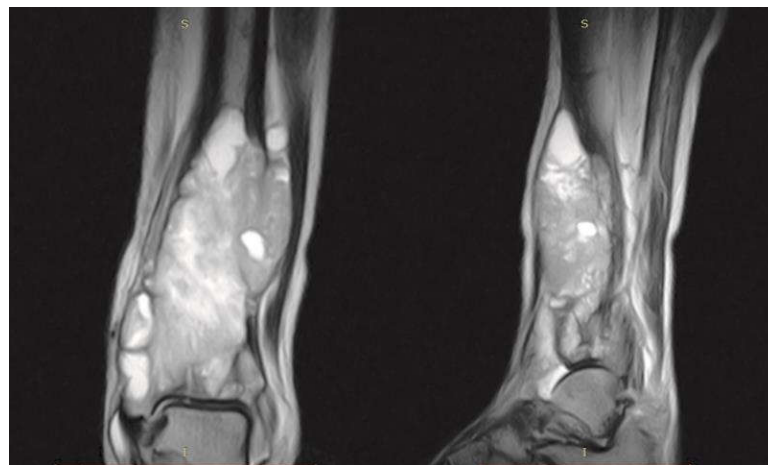


Б



в

Рисунок 10.11 - Рентгенограми (а) та КТ-скани (б) лівої гомілки хворого А. Ексцентрично розташоване вогнище літичної деструкції комірчастої будови. Витончений корковий шар кістки, значний м'якотканинний компонент пухлини.



а

б

Рисунок 10.12 - МРТ – скани лівої гомілки хворого А. Т2 зважене зображення. Масивне пухлинне ураження н/3 гомілки.

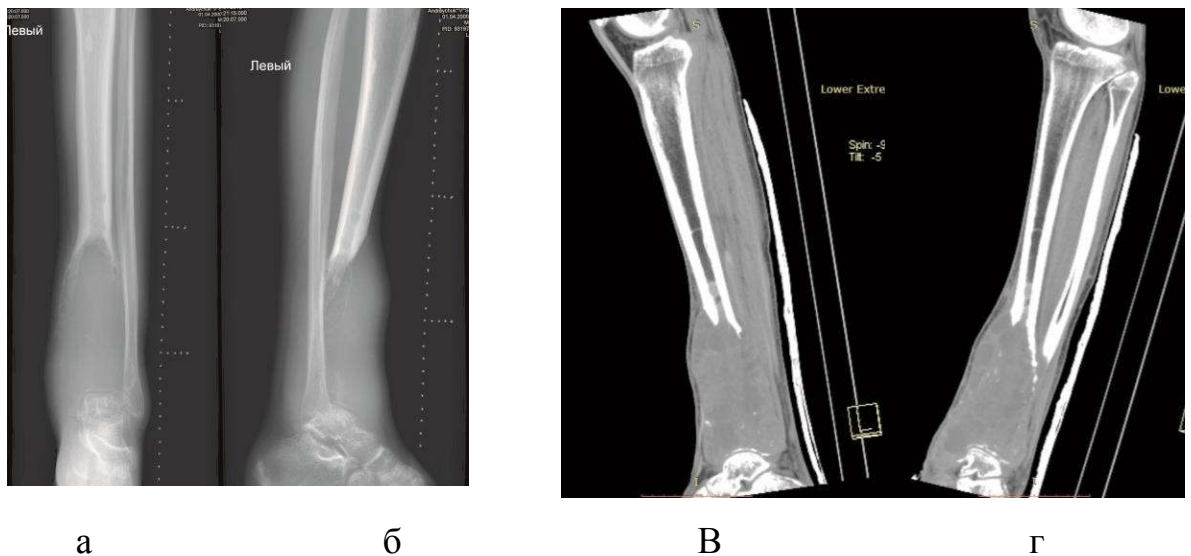


Рисунок 10.13 - Рентгенограми (а) та КТ-скани (б) лівої гомілки хворого А через 2 міс. Літичне ураження нижньої третини великогомілкової кістки суттєво збільшилося: визначено відсутність кортикального шару кістки та будь-якої структури самого вогнища.

У результаті проведеного КТ-онкоскринінга органів та систем організму метастатичних уражень не виявлено.

Під час гістологічного аналізу біопсійного матеріалу було встановлено діагноз «адамантинома». Діагноз було підтверджено імуногістохімічним дослідженням. Результати імуногістохімічного дослідження: CD 99(12E7) – негативна реакція; Epithelial Membrane Antigen (EMA) (E29) - вогнищева позитивна реакція; Cytokeratin pan (AE1 and AE3) – позитивна реакція. Заключення – адамантинома. ICD – O code 9261/3.

У результаті комплексної діагностики встановлено діагноз: Адамантинома нижньої третини лівої великогомілкової кістки T2N0M0, II стадія, II клінічна група.

Пацієнту проведено хірургічне втручання: видалення пухлини en bloc, заміщення післярезекційного дефекту нижньої третини великогомілкової кістки сегментарним артикулюючим алотрансплантатом з фіксацією блоківним інтрамедулярним стрижнем (рис. 10.14, 10.15 а, 10.15 б).

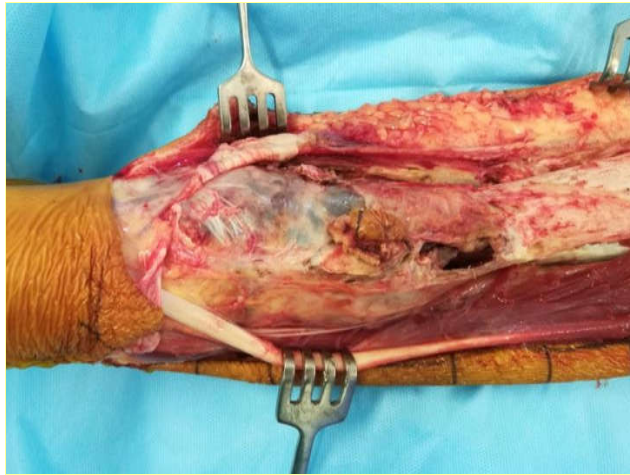


Рисунок 10.14 - Інтраопераційне фото пухлинного ураження нижньої третини великогомілкової кістки хворого А. Пухлинне ураження всього дистального відділу великогомілкової кістки з тонким шаром псевдокапсули.



а



б

Рисунок 10.15 - Рентгенограми лівої гомілки хворого А. після оперативного втручання. Післярезекційний дефект н/3 великогомілкової кістки, що заміщено алотрансплантатом та фіксовано інтрамедулярним стрижнем.

Протягом періоду спостереження після операції, було визначено зрощення алотрансплантату та кістки реципієнта. Але на контрольних рентгенограмах та КТ лівої гомілки на 8 післяопераційному місяці, було відзначено рецидивування адамантиноми, «skip-lesions» великогомілкової

кістки у в/3 діяфіза та ураження лівої малогомілкової кістки у дистальному та проксимальному відділах, а також тотальне ураження лівої таранної кістки (рис. 10.16 а, 10.16 б, 10.16 в). Клінічно відзначалися погіршення загального стану хворого, ознаки інтоксикації, анемія.

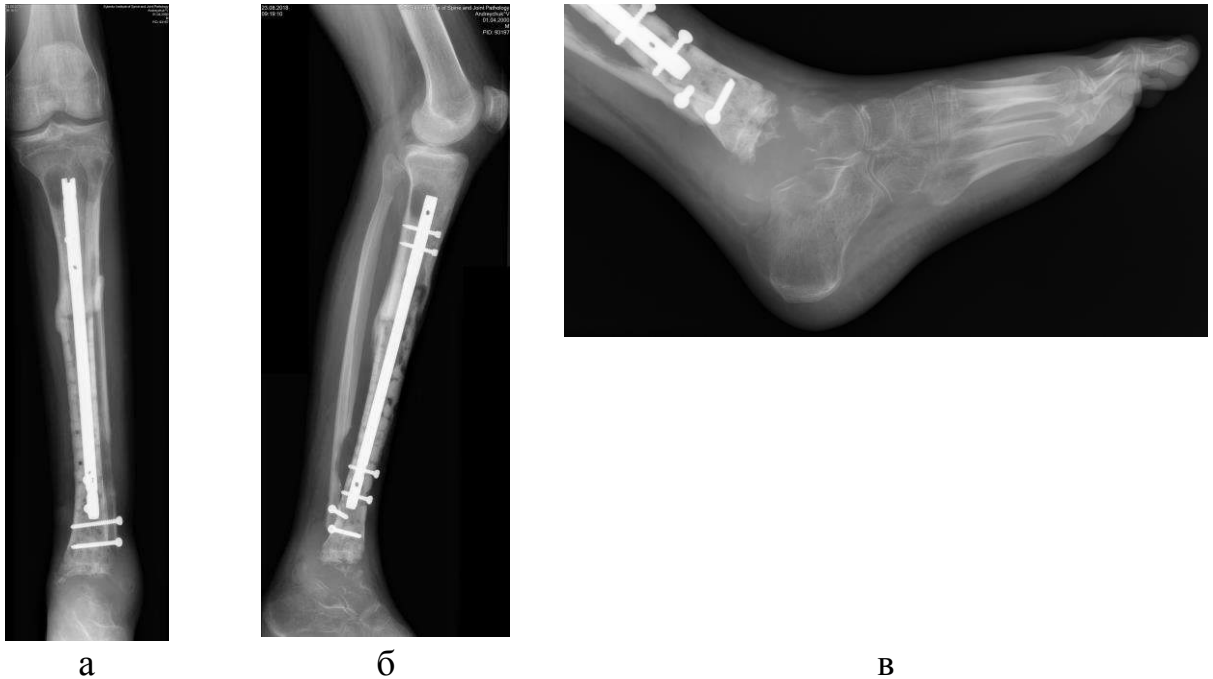


Рисунок 10.16 - Рентгенограми лівої гомілки та ступні хворого А. – пролонгація літичного ураження в/3 великогомілкової кістки, малогомілкової кістки в в/3 та н/3, тотальне ураження таранної кістки – рецидив адамантіноми.

Враховуючи масивне пухлинне ураження кісток лівої гомілки та лівої стопи, було вирішено виконати ампутацію лівої нижньої кінцівки на рівні нижньої третини стегна. Через 3 міс. після хірургічного лікування ознак рецидивів і віддаленого метастазування не виявлено. Проведено протезування лівої кінцівки, пацієнт реалізує акт ходи без додаткової опори, продовжує навчання у вищому учбовому закладі.

Видалений препарат гомілки було досліджено у патоморфологічній лабораторії. Досліджувалася безпосередньо зона контакту алоімплантату та кістки-реципієнта.

Гістологічне дослідження. З ампутованої кінцівки препарували великогомілкову кістку з алоімплантатом. Для дослідження обирали ділянки зрощення тканини-реципієнта з алоімплантатом.

Результати гістологічного дослідження. При дослідженні видаленого препарату макроскопічно відзначалося зрощення алоімплантата та кістки-реципієнта (рис. 10.17).

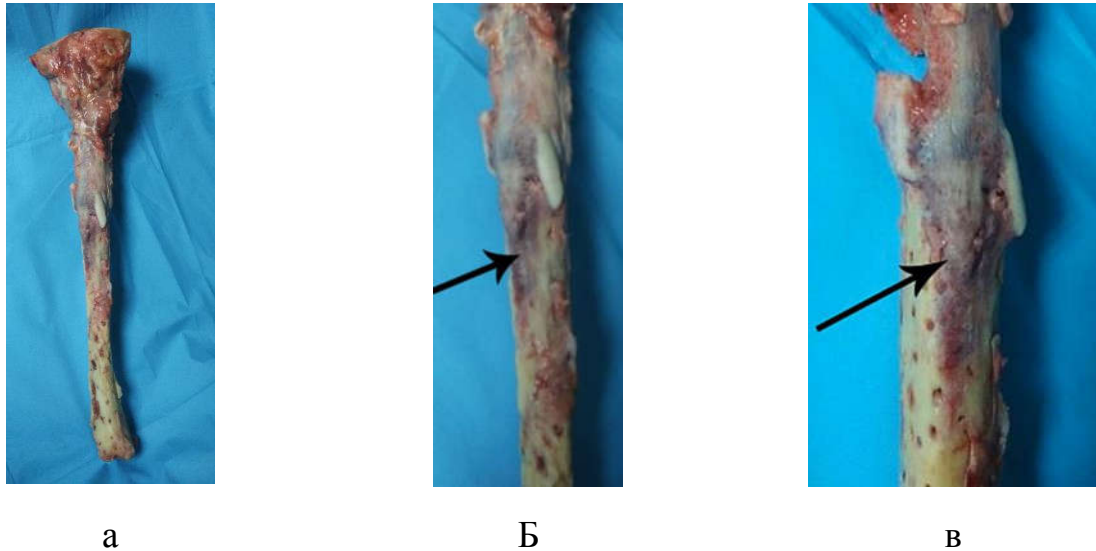


Рисунок 10.17 - Препарат великогомілкової кістки: а – дистальна $\frac{1}{2}$ кістки – алоімплантат, проксимальна – кістка-реципієнта з наявністю пухлини. Відзначається зрощення кістки з алоімплантатом; б , в – фрагменти даного препарату – зона контакту алоімплантату та кістки-реципієнта. Стрілками вказано (рисунок 3б та 3в) нашарування та проростання кістки у алоімплантат.

В результаті проведеного гістологічного дослідження видаленого препарату ураженої гомілки, зокрема зони контакту алоімплантата та кістки-реципієнта чітко візуалізували матеріал кісткового імплантата, по зовнішній поверхні якого та у внутрішніх відділах відмічено утворення молодої кісткової тканини у вигляді нашарування кісткових трабекул. Їхній матрикс був забарвлений яскраво еозинофільно, у ньому розташовувалися з підвищеною густиною великі остецити, які ще не утворювали лакуни. Тобто, клітини перебували в тій фазі розвитку, коли вони ще беруть активну участь у синтезі

компонентів матриксу, а за структурою близькі до остеобластів, відповідно, кісткові трабекули були грубоволокнистими. По зовнішній поверхні кісткових трабекул розташовувався шар остеобластів різної функціональної активності. Крім кісткових трабекул, у внутрішніх відділах алоімплантата спостерігали кровоносні капіляри, малодиференційовані клітини, фібробласти (рис 10.18).

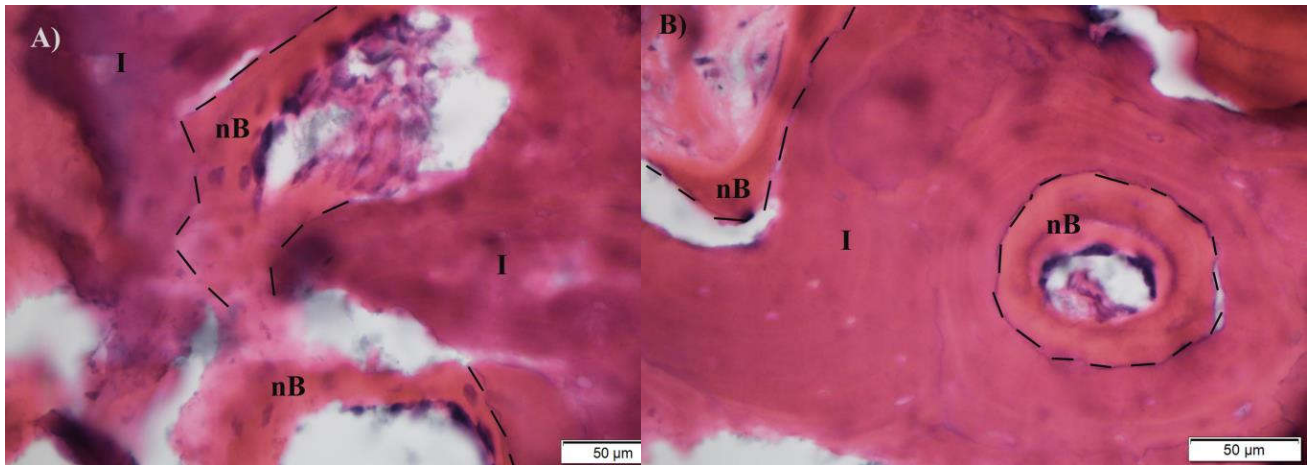


Рисунок 10.18 - Фрагмент алоімплантата (I). новоутворена кістка (nB) в суміжній частині з алоімплантатом. Штриховою лінією відзначено межу новоутвореної кістки та алоімплантата. А) новоутворена кісткова тканина. В) новоутворена пластинчаста кістка. Гематоксилін еозин.

Таким чином, кісткова тканина формувалася на поверхні кісткового алогенного матеріалу проростала в його внутрішні відділи, утворюючи міцний контакт «кістка – імплантат».

Клінічний приклад 3.

Хворий Ж., 45 років, поступив у клініку зі скаргами на біль у в/3 лівого стегна. В результаті комплексного обстеження (клінічне, рентгенологічне (рентген (рис 10.19 а), КТ(рис. 10.19 б)), патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу, дослідження стернального пунктату) встановлено діагноз: міелома проксимального відділу лівої стегнової кістки T2N0M0, II ст., II кл.гр. Враховуючи даний діагноз, високий ризик розвитку патологічного перелому стегнової кістки, першим етапом було виконано

оперативне втручання: видалення пухлини en block, заміщення післярезекційного дефекту в/3 лівої стегнової кістки алокомпозитним ендопротезом. Використовувався розроблений в ДУ «ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України» індивідуальний ендопротез, а також сегментарний кістковий алоімплантат, що стерилізувався через насичення антибіотиками (рис. 10.20).



а



б

Рисунок 10.19 - А-Рентгенограма лівого стегна хворого Ж., 45 р.Б – комп'ютерна томограма стегна хворого Ж, 45 р до оперативного втручання. Діагноз: міелома проксимального відділу лівої стегнової кістки T2N0M0, II ст., II кл.гр.

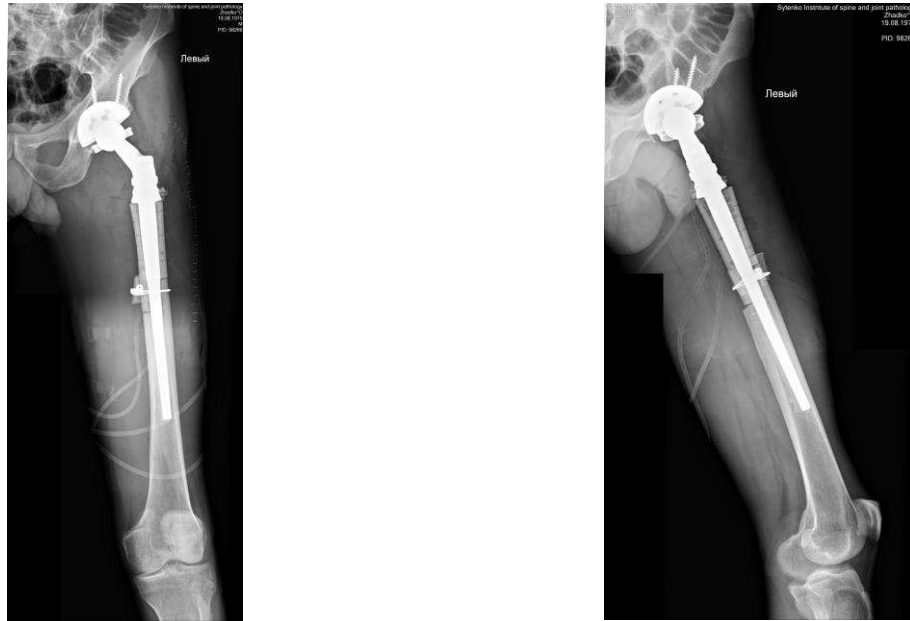


Рисунок 10.20 - Рентгенограми хворого Ж, 45р., після оперативного втручання: видалення пухлини en block, заміщення післярезекційного дефекту в/3 лівої стегнової кістки алокомпозитним ендопротезом

Післяопераційний період протекав без ускладнень. Хворий знаходиться під спостереженням у клініці ДУ «ПХС ім. проф.М.І.Ситенка НАМН України». В подальшому планується лікування у онкогематологів (можлива поліхіміотерапія).

Клінічний приклад 4.

Хвора Б., 10 років поступила у клініку ДУ «ПХС ім проф. М.І.Ситенка НАМН України» зі скаргами на біль у правому стегні. В результаті комплексного обстеження встановлено діагноз – остеосаркома діяфізу правої стегнової кістки T2N0M0 II ст., II кл.гр. (рис. 10.21). Хвора пройшла курси неoad'ювантної поліхіміотерапії. Проведено оперативне втручання за III методикою. Післярезекційний дефект діяфізу стегнової кістки заміщено сегментарним алоімплантатом з інтрамедулярно розташованим у ньому ауто трансплантаті з малогомілкової кістки та додатковою аутопластикомою зон контакту кісток (рис.10.22). Після оперативного втручання отримала ад'ювантну поліхіміотерапію. Через півроку на рентгенограмах стегна спостерігалось зрощення трансплантатів та повна перебудова кісткової тканини (рис.10.23). Пацієнтка ходить без додаткової опори.



Рисунок 10.21 – Рентгенограми хворої Б., 10 р. Діагноз – остеосаркома діяфізу правої стегнової кістки.

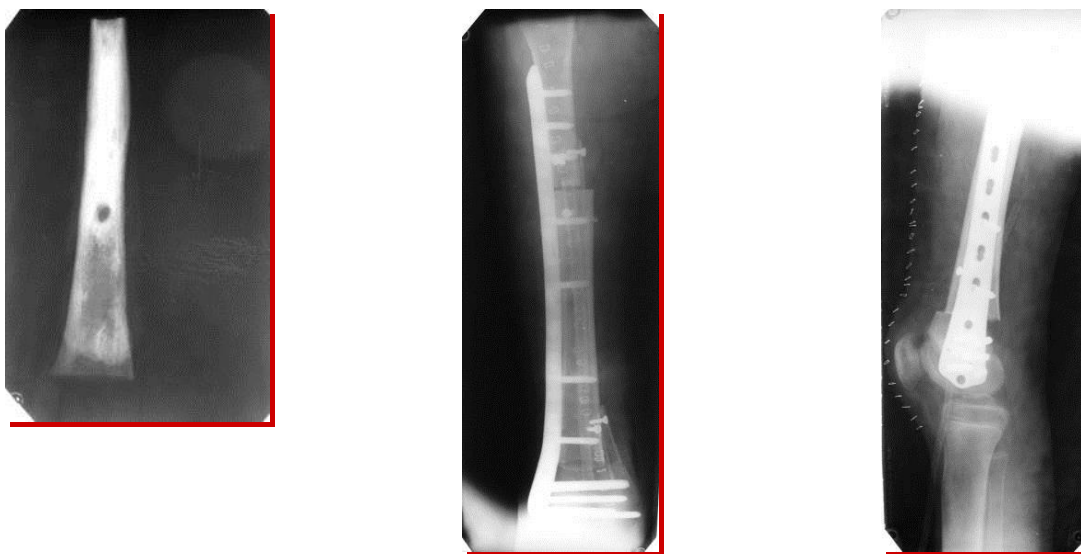


Рисунок 10.22 – Рентгенограми видаленого препарата пухлини та післяопераційні рентгенограми стегна.



Рисунок 10.23 – Рентгенограми хворої Б. через півроку після операції. Зрощення кісткових трансплантатів та їхня перебудова.

Відновлення розгинального апарату колінного суглоба у разі ендопротезування проксимального відділу великогомілкової кістки після видалення пухлини кісток (клінічна апробація).

В клініці ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» 48 хворим на пухлинні ураження проксимального відділу великогомілкової кістки було виконано модульне ендопротезування післярезекційного дефекту великогомілкової кістки та колінного суглоба. Вік пацієнтів складав від 12 до 74 років, серед них було 20 чоловіків (41,7 %) і 28 жінок (58,3 %). Розподіл за нозологічними групами наведено в табл.10.1.

Пацієнтів розділили на дві групи: I (36 осіб) — первинне модульне ендопротезування після видалення пухлини, II (12 хворих) — ревізійне модульне оперативне втручання з приводу наслідків пухлинного ендопротезування (пацієнти з ускладненнями, яким первинне хірургічне втручання виконано в інших лікувальних закладах).

Таблиця 10.1 - Розподіл пацієнтів за нозологічними групами

Нозологія	Група хворих	
	I (первинне модульне ендопротезування)	II (ревізійне втручання)
Хондробластома (n = 7)	5	2
Десмопластична фіброма (n = 1)	1	–
Гістіоцитома (недиференційована плеоморфна саркома) (n = 6)	4	2
Гігантоклітинна пухлина (n = 18)	16	2
Лімфома (n = 1)	1	–
Остеосаркома (n = 12)	7	5
Синовіальна саркома (n = 1)	–	1
Метастатичне ураження (n = 2)	2	–
Загалом (n = 48)	36	12

Ускладнення, що виникли після модульного ендопротезування, розподілили на онкологічні, механічні та немеханічні (за класифікацією E. R. Hendeson і співавт. Відповідно до даної класифікації, було виділено 5 типів ускладнень:

I – пов'язані з неспроможністю м'яких тканин (розрив зв'язки наколінка, розходження країв рани та інші дефекти покривних тканин);

II — асептична нестабільність;

III — порушення конструкції і перипротезні переломи;

IV — інфекційні;

V — локальний рецидив пухлини (табл. 10.2).

Таблиця 10.2 - Розподіл виявлених ускладнень за типами

Тип ускладнення	Група пацієнтів		Загалом
	I	II	
I	1 (2,78%)	2 (16,6 %)	3 (6,25%)
II	1 (2.78%)	0	1 (2,08%)
III	0	0	0
IV	9 (25%)	3 (25%)	12 (25%)
V	2 (5,55%)	0	2 (4,17%)
Загалом	13 (36,1 %)	5 (41,6 %)	18 (37,5%)

У процесі лікування 10 (21,2 %) пацієнтам виконано міофасціопластичну ампутацію на рівні середньої третини стегна: у зв'язку з перипротезною інфекцією — 8 осіб, рецидивом пухлини — 2.

Функціональний результат оцінювали за шкалами MSTS і TESS.

У результаті аналізу встановлено, що в середньому через 2-2,5 міс. пацієнти повертались до звичайного образу життя. Функціональні результати за шкалою MSTS становили (73 ± 12) %, за шкалою TESS — (74 ± 16) %, що відповідає добрим функціональним результатам. Загальний період спостереження за хворими становив від 6 міс. до 11 .

Ускладнення, пов'язані з неспроможністю м'яких тканин. I тип ускладнень зареєстровано в 3 (6,25 %) пацієнтів: у I групі — 1 (2,78 % від усіх ускладнень групи) через 6 міс. після ендопротезування, у II — 2 (16,6%) через 2 тижні й 1 рік відповідно. В усіх спостереженнях ендопротез було збережено. Серед ускладнень виявлено 3 випадки відриву зв'язки наколінка. Це обумовлено порушенням ортопедичного режиму хворими.

В одного пацієнта II групи відмічено формування стійкої розгинальної контрактури колінного суглоба, причиною якого можна вважати фібротизацію м'яких тканин. Адже кожне хірургічне втручання — це значна

травма для сегмента і кінцівки, а враховуючи наявність інфекції цієї ділянки в анамнезі, утворення масивних рубців у подібних випадках є неминучим.

Асептична нестабільність ендопротеза (II тип ускладнень) за нашими даними було виявлено лише в 1 пацієнта (2,78 %) через 6 років після первинного ендопротезування.

Механічних ускладнень, таких як перипротезні переломи, переломи компонентів ендопротеза (III типу) в нашому дослідженні не виявлено.

Ускладнення IV типу – перипротезну інфекцію виявлено у 12 хворих із 48, тобто 25 % від усіх ускладнень. Терміни її розвитку становили від 12 діб до 4 років. У I групі пацієнтів зареєстровано 9 (25%), у II — 3 (25%).

V тип ускладнень. Місцевий рецидив пухлинного ураження виявлено у 2 (5,55 % від всіх ускладнень) пацієнтів I групи: через 6 міс. після хірургічного втручання в пацієнтки з низькодиференційованою саркомою верхньої третини правої великогомілкової кістки, через 3 роки – у хворого на остеосаркому верхньої третини лівої великогомілкової кістки. Обом пацієнтам виконано міофасціопластичну ампутацію на рівні середньої третини стегна.

Клінічний приклад 5

Приклад відновлення розгинального апарата колінного суглоба після індивідуального ендопротезування проксимального відділу великогомілкової кістки у разі її пухлинного ураження.

Пацієнтка М., 49 років, історія хвороби № 97077, звернулась до ДУ «ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка НАМН» зі скаргами на біль у проксимальному відділу гомілки. Із анамнезу відомо, що біль у лівому колінному суглобі турбує близько 2 років. За місцем проживання отримала лікування з приводу лівобічного гонартрозу з тимчасовою позитивною динамікою: одержувала протизапальну терапію, хондропротектори,

14.11.2019 отримала травму в результаті падіння, тоді саме виявлено патологічний перелом проксимального відділу великогомілкової кістки

(ПВБК). Після комплексного обстеження в клініці ПХС, хворій було встановлено діагноз: Хондробластома проксимального відділу лівої великогомілкової кістки, III стадія за класифікацією Enneking. Патологічний перелом проксимального відділу лівої великогомілкової кістки (рис. 10.24). Виконане хірургічне втручання: видалення пухлини ПВБК «en bloc» (сегментарна резекція), заміщення післярезекційного дефекту ПВБК модульним ендопротезом (рис. 10.26). Під час хірургічного втручання виконана реінсерція м'язово-фасціального комплексу гомілки до «Attachment tube» (рис. 10.25, а), наступним етапом виконано мобілізацію розгинального апарата колінного суглоба (рис. 10.25, б) та фіксацію зв'язки наколінка до «Attachment tube» (рис. 10.25, в). Наступним етапом фіксовано та ушито капсулу колінного суглоба (рис. 10.25, г).

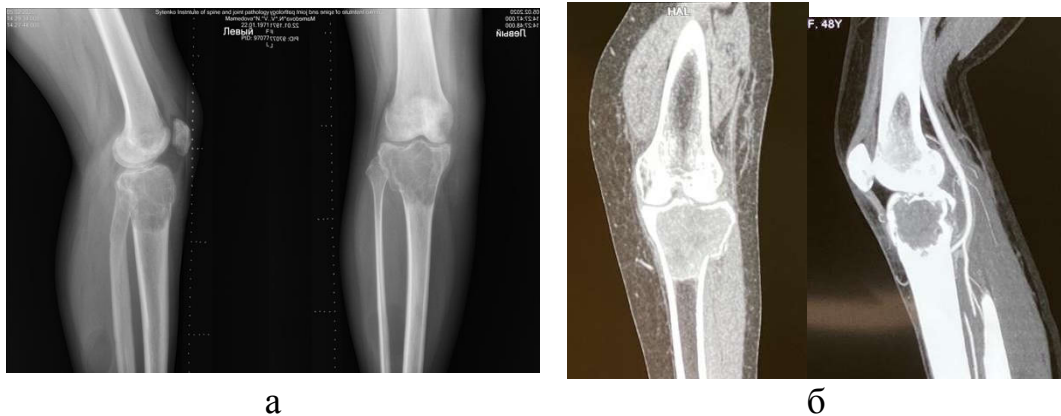


Рисунок 10.24 - Фотовідбитки рентгенограм (а) і СКТ (б) ПВБК пацієнтки М., 49 років.

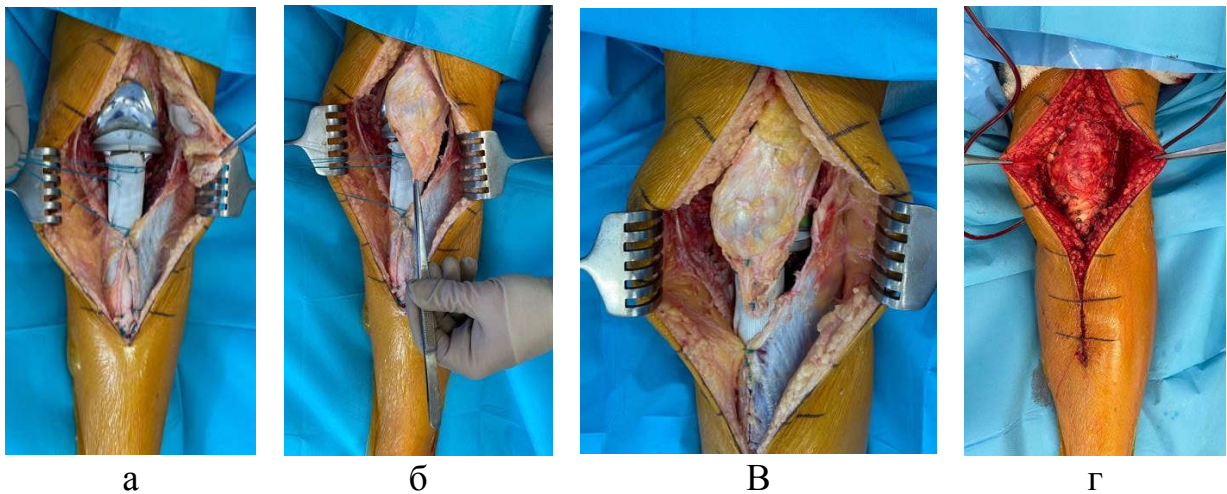


Рисунок 10.25 - Інтраопераційні фотовідбитки пластики розгинального апарату колінного суглоба та м'яких тканин пацієнтки М., 49 років: а) фіксація фасціально-м'язового комплексу гомілки до модульного ендопротеза ПВВК; б) мобілізація розгинального апарату колінного суглоба; в) фіксація зв'язки наколінка до «Attachment tube»; г) вигляд рани після відновлення м'якотканинного дефекту проксимального відділу гомілки.



Рисунок 10.26 - Фотовідбитки рентгенограм ПВВК пацієнтки М., 49 років, після операції (а) та препарату видаленої пухлини ПВВК (б).

У післяопераційному періоді на 2-у добу розпочато ізотонічне скорочення м'язів, на 3-ю добу – розроблення рухів у колінному суглобі, навантаження на прооперовану кінцівку. Дренажі видалено на 4-ту добу після операції. Фіксацію кінцівки в післяопераційному періоді не проводили. Через 9 діб після операції пацієнтка почала ходити без допоміжної опори (ходунків) та відновлено одноопорність нижньої кінцівки (рис. 10.27).



Рисунок 10.27 - Функція колінного суглоба на 9 добу після модульного ендопротезування ПВВК пацієнтки М, 49 років.

ВИСНОВКИ

1 В результаті проведеного метааналізу встановлено, що метод алокомпозитного ендопротезування має статистично достовірну перевагу даних функціональних результатів за шкалою MSTs над методом модульного ендопротезування у разі лікування пухлин проксимального відділу стегнової кістки, а також спостерігалось значне зменшення інфекційних ускладнень при алокомпозитному ендопротезуванні.

2 В результаті проведеного математичного моделювання було виявлено, що виконання східцеподібної остеотомії стегнової кістки дозволяє вдвічі знизити рівень механічних напружень саме в зоні остеотомії в порівнянні з моделями, з поперечною остеотомією.

Набуття міцності кісткового регенерату приводить до вирівнювання величин напружень, як між контрольними точками кожної з моделей, так і між моделями з різними видами остеотомії стегнової кістки

3 В результаті біомеханічних експериментальних досліджень на 3 місць спостереження, міцність оперованих кісток у тварин статистично близькі, але при східцеподібній остеотомії міцність оперованих кісток близька до інтактних, тоді як при поперечній остеотомії, міцність оперованих кісток значущо поступається міцності інтактних.

На 6 місяць після операції міцність кісток зростає у разі обох видах остеотомії, але у порівняння між собою міцність кісток із східцеподібною остеотомією значущо більша, ніж у разі поперечній. При цьому у разі поперечній остеотомії міцність оперованих кісток наближається до міцності інтактних, а при східцеподібною – перевищує останні.

4 На підставі гістологічного дослідження підтверджено біологічну сумісність матеріалів: мікропористого поліетилентерефталату (attachment tube), іржостійкої сталі з покриттям із корундової кераміки, титану. Доведено формування тісного контакту між ними та прилеглими тканинами, які утворюються в ділянці травми, без ознак запальної реакції.

У разі використання attachment tube в зоні травмованої зв'язки

наколінка через 15 діб після травми виявлено утворення грануляційної та сполучної тканин із підвищеним вмістом клітин, які синтезують компоненти клітинного матриксу, переважно колаген III типу. У процесі реорганізації регенерату утворюється сухожилкоподібна тканина, яка через 3 міс. після травми побудована з пучків колагенових волокон (переважно з колагеном I типу) і фібробластів. За умов фіксації розсіченої зв'язки наколінка до іржостійкої сталі з покриттям із корундової кераміки або титану в зоні травми формувалися сполучна різного ступеня зрілості та хрящова тканини в різних співвідношеннях.

Найменший прояв деструктивних змін на всіх термінах спостереження у травмованій зв'язці наколінка виявлено в разі її фіксації на мікропористому поліетилентерефталаті порівняно з двома іншими групами ($p < 0,001$).

5 У результаті морфологічного дослідження встановлено, що за умов введення циліндричних блоків, виготовлених із склокристалічного кальційфосфатного матеріалу АСЗ-5, у дистальний метафіз стегнової кістки щурів остеорапарація навколо них перебігає відповідно до загальновідомих стадій з утворенням кісткової тканини пластинчастої структури на кінцевий термін дослідження (90 діб).

Характерною особливістю матеріалу АСЗ-5 є його поступова резорбція з утворенням по периметру та у зовнішніх відділах кісткової тканини та проникненням у внутрішні ділянки тканинної рідини, малодиференційованих клітини, фібробластів, а на кінцевий термін дослідження (90 діб) — сполучної тканини. Через 90 діб після операції в кістковому мозку, який межував із матеріалом імплантата АСЗ-5, виявлено клітини макрофагальної системи, які беруть участь у його утилізації.

6 Розроблено та удосконалено методики заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними алоімплантатами з різними видами фіксації в залежності від локалізації процесу. Розроблено індивідуальний ендопротез для алокомпозитного ендопротезування проксимального відділу

стегнової кістки та удосконалено методику алокомпозитного ендопротезування.

7 Проведено клінічну апробацію розроблених методик з застосуванням сегментарних алоімплантатів, а також методики відновлення розгинального апарату колінного суглоба у разі модульного ендопротезування проксимального відділу великогомілкової кістки з позитивними результатами.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Mumford J.E. Management of Bone Defects: A Review of Available Techniques / J.E. Mumford, A.H. Simpson // Iowa Orthop. J. – 1992. – Vol. 12. – P. 42-49.
2. Lee SH, Ahn YJ, Chung SJ, Kim BK, The use of allograft prosthesis composite for extensive proximal femoral bone deficiencies^ a2-to 9,8 – year follow-up study. Arthroplasty. 2009; 24 (8) 1241-1248/
3. Mayle Jr., Paprosky WG. Massive bone loss: allograft – prosthetic composites and beyond. J.Bone Joint Surg Br. 2012; 94 (11 Suppl A) 61-6410.
4. Temple H.T. Segmental limb reconstruction after tumor resection. / H.T. Temple, T.R. Kuklo, R.A. Lehman Jr, R.D. Heekin, B.H. Berrey // Am J Orthop. – 2000. – Vol. 29 (7). – p. 524-529.
5. Ruggieri P, Mavrogenis AF, Guerra G, Mercuri M. Preliminary results after reconstruction of bony defects of the proximal humerus with an allograftresurfacing composite. J Bone Joint Surg Br. 2011;93(8):1098–110310.1302/0301-620X.93B8.26011.
6. Wang Z, Guo Z, Li J, Li XD, Sang HX. Functional outcomes and complications of reconstruction of the proximal humerus after intra-articular tumor resection. Orthop Surg. 2010;2(1):19–261
7. Ruggieri P, Bosco G, Pala E, Errani C, Mercuri M. Local recurrence, survival and function after total femur resection and megaprosthesis reconstruction for bone sarcomas. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(11):2860–286610.1007/s11999-010-1476-4.
8. Tan PK, Tan MH. Functional outcome study of mega-endoprosthesis reconstruction in limbs with bone tumour surgery. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(3):192–196.
9. Gilbert N.F. Allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal part of the tibia / N.F. Gilbert, A.W. Yasko, S.D. Oates et al. // J. Bone Joint Surg. Am. – 2009. – Vol.91. – P. 1646-1656. DOI: 10.2106/SBJS.G.01542.

10. Donati D. Allograft-Prosthetic Composite in the Proximal Tibia After Bone Tumor Resection / D. Donati, M. Colangeli, S. Colangeli, C. Di Bella, M. Mercuri // *Clin Orthop Relat Res.* – 2008. – Vol. 466. – P. 459–465.
11. Comparison of quality of life after amputation or limb salvage / Y. Refaat, J. Gunnoe, F. J. Hornicek, H. J. Mankin // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2002. – Vol. 397. – P. 298.
12. Revision of the Kotz type of tumour endoprosthesis for the lower limb / F. Mittermayer, R. Windhager, M. Dominkus [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2002. – Vol. 84. – P. 401–406.
13. Use of antibiotic spacers for knee endoprosthesis infections treatment / D. C. M. Viola, N. S. C. Filho, R. T. Nunes [et al.] // *Acta Orthop. Bras.* – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 144–148.
14. Donati D. The use of antibiotic-impregnated cement in infected reconstructions after resection for bone tumours / D. Donati, R. Biscaglia // *J. Bone Joint Surg.* – 1998. – Vol. 80-B, № 6. – P. 1045–1050.
15. Gharedaghi M, Peivandi MT, Mazloomi M, et al. Evaluation of clinical results and complications of structural allograft reconstruction after bone tumor surgery. *Arch Bone Joint Surg.* 2016;4(3):236–242.
- 16 Animal Models For Implant Biomaterial Research In Bone: A Review / A.I. Pearce, R.G. Richards, S. Milz [et al.] // *Eur. Cells Materials.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1-10.
- 17 Chen D. Bone morphogenetic proteins / D. Chen, M. Zhao, G.R. Mundy // *Growth Factors.* – 2004. – Vol. 22, № 4. – P. 233-241.
- 18 Влияние биокompозитного материала Остеоматрикс на процессы регенерации костной ткани в условиях эксперимента (иммуногистохимическое исследование) / Л.Ю. Науменко, А.Ф. Панасюк, К.Ю. Кострица [и др.] // *Травма.* – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 66-72.
- 19 Retrieval analysis of a hydroxyapatite-coated hip prosthesis / R.D. Bloebaum, M. Merrell, K. Gustke, M. Simmons // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1991. – Vol. 267. – P. 97-102.

- 20 The limitations of canine trabecular bone as a model for human: a biomechanical study / J.L. Kuhn, S.A. Goldstein, M.J. Ciarelli, L.S. Matthews // *J. Biomech.* – 1989 – Vol. 22. – P. 95-107.
- 21 Liebschner M.A. Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone / M.A. Liebschner // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1697-1714.
- 22 Vastel L1, Lemoine CT, Kerboull M, Courpied JP. Structural allograft and cemented long-stem prosthesis for complex revision hip arthroplasty: use of a trochanteric claw plate improves final hip function. *Int Orthop.* 2007 Dec;31(6):851-857.
- 23 Staals EL, Colangeli M, Ali N, Casanova JM, Donati DM, Manfrini M. Are complications associated with the Repiphysis expandable distal Femoral Prosthesis acceptable for its continued use? *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):3003–3013. doi:10.1007/s11999-015-4355-1
- 24 Zimel MN, Farfalli GL, Zindman AM, et al. Revision distal femoral arthroplasty with the Compress prosthesis has a low rate of mechanical failure at 10 years. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(2):528–536. doi:10.1007/s11999-015-4552-y
- 25 Springfield D. S. Introduction to limb-salvage Surgery for sarcomas / D. S. Springfield // *Orthop. Clin. North Am.* – 1991. – Vol. 22. – P. 1–5.
- 26 Пинчук Н. Д. Биоматериалы для остеопластики / Н. Д. Пинчук, В. С. Сулима // *Проблемы остеологии.* – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 37–41.
- 27 Пластика обширных дефектов длинных костей васкуляризованными малоберцовыми трансплантатами. / И. Г. Гришин, В. Г. Голубев, М. М. Крошкин [и др.] // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.* – 2001. – № 2. – С. 61–65.
- 28 Субхондральное эндопротезирование в комплексном лечении больных с первичными и метастатическими опухолями длинных трубчатых костей / В. А. Неверов, В. А. Шильников, В. И. Столяров [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 1997. – № 6. – С. 661–665.

- 29 Malignant tumor of the distal part of the femur or the proximal part of the tibia. Functional outcome and quality-of-life measurements / A. Hillmann, C. Hoffmann, G. Gosheger [et al.] // *J. Bone Joint Surg Am.* – 1999. – Vol. 81. – P. 462–468.
- 30 Complications after spacer implantation in the treatment of hip joint infections / J. Jung, N. V. Schmid, J. Kelm [et al.] // *Int. J. Med Sci.* – 2009. – Vol. 6 (5). – P. 265–273.
- 31 DiCaprio M. R. Malignant bone tumors: limb sparing versus amputation / M. R. DiCaprio, G. E. Friedlaender // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2003. – Vol. 11, № 1. – P. 25–37.
- 32 Colyer R. A. Surgical treatment of the infected hip implant. Two-stage reimplantation with a one-month interval / R. A. Colyer, W. N. Capello // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1994. – № 298. – P. 75–79.
- 33 Two-stage revision for infected endoprostheses used in tumor surgery / R. J. Grimer, M. Belthur, C. Chandrasckar [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 395. – P. 193–203.
- 34 Effect of electromagnetic fields on patients undergoing massive bone graft following bone tumor resection: a double blind study / R. Capanna, I. X. Donati, C. Mascetti [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1994. – Vol. 306. – P. 213–221.
- 35 Factors affecting nonunion of the allograft-host junction / F. J. Hornicek, M. C. Gebhardt, W. W. Tomford [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2001. – Vol. 382. – P. 87–99
- 36 Limb salvage: major reconstructions in oncologic and nontumoral conditions / R. Kotz, C. Schiller, R. Windhager, P. Ritschl. – Berlin-Heidelberg-New York.: Springer-Verlag, 1991. – Vol. 99. – P. 591–599.
- 37 Fractures of allografts: frequency, treatment and end-results / B. H. Berrey Jr., C. F. Lord, N. I. C. Gebhardt, H. J. Mankin // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1990. – Vol. 72. – P. 825–833.

- 38 Thompson R. C. Fractures in large-segment allografts / R. C. Thompson Jr., B. A. Pickvance, D. Dairy // J. Bone Joint Surg. Am. – 1993. – Vol. 75. – P. 1663–1673.
- 39 Salvage of failed massive allograft reconstruction with endoprosthesis / J. Wang, H. T. Temple, J. D. Pitcher [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2006. – Vol. 443. – P. 296–301.
- 40 Бердюгина О. В. Імунологічний моніторинг резорбції кісткової тканини при ендопротезуванні великих суглобів / О. В. Бердюгина, В. В. Базарный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 11. – С. 39–43.
- 41 Bian D.J. Results of 32 allograft-prosthesis composite reconstructions of the proximal femur / D.J. Bian, F. Larousserie, F. Thevenin // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010. – Vol. 468. – P. 834-845.
- 42 Г.П. Тихова Графический портрет результатов метаанализа. / Регионарная анестезия и лечение острой боли. - Том VII № 2 2013.
- 43 Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours / E.R. Henderson, M.I. O'Connor, P. Ruggieri [et al.] // Bone Joint J. – 2014. – Vol. 96-B. – P. 1436–1440.
- 44 Березовский В.А., Колотилов Н.Н. Биофизические характеристики тканей человека: Справочник. – К.: Наукова думка, 1990. – 224 с.
- 45 Gere J.M. Mechanics of Material / J.M. Gere, S.P. Timoshenko. – Boston : PWS Publishing Company, 1997. – 912 p.
- 46 Образцов И.Ф. Проблема прочности в биомеханике: Учебное пособие для техн. и биол. спец. ВУЗ / И.Ф. Образцов, И.С. Адамович, И.С. Барер [и др.] – М.:Высшая школа, 1988. – 311 с.
- 47 Зенкевич О.К. Метод конечных элементов в технике – М: Мир, 1978. 519с.
- 48 Алямовский А.А. SolidWorks/COSMOSWorks. Инженерный анализ методом конечных элементов / А.А. Алямовский. – М.: ДМК Пресс, 2004. – 432 с.

- 49 Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року : офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. – Офіц. веб-сайт. – (Міжнародний документ Ради Європи). – Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
- 50 Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. – Офіц. веб-сайт. – Режим доступу до документа: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>.
- 51 Патент UA 108813 C2 МПК А61К 35/32, А61F 2/28, А61Р 19/00, А01N 1/00, А61L 27/00. Спосіб виготовлення біоматеріалу з кісткової тканини / Корж М. О., Вирва О. Є., Воронцов П. М., Хмизов С. О., Сербін М. Є., Тімченко Д. С., Кур'ята О. П., Максименко О. М. // Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМНУ». – № а 2014 03313; заявл. 25.11.2014; опубл. 10.06.2015, Бюл. № 11.
- 52 Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. – СПб: Питер, 2011. – 400 с.
- 53 Саркисов Д.С. Микроскопическая техника: руководство / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
- 54 Junqueira L.C. Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy / L.C. Junqueira, W. Cossermelli, R. Brentani // Arch Histol Jpn. – 1978. – № 41. – P. 267-274.
- 55 Improvement of tendon repair using muscle grafts transduced with TGF- β 1 cDNA / M. Majewski, R. M. Porter, O. B. Betz [et al.] // Eur. Cell. Mater. — 2012. — Vol. 23. — P. 94-101.
- 56 Nudelman, F., Pieterse, K., George, A., Bomans, P. H., Friedrich, H., Brylka, L. J. Sommerdijk, N. A. (2010). The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors. Nature Materials, 9(12), 1004-1009. doi:10.1038/nmat2875

- 57 Tzaphlidou, M. (2008). Bone architecture: collagen structure and calcium/phosphorus maps. *Journal of Biological Physics*, 34(1-2), 39-49. doi:10.1007/s10867-008-9115-y
- 58 Xu, Z., Yang, Y., Zhao, W., Wang, Z., Landis, W. J., Cui, Q., & Sahai, N. (2015). Molecular mechanisms for intrafibrillar collagen mineralization in skeletal tissues. *Biomaterials*, 39, 59-66. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.10.048.
- 59 Kassab M., Dumaine V, Babinet A, Ouaknine M, Tomeno B, Anract P. Twenty-nine shoulder reconstructions after resection of the proximal humerus for neoplasm with a mean 7-year follow-up. *Rev. Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2005; 91 (1): 15-23.
- 60 Schmolders J, Koob S, Schepers P, et al. Silver-coated endoprosthetic replacement of the proximal humerus in case of tumour-is there an increased risk of periprosthetic infection by using a trevira tube? *Int Orthop.* 2017;41(2)423–428
- 61 Dubina A, Shiu B, Gilotra M, Hasan SA, Lerman D, Ng VY. What is the optimal reconstruction option after the resection of proximal humeral tumors? A systematic review. *Open Orthop J.* 2017;11.
- 62 Marulanda GA, Henderson E, Cheong D, Letson GD. Proximal and total humerus reconstruction with the use of an aortograft mesh. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(11)
- 63 Lazerges C, Dagneaux L, Degeorge B, Tardy N, Coulet B, Chammas M. Composite reverse shoulder arthroplasty can provide good function and quality of life in cases of malignant tumour of the proximal humerus. *Int Orthop.* 2017;(June)10.1007/s00264-017-3538-7 [Epub ahead of print].
- 64 Abdeen A, Hoang BH, Athanasian EA, Morris CD, Boland PJ, Healey JH. Allograft-prosthesis composite reconstruction of the proximal part of the humerus: functional outcome and survivorship. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91 (10):2406–2415 10.2106/JBJS.H.0081.

- 65 Black AW, Szabo RM, Titelman RM. Treatment of malignant tumors of the proximal humerus with allograft-prosthesis composite reconstruction. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007;16(5):525–533 [Epub 2007 Jun 8].
- 66 Chacon A, Virani N, Shannon R, Levy JC, Pupello D, Frankle M. Revision arthroplasty with use of a reverse shoulder prosthesis-allograft composite. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(1):119–127. 10.2106/JBJS.H.00094.
- 67 Potter BK, Adams SC, Pitcher Jr JD Jr, Malinin TI, Temple HT. Proximal humerus reconstructions for tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(4):1035–1041. 10.1007/s11999-008-0531-x [Epub 2008 Sep 27].
- 68 Teunis T, Nota SP, Hornicek FJ, Schwab JH, Lozano-Calderón SA. Outcome after reconstruction of the proximal humerus for tumor resection: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(7):2245–2253. 10.1007/s11999-014-3474-4 [Epub 2014 Jan 28. Review.].
- 69 Ueda T, Kakunaga S, Takenaka S, Araki N, Yoshikawa H. Constrained total hip megaprosthesis for primary periacetabular tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(3):741–749. 10.1007/s11999-012-2625-8.
- 70 Harges J, von Eiff C, Streitbuerger A, et al. Reduction of periprosthetic infection with silvercoated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol.* 2010;101(5):389–395.
- 71 Parvizi J, Tarity TD, Slenker N, et al. Proximal femoral replacement in patients with non-neoplastic conditions. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(5):1036–1043.
- 72 Gosal GS, Boparai A, Makkar GS. Long-term outcome of endoprosthetic replacement for proximal femur giant cell tumor. *Niger J Surg.* 2015;21:143–145.
- 73 Bruns J, Delling G, Gruber H, Lohmann CH, Habermann CR. Cementless fixation of megaprotheses using a conical fluted stem in the treatment of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(8):1084–1087.
- 74 Bertani A, Helix M, Louis ML, Rochwerger A, Curvale G. Total hip arthroplasty in severe segmental femoral bone loss situations: use of a reconstruction modular stem design (JVC IX). Retrospective study of 23 cases.

- Orthop Traumatol Surg Res. 2009;95(7)491–497.10.1016/j.otsr.2009.07.011 [Epub 2009 Oct 14].
- 75 Calabró T, Van Rooyen R, Piraino I, et al. Reconstruction of the proximal femur with a modular resection prosthesis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016;26(4) 415–421.10.1007/s00590-016-1764-0 [Epub 2016 Apr 4].
- 76 McGoveran BM, Davis AM, Gross AE, Bell RS. Evaluation of the allograftprosthesis composite technique for proximal femoral reconstruction after resection of a primary bone tumour. *Can J Surg.* 1999;42(1):37.
- 77 Donati D, Giacomini S, Gozzi E, Mercuri M. Proximal femur reconstruction by an allograft prosthesis composite. *Clin Orthop.* 2002;394:192–200
- 78 Langlais F, Lambotte JC, Collin P, Thomazeau H. Long-term results of allograft composite total hip prostheses for tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;414:197–211
- 79 Min L, Tang F, Duan H, et al. Cemented allograft-prosthesis composite reconstruction for the proximal femur tumor. *OncoTargets Therapy.* 2015;8:2261.
- 80 Ye ZM, Li WX, Yang DS, Tao HM. Repairing bone and joint defect after tumorexcision with allograft/prosthetic composite arthroplasty: zhejiang da xuebao. *Yi xue ban J Zhejiang Univ Med Sci.* 2005;34(5):400–404
- 81 Subhadrabandhu S, Takeuchi A, Yamamoto N, et al. Frozen autograftprosthesis composite reconstruction in malignant bone tumors. *Orthopedics.* 2015;38(October (10)):e911–e918
- 82 Calori G, Mazza Emilio Luigi, Vaienti Luca, et al. Reconstruction of patellar tendon following implantation of proximal tibia megaprosthesis for the treatment of post-traumatic septic bone defects. *Injury Int J Care Injured.* 2016;47S6:S77–S82.
- 83 Chim H, Tan BK, Tan MH, Tan KC, Song C. Optimizing the use of local muscle flaps for knee megaprosthesis coverage. *Ann Plast Surg.* 2007;59(4):398–403.

- 84 Hu CC, Chen SY, Chen CC, Chang YH, Ueng SW, Shih HN. Superior survivorship of cementless vs cemented diaphyseal fixed modular rotating-Hinged knee megaprosthesis at 7 years' follow-Up. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1940–1945.
- 85 Ilyas I, Kurar A, Moreau PG, Younge DA. Modular megaprosthesis for distal femoral tumors. *Int Orthop*. 2001;25(6):375–377.
- 86 Pala E, Trovarelli G, Calabrò T, Angelini A, Abati CN, Ruggieri P. Survival of modern knee tumor megaprotheses: failures, functional results, and a comparative statistical analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(3):891–899. [10.1007/s11999-014-3699-2](https://doi.org/10.1007/s11999-014-3699-2)
- 87 Ahlmann ER, Menendez LR. Intercalary endoprosthesis reconstruction for diaphyseal bone tumours. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(11):1487–1491
- 88 Titus Vijay. Mark clayer protecting a patellar ligament reconstruction after proximal tibial resection a simplified approach. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466:1749–1754
- 89 Cho Wan Hyeong, Song Won Seok, Jeon Dae-Geun, Kong Chang-Bae, Kim Jung Il, Lee Soo-Yong. Cause of infection in proximal tibial endoprosthesis reconstructions. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132:163–169
- 90 Moon BS, Gilbert NF, Cannon CP, Lin PP, Lewis VO. Distal femur allograft prosthetic composite reconstruction for short proximal femur segments following tumor resection. *Adv Orthop*. 2013;2013:397456. [10.1155/2013/397456](https://doi.org/10.1155/2013/397456)
- 91 Farfalli GL, Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, et al. Comparison between constrained and semiconstrained knee allograft-prosthesis composite reconstructions. *Sarcoma*. 2013; 2013: 489652. [10.1155/2013/489652](https://doi.org/10.1155/2013/489652). Epub 2013 Feb 14.
- 92 Wilkins RM, Kelly CM. Revision of the failed distal femoral replacement to allograft prosthetic composite. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;397:114–118

- 93 Jeon DG, Kim MS, Cho WH, Song WS, Lee SY. Pasteurized autograft-prosthesis composite for reconstruction of proximal tibia in 13 sarcoma patients. *J Surg Oncol*. 2007;96(7):590–597
- 94 Benedetti MG, Bonatti E, Malfitano C, Donati D. Comparison of allograft prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: functional assessment by gait analysis in 20 patients. *Acta Orthop*. 2013;84(2):218–223. doi:10.3109/17453674.2013.773119.
- 95 Anract P, Coste J, Vastel L, Jeanrot C, Mascard E, Tomeno B. Proximal femoral reconstruction with megaprosthesis versus allograft prosthesis composite. A comparative study of functional results: complications and longevity in 41 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2000;86(3):278–288.
- 96 Farid Y, Lin PP, Lewis VO, Yasko AW. Endoprosthetic and allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal femur for bone neoplasms. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;442:223–229.
- 97 Zehr RJ, Enneking WF, Scarborough MT. Allograft-prosthesis composite versus megaprosthesis in proximal femoral reconstruction. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;322:207–223.
- 98 Biologics for tendon repair / D. Docheva, S. A. Müller, M. Majewski, C. H. Evans // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 2015. — Vol. 84. — P. 222-239. — doi: 10.1016/j.addr.2014.11.015.
- 99 Riley G. The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective / G. Riley // *Rheumatology (Oxford)*. — 2004. — Vol. 43 (2). — P. 131-142

- 100 Wu F. Tendon injuries: Basic science and new repair proposals // F. Wu, M. Nerlich, D. Docheva // EFORT Open Rev. — 2017. — Vol. 2 (7). — P. 332-342. — doi: 10.1302/2058-5241.2.160075.
- 101 Haidukewych G. Results of treatment of infected humeral nonunions. The Mayo clinic experience / G. Haidukewych, J. Sperling // Clin. Orthop. Relat. Res. — 2003. — Vol. 414. — P. 25–30.
- 102 Hoppe, A., Gldal, N. S., & Boccaccini, A. R. (2011). A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*, 32(11), 2757-2774.
doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.004