

## АНОТАЦІЯ

*Абудейх Удай Хельмі* Оптимізація хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами кісток з використанням матеріалу на основі біоактивного скла. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами кісток з використанням матеріалу на основі біоактивного скла.

До теперішнього часу актуальною залишається проблема лікування доброякісних та злоякісних пухлин кісток. Основним методом лікування доброякісних пухлин та пухлиноподібних захворювань кісток є хірургічний: видалення пухлини з наступним заповненням кісткового дефекту трансплантатом чи імплантатом, а при патологічному переломі кістки на тлі пухлини додатково застосовується металоостеосинтез. З урахуванням, що після кістково-пластичних операцій із застосуванням ало- і аутопластики спостерігається високий відсоток післяопераційних ускладнень та відторгнення пластичного матеріалу, а також виникнення рецидиву пухлини та малігнізація пухлини, змусили дослідників шукати нові матеріали для заміщення дефектів кісток. При злоякісних пухлинах кісток проводиться, як правило комплексне лікування, одним із етапів якого є хірургічне лікування. Хірургічне лікування злоякісних пухлин кісток у 90 % випадків забезпечується за рахунок ендопротезування суглобів або кісток. Відомо, що використання ендопротезів та імплантатів без спеціальних покриттів не завжди забезпечує надійну фіксацію. У більшості випадків після видалення злоякісних пухлин застосовується цементне ендопротезування, але в деяких випадках можливе і безцементне ендопротезування. Поліпшення фіксації металевих ендопротезів та імплантів у кістковій тканині досягається за рахунок покриття їх поверхні остеointegraційним матеріалом. Останнім часом запропоновані різноманітні

біологічні імплантати: органічні, неорганічні і синтетичні матеріали для заміщення кісткових дефектів, а також матеріали для покриття поверхні імплантатів. При цьому кожен з них має свої переваги і недоліки. Сучасний етап розвитку реконструктивної хірургії ставить актуальне завдання розробки матеріалів, які можуть служити каркасом для регенерації пошкодженої кістки, разом з тим, поступово розщеплюючись і заміщуючись власними тканинами, стимулюючи при цьому остеогенез. Серед імплантаційних матеріалів широкого застосування набули матеріали на основі біоактивного скла та їх модифікації. У зв'язку з цим проведення експериментально-клінічного дослідження з визначенням ефективності остеорепаративних властивостей матеріалу на основі біоактивного скла при пластиці кісткових дефектів після видалення пухлин кісток та особливості будови тканини на межі «кістка – імплантат», що формується при застосуванні покриттів матеріалом на основі біоактивного скла, які залишаються ще маловивченими, є вельми актуальним способом вдосконалення хірургічної допомоги. Нова модифікація матеріалу на основі біоактивного скла при хірургічних втручаннях (кістково-пластичні операції, металоостеосинтез, ендопротезування) з приводу пухлин кісток, ще не застосовувалася, не визначені клініко-рентгенологічні особливості інтеграції матеріалу на основі біоактивного скла з кісткою, не вивчено місцевий та загальний вплив матеріалу на основі біоактивного скла на організм хворого, не вивчена морфологічна перебудова кісткової тканини в місці імплантації матеріалу на основі біоактивного скла. Також не визначені строки медичної реабілітації та відновлення функції кінцівки у хворих з пухлинами кісток після проведених кістково-пластичних операцій із застосуванням матеріалу на основі біоактивного скла, ендопротезування та металоостеосинтезу з покриттям поверхні імплантату матеріалом на основі біоактивного скла, не розроблені покази та протипокази до використання матеріалу на основі біоактивного скла при цих операціях. Є підстави вважати, що використання вітчизняного матеріалу на основі біоактивного скла при кістково-пластичних операціях, після видалення пухлин кісток та застосування ендопротезування і металоостеосинтезу з покриттям поверхні імплантату матеріалом на основі біоактивного скла призведе

до зменшення післяопераційних ускладнень, скорочення строків медичної реабілітації та відновлення функції кінцівки у прооперованих хворих.

**Мета дослідження:** Покращання результатів лікування пацієнтів з пухлинами кісток на основі розробки та обґрунтування хірургічних технологій заміщення дефектів кісткової тканини з використанням матеріалу на основі біоактивного скла та імплантів і ендопротезів з осадженим на їх поверхню матеріалу на основі біоактивного скла.

**Завдання дослідження:**

1. В експериментальних умовах визначити ефективність застосування матеріалу на основі біоактивного скла при пластиці дефектів кісток та розробити методику експериментальної оцінки інтеграції імплантів з покриттям їх поверхні матеріалом на основі біоактивного скла і оточуючої кісткової тканини з використанням кількісних і якісних показників.
2. Розробити методики хірургічних втручань і визначити показання та протипоказання до хірургічних втручань з використанням імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла при лікуванні хворих на пухлини кісток.
3. Дослідити особливості остеорепації у хворих при імплантації матеріалу на основі біоактивного скла в порожнину кістки, після видалення пухлин кісток, особливості консолідації переломів кісток при металоостеосинтезі з осадженим на пластини матеріалу на основі біоактивного скла та інтеграції титанових імплантів з покриттям поверхні матеріалом на основі біоактивного скла і оточуючої кісткової тканини, використовуючи морфологічні, рентгенологічні та радіоізотопні методи дослідження.
4. Вивчити вплив імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла на мінеральний обмін в організмі хворого після проведених кістково-пластичних операцій.
5. Проаналізувати віддалені результати хірургічного лікування хворих на пухлини кісток з використанням імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла.

Дизайн даного дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, протокол №121 від 24.04.2019 року.

**I-ий етап** передбачав набір матеріалу з метою визначення морфологічних властивостей пухлин кісток у пацієнтів, аналізу та статистичної обробки результатів досліджень.

**II-ий етап** передбачав експериментальне дослідження (на лабораторних тваринах) з використанням матеріалу на основі біоактивного скла та імплантатів (металевих штифтів і пластин) з осадженим на їх поверхню матеріалу на основі біоактивного скла з наступним морфологічним дослідженням сегменту кістки в місці імплантації матеріалу на основі біоактивного скла, а також біомеханічного дослідження кістки з імплантованими штифтами та пластинами при стисканні з метою визначення витримування навантаження на кістку після металоостеосинтезу і проведення аналізу отриманих результатів.

**III-ий етап** передбачав проведення хірургічних втручань у хворих з доброякісними пухлинами кісток з використанням матеріалу на основі біоактивного скла, також у пацієнтів з патологічними переломами кісток на тлі злоякісних пухлин з застосуванням пластин з осадженим матеріалом на основі біоактивного скла на контактну поверхню пластини, а також ендопротезів з осадженим матеріалом на основі біоактивного скла на контактну поверхню ендопротеза, що перебували на лікуванні у відділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» з метою дослідження: вибору методик кістково-пластичних операцій та методик металоостеосинтезу переломів кісток на тлі пухлин, а також методики ендопротезування при пухлинах кісток; тривалості лікування пацієнтів; частоти розвитку ускладнень; аналізу та статистичної обробки отриманих результатів.

**Критерії включення в ретроспективне дослідження на третьому етапі:**

- пацієнти, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»;
- вік пацієнтів  $\geq 18$  років;
- наявність доброякісних та злоякісних пухлин кісток;

- наявність патологічних переломів або загроза патологічних переломів кісток на тлі пухлин.

**IV-ий етап** передбачав формування груп клінічного дослідження (дослідна та контрольна).

**Критерії включення в клінічне дослідження на даному етапі:**

- пацієнти, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»;
- вік пацієнтів  $\geq 18$  років;
- добровільна згода пацієнта або його родичів на участь у дослідженні з підписанням поінформованої згоди;
- наявність доброякісних та злоякісних пухлин кісток;
- наявність патологічних переломів або загроза патологічних переломів кісток на тлі пухлин;
- відсутність інфекційного ураження кістки;
- відсутність тяжкої супутньої патології.

**Критерії невключення в клінічне дослідження на даному етапі:**

- відсутність згоди пацієнта або його родичів для участі у дослідженні;
- наявність множинного метастатичного ураження кісток та вісцеральних органів на тлі злоякісних пухлин.

На даному етапі в дослідну групу включено 61 пацієнта, які знаходилися на лікуванні у відділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». 30 пацієнтам виконані кістково-пластичні операції з застосуванням матеріалу на основі біоактивного скла, 20 пацієнтам з патологічними переломами або загрози патологічних переломів кісток на тлі пухлин виконано металоостеосинтез із застосуванням пластин та інтрамедулярних штифтів з осадженим на їх контактну поверхню з кісткою матеріалу на основі біоактивного скла, 11 пацієнтам виконано ендопротезування суглобів та кісток на тлі пухлин з осадженим на поверхню ендопротеза матеріалу на основі біоактивного скла. До контрольної групи включено 61 пацієнта, які знаходилися на лікуванні у відділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (за даними архівного

матеріалу). 30 пацієнтам виконані кістково-пластичні операції з застосуванням ауто- алотрансплантантів, 20 пацієнтам з патологічними переломами або загрози патологічних переломів кісток на тлі пухлин виконано металоостеосинтез із застосуванням пластин та інтрамедулярних штифтів без осадження на їх контактну поверхню матеріалу на основі біоактивного скла, 11 пацієнтам виконано ендопротезування суглобів та кісток на тлі пухлин без осадження на поверхню ендопротеза матеріалу на основі біоактивного скла.

Пацієнтів включених на даному етапі дослідження розподілено на 6 підгруп (рис.1)



Рисунок 1. Пацієнти включені на даному етапі дослідження

- КПО з БКС – кістково-пластичні операції з застосуванням матеріалу на основі біоактивного скла
- МОС пластинами з БКС – металоостеосинтез з застосуванням пластин з осадженим матеріалом на основі біоактивного скла
- Ендопротезування з БКС – ендопротезування ендопротезами з осадженим матеріалом на основі біоактивного скла
- КПО ало- аутопластикою – кістково-пластичні операції з ало- аутопластикою
- МОС пластинами без БКС - металоостеосинтез з застосуванням пластин без осадження матеріалу на основі біоактивного скла
- Ендопротезування без БКС – ендопротезування ендопротезами без осадження матеріалу на основі біоактивного скла

На даному етапі проводилась розробка та обґрунтування нових та удосконалення існуючих методів лікування, а також розробка системи передопераційного планування та прогнозування.

– **V-ий етап** передбачав впровадження розроблених методик та аналіз отриманих результатів. Ефективність лікування пацієнтів оцінювалась за морфологічними, рентгенологічними, радіоізотопними та лабораторними методами дослідження:

- перебудова пластичного матеріалу на основі біоактивного скла в порожнині кістки після кістково-пластичної операції;
- інтеграції титанових пластин з покриттям контактної поверхні імплантату матеріалом на основі біоактивного скла і кісткової тканини;
- інтеграції ендопротезів з покриттям поверхні імплантату матеріалом на основі біоактивного скла і оточуючих м'яких тканин;
- визначення лабораторних маркерів кісткового метаболізму (кальцій, фосфор, кістковий ізофермент лужної фосфатази) у хворих дослідної групи.

– **VI-ий етап** передбачав порівняльний аналіз та оцінку ефективності розробленої системи лікування, розробка рекомендацій та діагностично-лікувального алгоритму при пухлинах кісток.

- проведена оцінка функціонального результату прооперованої кінцівки за шкалою MSTS;
- проведена оцінка якості життя хворих до і після хірургічного лікування за системою EORTC QLQ - C30;
- проаналізовані безпосередні та найближчі результати хірургічного лікування хворих на пухлини кісток з використанням імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла;
- проаналізовані віддалені результати хірургічного лікування хворих на пухлини кісток з використанням імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла.

Клінічні дослідження виконувалися відповідно до «Етичних принципів медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації.

Застосовувалися наступні методи дослідження: клінічні, лабораторні, рентгенологічні, радіологічні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів:** вперше при електронно-мікроскопічному дослідженні зразків кісткової тканини навколо біоактивного скла та біоактивного скла осадженого на титанові пластини і штифти встановлено домінування активного репаративного остеогенезу з формуванням грубоволокнистої кісткової тканини в кісткових регенератах, по відношенню до зразків без покриття. На підставі експериментального біомеханічного дослідження доведено перевагу інтрамедулярних та накісткових фіксаторів з осадженим на поверхню матеріалу на основі біоактивного скла при остеосинтезі, в порівнянні з фіксаторами без осадження, завдяки можливості витримувати великі навантаження в системі кістка-фіксатор. Отримані дані можуть служити основою для вибору методики остеосинтезу. Вперше розроблено методики хірургічних втручань та визначено показання до хірургічних втручань з використанням імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла при лікуванні хворих на пухлини кісток. Вперше вивчено вплив імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла на мінеральний обмін в організмі хворого після хірургічних втручань, який показав відсутність впливу матеріалу на основі



біоактивного скла на мінеральний обмін в організмі хворого, що свідчить про повноцінне функціонування систем зв'язування та утилізації цього матеріалу в місці його імплантації.

**Практичне значення одержаних результатів:** Розроблені методики кістково-пластичних операцій з використанням матеріалу на основі біоактивного скла при доброякісних пухлинах кісток та пухлиноподібних захворювань кісток. Визначено ефективність застосування при патологічному переломі та загрозі патологічного перелому кістки на тлі пухлин металевих пластин з осадженим на контактну поверхню пластини з кісткою матеріалу на основі біоактивного скла для кращої інтеграції з кісткою при металоостеосинтезі. Визначено ефективність застосування при ендопротезуванні суглобів та кісток імплантатів з осадженим на контактну поверхню імплантата з м'якими тканинами матеріалу на основі біоактивного скла для кращої інтеграції ендопротеза з оточуючими м'якими тканинами, що перешкоджає розвитку металоза та інфекційним ускладненням.

## **Висновки**

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання сучасної медицини, а саме оптимізації хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами кісток з використанням матеріалу на основі біоактивного скла.

1. В експериментальних умовах визначено ефективність застосування матеріалу на основі біоактивного скла при пластиці дефектів кісток та розроблено методику експериментальної оцінки інтеграції імплантатів з покриттям їх поверхні матеріалом на основі біоактивного скла і оточуючої кісткової тканини з використанням: морфометричного дослідження (визначення об'ємної частки кісткової, хрящової, сполучної тканини, в регенераті і прилеглої до імплантату кістки); фізико-механічних властивостей (здвигової міцності) на межі з'єднання «кістка-імплантат».

2. Розроблено методики хірургічних втручань і визначено покази до хірургічних втручань з використанням імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла при лікуванні хворих на пухлини кісток: доброякісні пухлини та

пухлиноподібні захворювання кісток і протипоказання (запальний процес в кістці, злоякісні пухлини кісток).

3. Досліджено особливості остеорепарації у хворих при імплантації матеріалу на основі біоактивного скла в порожнину кістки, після видалення пухлин кісток, особливості консолідації переломів кісток при металоостеосинтезі з осадженим на пластини матеріалу на основі біоактивного скла та інтеграції титанових імплантатів з покриттям поверхні матеріалом на основі біоактивного скла і оточуючих м'яких тканин, використовуючи морфологічні, рентгенологічні та радіоізотопні методи дослідження.

4. Вивчено вплив імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла на мінеральний обмін в організмі хворого після проведених кістково-пластичних операцій, який показав відсутність впливу матеріалу на основі БКС на мінеральний обмін в організмі хворого після кістково-пластичних операцій та імплантації пластин і ендопротезів з осадженим на контактну поверхню матеріалу на основі БКС, що свідчить про повноцінне функціонування систем зв'язування та утилізації цього матеріалу в місці його імплантації.

5. Проаналізовані віддалені результати хірургічного лікування хворих на пухлини кісток з використанням імплантаційного матеріалу на основі біоактивного скла, які показали, що ускладнення зменшились на 27,9%, рецидиви пухлини зменшились на 13,1%, підвищилась функціональна активність прооперованих відділів скелета у хворих в середньому на 6,3 – 19,2% та покращалась якість життя прооперованих пацієнтів в середньому від 71 до 95 балів, що свідчить про ефективність застосування матеріалу на основі біоактивного скла в онкоортопедії.

**Ключові слова:** біоскло, гідроксилапатит, трикальційфосфат, остеοінтеграція, експеримент *in-vivo*, біомеханічні моделі, морфологія, пластика дефектів кісток, металеві пластини, ендопротези, осадження матеріалу, клінічне застосування.

## **SUMMARY**

Abudeih Audai Helmi. Optimization of surgical treatment of patients with bone tumors using a material based on bioactive glass. Qualifying thesis research on the rights of the manuscript.

The thesis for obtaining the Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge 22 "Health care", specialty 222 "Medicine". - O.O. Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

### **Annotation contents**

The dissertation is devoted to the optimization of surgical treatment of patients with bone tumors using a material based on bioactive glass.

Until recently, the problem of treatment of benign and malignant bone tumors remains relevant. The main method of treatment of benign tumors and tumor-like bone diseases is a surgical one: removal of the tumor followed by filling the bone defect with a graft or implant, and in pathological bone fracture on the background of the tumor, metallic osteosynthesis is additionally used. Taking into account the fact that after osteoplastic surgery using alloplasty and autoplasty there has been observed a high percentage of post-surgery complications and rejection of plastic material, it forced researchers to look for new materials to replace bone defects. Malignant bone tumors are usually treated comprehensively, and surgical treatment is one of the stages of such treatment. Surgical treatment of malignant bone tumors in 90% of cases is provided by endoprosthesis replacement of joints or bones. It is known that the use of endoprostheses and implants without special coatings does not always provide reliable fixation. In most cases, after removal of malignant tumors, cemental endoprosthesis replacement is used, but in some cases, usage of cementless endoprosthesis replacement is possible. Improving the fixation of metal endoprostheses and implants in bone tissue is achieved by covering their surface with osteointegration material. Recently, a variety of biological implants have been proposed: organic, inorganic and synthetic materials to replace bone defects, as well as materials to cover the surface of implants. In this case, each of them has its advantages and disadvantages. The current

stage of development of reconstructive surgery poses an urgent task of developing materials that can serve as a supporting structure for the regeneration of damaged bone, at the same time, gradually decomposing and being replaced with the patient's own tissues, at that stimulating osteogenesis. Materials based on bioactive glass and their modifications have become widespread among the implantation materials. In this regard, conducting an experimental-clinical study to determine the effectiveness of osteoreparative properties of the material based on bioactive glass in plasty of bone defects after having excised bone tumors, and features of tissue structure at the boundary "bone – implant", formed by using coating materials based on bioactive glass, which are still poorly understood, represents a very important way to improve surgical service. A new modification of the material based on bioactive glass in surgery (osteoplastic surgery, metallic osteosynthesis, endoprosthesis replacement) regarding bone tumors has not yet been used, clinic-roentgenological features of the healing of material based on bioactive glass with bone have not been identified, local and general impact of material based on bioactive glass on the patient's body has not been studied, morphological reconstruction of bone tissue at the site of implantation of material based on bioactive glass has not been studied, timing of recovery of limb function has not been defined in patients with bone tumors after osteoplastic surgery using material based on bioactive glass, endoprosthesis replacement and metallic osteosynthesis using coating of the implant surface with a material based on bioactive glass, no indications and contraindications to the use of material based on bioactive glass in these operations have been developed. There is reason to believe that the use of domestic material based on bioactive glass in osteoplastic surgery after excising bone tumors, and the use of endoprosthesis replacement and metallic osteosynthesis using coating of the implant surface with a material based on bioactive glass may reduce postoperative complications, reduce period, required for medical rehabilitation, and recovery period of limb function in the operated patients.

**Purpose of the study:** Improving the results of treatment of patients with bone tumors based on the development and justification of surgical technologies for the replacement of bone tissue defects using a material based on bioactive glass and implants and endoprostheses with deposited on their surface material based on bioactive glass.

## **Task of the study:**

1. Under experimental conditions to determine the effectiveness of using the material based on bioactive glass in plastic reconstruction of bone defects and to develop a method of experimental evaluation of healing implants with their surface coated with the material based on bioactive glass and surrounding bone tissue, using quantitative and qualitative indicators.
2. To develop methods of surgical interventions and to determine indications and contraindications to surgical interventions with the use of implantation material based on bioactive glass in treatment of patients with bone tumors.
3. To investigate the features of osteoreparation in patients with implantation of material based on bioactive glass into the bone cavity, after excising bone tumors, features of bone fractures union in cases of metallic osteosynthesis using spray coating of plates with material based on bioactive glass, and healing of titanium implants with surface coating with material based on bioactive glass and surrounding bone tissue, using morphological, roentgenological and radioisotopic research methods.
4. To study the effect of implantation material based on bioactive glass on mineral metabolism in the patient's body after osteoplastic surgery.
5. To analyze the long-term results of surgical treatment of patients with bone tumors when using implantation material based on bioactive glass.

The design of this study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research of the Bogomolets National Medical University, Minutes No. 121 dated 24.04.2019.

**The I-st stage** provided for collecting material in order to determine the morphological properties of bone tumors in patients, for analysis and statistical processing of research results.

**The II-nd stage** provided for an experimental study (in laboratory animals) using material based on bioactive glass and implants (metal pins and plates) with material based on bioactive glass, deposited on their surface, followed by morphological examination of the bone segment at the site of implantation of material based on bioactive glass, as well as by biomechanical examination of bone with implanted pins

and plates under compression to determine the ability to withstand the load on the bone after metallic osteosynthesis, and by analysis of the results.

**The III-rd stage** provided for effecting surgery interventions in patients with benign bone tumors using material based on bioactive glass, as well as in patients with pathological bone fractures on the background of malignant tumors using plates with material based on bioactive glass, deposited on the contact surface of the plate, as well as endoprotheses with material based on bioactive glass, deposited on the contact surface of endoprosthesis, which were treated in the departments of State Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine in order to study: the choice of methods of osteoplastic surgery and methods of metallic osteosynthesis of bone fractures on the background of bone tumors, as well as methods of endoprosthesis replacement on the background of bone tumors; duration of treatment of patients; frequency of development of complications; analysis and statistical processing of obtained results.

**Criteria for enrolling into a retrospective study analysis in the third stage:**

- patients, hospitalized in the departments of the State Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine;
- age of patients  $\geq 18$  years;
- presence of benign and malignant bone tumors;
- presence of pathological fractures or the threat of pathological bone fractures on the background of tumors.

**The IV-th stage** provided for the formation of clinical trials groups (experimental and control groups),

**Criteria for enrolling into a clinical trial at this stage:**

- patients, hospitalized in the departments of the State Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine;
- age of patients  $\geq 18$  years;
- voluntary consent of the patient or his/her relatives to participate in the trial with the signing of an informed consent statement;
- presence of benign and malignant bone tumors;

- presence of pathological fractures or the threat of pathological bone fractures on the background of tumors;
- absence of infectious bone disorder;
- absence of severe comorbidities;

**Criteria for non-enrolling into a clinical trial at this stage:**

- absence of consent of the patient or his/her relatives to participate in the trial;
- presence of multiple bony spread and multiple metastatic lesions of visceral organs on the background of malignant tumors;

At this stage, the experimental group includes 61 patients, hospitalized and treated in the departments of State Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine. 30 patients underwent osteoplastic surgery using material based on bioactive glass, 20 patients with pathological fractures or threat of pathological bone fractures on the background of tumors underwent metallic osteosynthesis using plates and intramedullary pins using material based on bioactive glass, deposited on their contact surface with bone material. 11 patients underwent joint and bone endoprosthesis replacement on the background of tumors using material based on bioactive glass, deposited on the surface of the endoprosthesis. The control group included 61 patients, treated in the departments of the State Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine (according to archival records). 30 patients underwent osteoplastic surgery using autogenous grafts, allografts, 20 patients with pathological fractures or threat of pathological bone fractures on the background of tumors underwent metallic osteosynthesis using plates and intramedullary pins without deposition of material based on bioactive glass on their contact surface, 11 patients underwent endoprosthesis replacement of joints and bones on the background of tumors without deposition of material based on bioactive glass on the surface of the endoprosthesis.

Patients enrolled into trial at this stage were divided into 6 subgroups (Fig. 1)

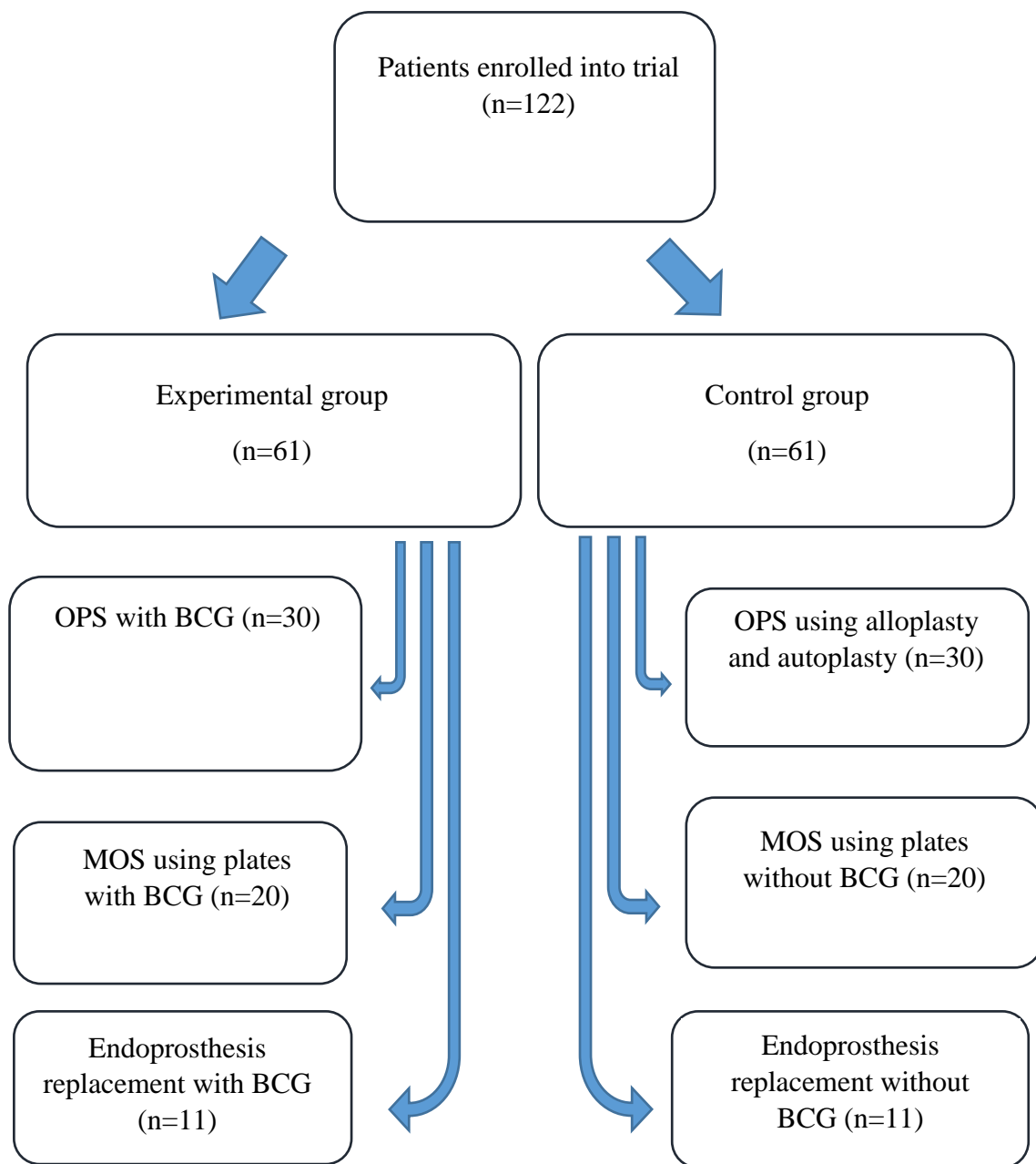


Figure 1. Patients enrolled at this stage of the trial

- OPS with BCG means osteoplastic surgery using material based on bioactive glass
- MOS using plates with BCG means metallic osteosynthesis using plates with deposited material based on bioactive glass
- Endoprosthesis replacement with BCG means endoprosthesis replacement using endoprostheses with deposited material based on bioactive glass
- OPS using alloplasty and autoplasty means osteoplastic operations with alloplasty and autoplasty
- MOS using plates without BCS means metallic osteosynthesis using plates without deposition of material based on bioactive glass



- Endoprosthesis replacement without BCS means endoprosthesis replacement using endoprostheses without deposition of material based on bioactive glass

At this stage, the development and justification of new methods and improvement of existing treatment methods, as well as the development of preoperative planning and prediction system was carried out.

**The V-th stage** provided for the implementation of the developed methods and analysis of obtained results. The effectiveness of treatment of patients was evaluated using morphological, radiological, radioisotope and laboratory research methods:

- reconstruction of plastic material based on bioactive glass in the bone cavity after osteoplastic surgery;
- healing of titanium plates having a coating of the contact surface of the implant made of a material based on bioactive glass and bone tissue;
- healing of endoprosthesis having a coating of the implant surface made of a material based on bioactive glass and surrounding soft tissues;
- determination of laboratory bone metabolism markers (calcium, phosphorus, bone isoenzyme of alkaline phosphatase) in patients of the experimental group.

**The VI-th stage** provided for a comparative analysis and evaluation of the effectiveness of the developed treatment system, development of advice and diagnostic and treatment algorithm for bone tumors.

- evaluation of the functional result of the operated limb according to the MSTTS scale was carried out;
- assessment of quality of life of patients before and after surgical treatment according to the EORTC QLQ - C30 system was carried out;
- short-term and direct results of surgical treatment of patients with bone tumors when using implantation material based on bioactive glass were analyzed;
- long-term results of surgical treatment of patients with bone tumors when using implantation material based on bioactive glass were analyzed;

Clinical trials were conducted in accordance with the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

The following research methods were used: clinical, laboratory, roentgenologic, radiological, morphological, statistical.

Scientific novelty of the obtained results: for the first time in electron microscopic study of bone tissue samples around bioactive glass and bioactive glass sprayed on titanium plates and pins, the dominance of active reparative osteogenesis with the formation of membrane reticulated bone tissue in bone regeneration was established compared with samples without coating. Based on experimental biomechanical research, the advantage in osteosynthesis of intramedullary and extramedullary fixators with the material based on bioactive glass, deposited on the surface, was proved, due to ability to withstand heavy loads in the bone-fixator system, compared with fixators without deposited material. The obtained data can serve as a basis for choosing the method of osteosynthesis. For the first time, methods of surgical interventions were developed, and indications for surgical interventions using implantation material based on bioactive glass in the treatment of patients with bone tumors were determined. The effect of implantation material based on bioactive glass on mineral metabolism in the patient after surgery was studied for the first time, which showed no effect of material based on bioactive glass on mineral metabolism in the patient, indicating the proper functioning of binding and utilization of this material in its implantation site.

Practical importance of the obtained results: Methods of osteoplastic surgery with the use of material based on bioactive glass in benign bone tumors and tumor-like bone diseases have been developed. Effectiveness of application of metal plates with material based on bioactive glass deposited on the contact surface with bone for better healing with bone in metallic osteosynthesis in pathological fractures and in case of threat of pathological bone fracture on the background of tumors was determined. Effectiveness of use in joint and bone endoprosthesis replacement of endoprostheses with material based on bioactive glass, deposited on the contact surface, with the soft tissue for better healing of the endoprosthesis with the surrounding soft tissues, which prevents the development of metallosis and infectious complications, was determined.

## Findings

The dissertation presents a new solution to the urgent problem of modern medicine, namely the optimization of surgical treatment of patients with bone tumors using a material based on bioactive glass.

1. Under the experimental conditions the efficiency of application of material based on bioactive glass in plastic reconstruction of bone defects was determined, and the method of experimental estimation of healing of implants, having a material based on bioactive glass, deposited at their surface, and surrounding bone tissue was developed, using - morphometric study (determination of the volume fraction of bone tissue, cartilaginous tissue, connective tissue, in the regenerated tissue and bone, adjacent to the implant); - physical and mechanical properties (shear strength) at the “bone-implant” junction.
2. Methods of surgical interventions were developed and indications for surgical interventions using implantation material based on bioactive glass in the treatment of patients with bone tumors were determined: benign tumors, and tumor-like bone diseases, and contraindications: inflammatory process in bone, malignant bone tumors.
3. Features of osteoreparation in patients with application of implantation of material based on bioactive glass into the bone cavity, after removal of bone tumors, features of union of bone fractures during metallic osteosynthesis with application of the material based on bioactive glass, deposited on plates, and healing of titanium implants, having surface coated with material based on bioactive glass and surrounding soft tissues, using morphological, radiological and radioisotope research methods, were examined.
4. Effect of implantation material based on bioactive glass on mineral metabolism in the patient after osteoplastic surgery was examined, which showed no effect of BCG-based material on mineral metabolism in the patient after osteoplastic surgery and implantation of plates and endoprotheses with the BCG-based material, deposited on contact surface, which indicates full functioning of the systems of binding and disposal of this material at the site of implantation.
5. The long-term results of surgical treatment of patients with bone tumors when using implantation material based on bioactive glass was analyzed, which showed that complications decreased by 27.9%, tumor recurrence decreased by 13.1%, functional

activity of the operated skeleton in patients increased by 6.3 - 19.2% on average, and the quality of life of operated patients improved from 71 to 95 points on average, which indicates the effectiveness of the material based on bioactive glass in Orthopedic oncology.

***Key words: bioactive glass, hydroxylapatite, tricalcium phosphate, osteointegration, in-vivo experiment, biomechanical models, morphology, plastic reconstruction of bone defects, metal plates, endoprotheses, material deposition, clinical usage.***

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Konovalenko VF, Ternovyi NK, Tuz EV, Protsenko VV, Solonitsyn EO, **Abudayeh A**, Drobotun OV, Ulianchych NV. Experimental substantiation of the use of hydroxyapatite – tricalcium phosphate bioceramics for replacing bone defects after tumor removal. *Experimental Oncology*. 2021;43(3):237-241. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури. Здобувач брав участь у проведенні експерименту, виконав аналіз та статистично опрацював результати, підготував публікацію до друку).* **(У періодичному науковому виданні іншої держави, яке індексується у наукометричній базі Scopus).**
2. Kusyak AP, Dubok VA, Chornyi VS, Petranovska AL, Gorbyk PP, **Abudayehd AH**. Features of biodegradation of sol-gel bioactive glass 60S doped with Ga, Ge. *Molecular crystals and liquid crystals*. 2021;719:29-38. <https://doi.org/10.1080/15421406.2020.1862457> *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури. Здобувач брав участь у проведенні експерименту, виконав аналіз і статистично опрацював результати, підготував публікацію до друку).* **(У періодичному науковому виданні іншої держави, яке індексується у наукометричній базі Scopus).**
3. Buryanov O, Protsenko V, **Abudayeh A**, Chornyi V, Konovalenko V, Solonitsyn Ye. The results of using a bioactive glass-based coating by deposition on the contact surface of plates in bone fractures associated with tumors. *Archiv Euromedica*. 2021;12(2):43-46. Doi: 10.35630/2199-885X/2021/11/2/11 *(Дисертантом проведено пошук і аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, здійснював доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз й статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно з науковими керівниками, підготував статтю до друку).* **(У періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку Європейського Союзу).**

- 4.** Проценко ВВ, Бур'янов ОА, **Абудейх Удай**, Солоніцин ЄО, Коноваленко ВФ. Результати використання матеріалу на основі біоактивного скла в онкоортопедії. Abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference; London, Great Britain; May 18–21 2021: 337-339. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, здійснював доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз й статистично опрацював результати; висновки сформовано спільно з науковими керівниками; написав і підготував публікацію до друку).*
- 5.** Чорний ВС, Бур'янов ОА, **Абудейх Удай**, Проценко ВВ, Ключ МП, Цабій ЛІ. Особливості остеоінтеграції титанових імплантатів покритих керамічними матеріалами (експериментальне дослідження). Матеріали п'ятої науково-практичної конференції: Актуальні питання патології суглобів та ендопротезування; Запоріжжя 3-5 вересня 2020. Запоріжжя; 2020:86-87. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури. Здобувач брав участь у проведенні експерименту, виконав аналіз та статистично опрацював результати, підготував публікацію до друку).*
- 6.** Lazarev IA, Protsenko VV, Buryanov AA, Chornyi VS, **Abudayeh AH**, Solonitsyn YO. Experimental study of the strength and morphological characteristics of the bone-fixator system when the implant surface is sprayed with a material based on bioactive glass, hydroxyapatite. *Gergiaian Medical News.* 2020;308(11):110-118. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури. Здобувач брав участь у проведенні експерименту та експериментальних біомеханічних досліджень, виконав аналіз і статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно з науковими керівниками, підготував статтю до друку).* **(У періодичному науковому виданні іншої держави, яке індексується у наукометричній базі Scopus).**
- 7.** Проценко ВВ, **Абудейх Удай**, Бур'янов ОА, Солоніцин ЄО, Чорний ВС. Експериментальне дослідження застосування пластин та штифтів з напиленням на їх поверхню матеріалу на основі біоактивного скла при імплантації в кістку.

Матеріали III з'їзду ГО "Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу"; Київ 12-13 березня 2020. Київ; 2020: 17-19. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури. Здобувач брав участь у проведенні експериментальних досліджень, виконав аналіз і статистично опрацював результати, підготував публікацію до друку).*

**8. Protsenko V, Abudayeh A.** Results of reinforced and non-focal osteosynthesis with metastatic limb bone injury. European Journal of Trauma and Emergency Surgery. Abstracts for the 20th European Congress of Trauma and Emergency Surgery; 5–7 May 2019 Prague, Czech Republic, PR. 2019; 326: 163-164. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, здійснював доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз і статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно з науковими керівниками, підготував публікацію до друку).*

**9. Проценко ВВ, Абудейх Удай.** Органозберігаючі операції при первинних кісткових пухлинах колінного суглоба. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України; Ів.-Франківськ 9-11 жовтня 2019. Ів.-Франківськ; 2019: 310. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, здійснював доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз і статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно з науковими керівниками, підготував публікацію до друку).*

**10. Проценко ВВ, Абудейх Удай.** Органозберігаючі операції в лікуванні хворих з пухлинами кісток плечового пояса. Матеріали четвертої всеукраїнської науково-практичної конференції "Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування", 12-14 вересня 2019. Запоріжжя-Приморськ; 2019: 72-73. *(Дисертантом проведено аналіз й статистично опрацьовано результати дослідження, сформовано висновки і спільно з науковими керівниками підготовлено публікацію до друку).*

**11.** Бур'янов ОА, Проценко ВВ, **Абудейх Удай**. Використання біокомпозиту та металоостеосинтезу при хірургічному лікуванні доброякісних і пухлиноподібних захворювань кісток. Матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю “Актуальні питання травматології та остеосинтезу”, Вінниця 18-19 квітня 2019. В журналі: Проблеми травматології та остеосинтезу. 2019;1-2(15-16):87-88. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз і статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно з науковими керівниками, підготував публікацію до друку).*

**12.** Бур'янов ОА, Проценко ВВ, **Абудейх Удай**, Салманова КМ. Застосування імплантатів з покриттям матеріалом на основі біоактивного скла у пацієнтів після видалення пухлин кісток. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2018; 3-4(13-14):22-35. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів і їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно з науковими керівниками, підготував публікацію до друку).*

**13.** Проценко ВВ, Чорний ВС, **Абудейх Удай**. Біокомпозитні матеріали, як матеріал для заміщення дефектів кісток. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю “Нові технології в ортопедії та травматології”; Одеса 26 жовтня 2018. Одеса; 2018: 122-124. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні обстеження, спільно з науковими керівниками підготував публікацію до друку).*

**14.** Чорний ВС, Проценко ВВ, **Абудейх Удай**. Експериментальні дослідження біокомпозитного матеріалу з напиленням на титанові пластини. Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю “Сучасні дослідження в ортопедії та травматології” (четверті наукові



читання, присвячені пам'яті академіка О.О. Коржа); Харків 4-5 жовтня 2018. Харків; 2018: 155-157. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури. Здобувач брав участь у проведенні експерименту, виконав аналіз і статистично опрацював результати, підготував публікацію до друку).*

**15. Чорний ВС, Проценко ВВ, Абудейх Удай.** Результати експериментального дослідження при застосуванні титано-нікелевих пластин з напиленням на них матеріалу на основі біоактивного скла. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2018;1-2(11-12):25-40. *(Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури. Здобувач брав участь у проведенні експериментальних досліджень, виконав аналіз і статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно з науковими керівниками, підготував статтю до друку).*