



East-European Sarcoma Group

ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 Том 14 / Vol. 14
2022

В номере:

**Варианты хирургического
лечения онкологических
пациентов с использованием
3D-имплантации**

**Функциональные результаты
при хирургическом лечении
опухолевого поражения прокси-
мального отдела плечевой
кости с эндопротезированием**

**Клинические и молекулярные
особенности нейрофибро-
матоза 1-го и 2-го типов:
обзор литературы**

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

3

2022 • Том 14

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, советник генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России, Президент Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заведующий отделом химиотерапии Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Сушенцов Евгений Александрович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением № 14 (онкоортопедии) НИИ клинической онкологии (НИИ КО) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Софронов Денис Игоревич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вертебральной хирургии НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОРЫ-КООРДИНАТОРЫ

Бохян Бениамин Юрикович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Харатишвили Теймураз Кобаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Учредители

Восточно-Европейская группа по изучению сарком, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», ООО «Фармаус Принт Медиа»

Издательство

ООО «ИД «АБВ-пресс»
Генеральный директор Л.М. Наумов
Дизайн и верстка Е.В. Степанова
Редактор И.В. Пучкова

Корректор Р.В. Журавлева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru. www.abvpress.ru

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС 77–37915 от 09.11.2009 выдано
Министерством Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими

специалистами. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Использование материалов журнала допускается только по согласованию с редакцией. При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022. Том 14. № 3. 1–72

©Восточно-Европейская группа по изучению сарком, 2022
©ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2022

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19

Тираж 2000 экз.
Цена свободная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анурова Ольга Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Бабалаев Алмазбек Алтынбаевич, к.м.н., врач-онколог Национального центра онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (Бишкек, Кыргызская Республика)

Близнюков Олег Петрович, д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Богдаев Юрий Михайлович, к.м.н., заведующий отделением реконструктивно-восстановительной хирургии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Республика Беларусь)

Богоутдинова Анна Владимировна, к.м.н., врач-онколог отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томский НИМЦ РАН) (Томск, Россия)

Булычева Ирина Владиславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, эксперт Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Москва, Россия)

Бухаров Артем Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Бычкова Наталья Михайловна, к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующая дневным стационаром МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Аслан Камраддинович, к.м.н., заведующий отделом общей онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Гафтон Георгий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий научным отделением, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Дзампаев Аслан Зелимханович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №3 опухолей опорно-двигательного аппарата отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Егоренков Виталий Викторович, к.м.н., заместитель директора по медицинской части ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Жеравин Александр Александрович, к.м.н., руководитель центра онкологии и радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия)

Коновалов Николай Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением спинальной нейрохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

Корнюшенков Евгений Александрович, к.б.н., главный врач ветеринарной клиники «Биоконтроль», заведующий Клиникой экспериментальной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Курильчик Александр Александрович, к.м.н., заведующий отделением комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Обнинск, Россия)

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Мачак Геннадий Николаевич, д.м.н., руководитель Центра компетенций онкологической ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва, Россия)

Микайлов Илкан Мугадасович, к.м.н., врач травматолог-ортопед ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» (НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Неред Анастасия Сергеевна, к.м.н., врач-радиолог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Нисиченко Дмитрий Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения №3 опухолей опорно-двигательного аппарата отдела общей онкологии НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Полатова Джамиля Шагайратовна, д.м.н., научный руководитель отделения опухолей опорно-двигательного аппарата Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Республика Узбекистан)

Пташников Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением патологии позвоночника и костной онкологии ФГБУ НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Рубцова Наталья Алефтиновна, д.м.н., врач-радиолог, заведующая отделом лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Савелов Никита Александрович, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (МГОБ №62 ДЗМ) (Москва, Россия)

Сафин Ильдар Рафаилович, к.м.н., хирург, дерматоонколог Научно-исследовательского лечебно-диагностического центра «АМ Медика», доцент кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО) Минздрава России (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Серикбаев Гани Амангельдыевич, к.м.н., руководитель центра опухолей костей, мягких тканей и меланом Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) (Алматы, Республика Казахстан)

Соколовский Владимир Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Стряковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ МГОБ №62 ДЗМ (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Федорова Александра Владимировна, к.м.н., научный сотрудник рентгенологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Хмелевский Евгений Витальевич, д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Азиз Джамиль оглы, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

Амирасланов Ахлиман Тапдиг оглы, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова, директор онкологической клиники (Баку, Азербайджанская Республика)

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Вырва Олег Евгеньевич, д.м.н., врач высшей категории, руководитель отдела костной онкологии, главный врач Института патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко НАМН Украины (Харьков, Украина)

Гафур-Ахунов Мирза-Али Алиярович, д.м.н., профессор, главный врач Ташкентского онкологического диспансера, заведующий кафедрой онкологии Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, Республика Узбекистан)

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением №12 (онкодерматологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Зикирходжаев Дильшод Зухурович, д.м.н., профессор, экс-директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Республика Таджикистан)

Кайдарова Диляра Радиковна, д.м.н., член-корреспондент НАН Республики Казахстан, директор КазНИИОиР (Алматы, Республика Казахстан)

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением – лабораторией клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Махсон Анатолий Нахимович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель онкологического направления АО «ГК «Объединенные медицинские системы» (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Тилляшайхов Мирзаголиб Нигматович, д.м.н., руководитель Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Республика Узбекистан)

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ и Республики Татарстан, главный онколог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член правления Ассоциации онкологов России (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Хусейнов Зафар Хабибуллоевич, д.м.н., директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Республика Таджикистан)

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томский НИМЦ РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

Luzzati Alessandro, директор онкологического центра ортопедической хирургии и реконструкции позвоночника при научно-исследовательском институте Галеацци (Милан, Италия)

Rainer Kotz I., д.м.н., медицинский директор Wiener Privatlinik (Вена, Австрия)

Tomita Katsuro, профессор кафедры ортопедической хирургии Университета Канадзавы (Канадзава, Япония)

Winkelman Winfried W., профессор, бывший руководитель клиники и поликлиники общей ортопедии при университетской больнице Мюнстера (Мюнстер, Германия)

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

3

2022 • Vol/ 14

EDITOR-IN-CHIEF

Aliev Mamed J., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Adviser to the General Director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, President of the East-European Sarcoma Group (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Fedenko Alexander A., MD, PhD, Head of the Department of Chemotherapy, P.A. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sushentsov Evgeniy A., PhD, Head of the Surgical Department No. 14 (Onco-orthopedics) of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Sofronov Denis I., PhD, Senior Researcher of the Department of Vertebral Surgery of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORS-COORDINATORS

Bokhyan Benjamin Yu., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kharatishvili Teimuraz K., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Journal founders

East-European Sarcoma Group (EESG),
N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Ministry of Health
of Russia,
Pharmaus Print Media LLC

Publish House "ABV-Press"

Executive Director L.M. Naumov
Editor I.V. Puchkova
Proofreader R.V. Zhuravleva
Designer and maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
www.abvpress.ru

*Journal «Bone and soft tissue sarcomas,
tumors of the skin» was registered
in Federal Service for supervision
in the sphere of telecom, information
technologies and mass communications,
registration number PI No. FS 77-37915
from 09.11.2009*

The journal is indexed in RSCI
(Russian Science Citation Index)
https://elibrary.ru/title_about.asp?id=31931
If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Bone and soft tissue
sarcomas, tumors of the skin".
The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors' point
of view given in the articles may not
coincide with the opinion of the editorial
board.

Pressa Rossii catalogue index: 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Bone and soft tissue sarcomas, tumors
of the skin 2022. Vol. 14. No 3. 1–72

©East-European Sarcoma Group, 2022
©PH "ABV-Press", 2022

Printed at the Mediicolor LLC.
19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
2,000 copies. Free distribution.

EDITORIAL BOARD

Anurova Olga A., PhD, Pathologist of the Pathological Anatomy Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Babalaev Almazbek A., PhD, Oncologist of the National Center of Oncology and Hematology, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Bishkek, Kyrgyz Republic)

Bliznyukov Oleg P., MD, PhD, Pathologist, Head of the Pathological Anatomy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bogdaev Yuriy M., PhD, Head of the Department of Reconstructive Surgery, N.N. Aleksandrov National Cancer Center of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)

Bogoutdinova Anna V., PhD, Oncologist of the General Oncology Department of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Bulycheva Irina V., MD, PhD, Leading Researcher of the Pathological Anatomy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, an Expert of the East-European Sarcoma Group (Moscow, Russia)

Bukharov Artem V., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department of Onco-Orthopedics, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bychkova Natalya M., PhD, Radiotherapist, Head of the Outpatient Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev Aslan K., PhD, Head of the Department of General Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gafton Georgy I., MD, PhD, Professor, Head of the Scientific Department, Leading Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Dzampaev Aslan Z., PhD, Head of the Surgical Department No. 3 of Tumors of the Musculoskeletal System of the Department of General Oncology of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Egorenkov Vitaly V., PhD, Deputy Director for the Medical Department of the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia)

Zheravin Alexander A., PhD, Head of the Center for Oncology and Radiotherapy, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia)

Kononov Nikolay A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Spinal Neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kornyushenkov Evgeny A., PhD, Chief Physician of the Biokontrol Veterinary Clinic, Head of the Clinic of Experimental Therapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kurilchik Aleksandr A., PhD, Head of the Department of Combined Treatment of Tumors of Bones, Soft Tissues and Skin, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Lyubchenko Lyudmila N., MD, PhD, Professor of Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Machak Gennady N., MD, Head of the Competence Center of Oncological Orthopedics, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhailov Ilkin M., PhD, Traumatologist-orthopedist, R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Musaev Elmar R., MD, PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nered Anastasia S., PhD, Radiologist of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nisichenko Dmitry V., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department No. 3 of Tumors of the Musculoskeletal System of the Department of General Oncology of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Polatova Jamilya Sh., MD, PhD, Scientific Director of the Department of Tumors of the Musculoskeletal System, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Ptashnikov Dmitry A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Spinal Pathology and Bone Oncology, R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rubtsova Natalya A., MD, PhD, Radiologist, Head of the Department of Radiation Diagnostics, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Savolov Nikita A., Pathologist of the Highest Category, Head of the Pathological Anatomy Department, Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Safin Ildar R., PhD, Surgeon, Skin oncologist of the AM Medica Research Medical and Diagnostic Center, Associate Professor of Chair of Oncology and Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia, Republic of Tatarstan)

Serikbayev Gani A., PhD, Head of the Center for Tumors of Bones, Soft Tissues and Melanomas Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Sokolovsky Vladimir A., MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Stroyakovsky Daniil L., PhD, Head of the Chemotherapy Department of the Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Tepliyakov Valery V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncological Orthopedics of Combined Treatment Methods, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedorova Alexandra V., PhD, Researcher of the X-ray Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Khmelevsky Evgeny V., MD, PhD, Professor, Radiotherapist, Head of the Department of Radiation Therapy, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliyev Aziz J., MD, PhD, Professor, Deputy General Director of the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Azerbaijan Republic (Baku, Azerbaijan Republic)

Amiraslanov Akhliman T., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Azerbaijan Medical University named after N. Narimanov, Director of the Oncology Clinic (Baku, Azerbaijan Republic)

Belyaev Aleksey M., MD, PhD, Professor, Director of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyrva Oleg E., MD, PhD, Doctor of the Highest Category, Head of the Department of Bone Oncology, Chief Physician of the Institute of Spine and Joint Pathology named after Professor M.I. Sitenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kharkov, Ukraine)

Gafur-Akhunov Mirza-Ali A., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Tashkent Oncological Dispensary, Head of the Department of Oncology, Tashkent Institute for Advanced Training of Doctors (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Demidov Lev V., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department No. 12 (Oncodermatology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zikiryakhodzhaev Dilshod Z., MD, PhD, Professor, The Former Director of the Republican Cancer Research Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Kaidarova Dilyara R., MD, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Kaprin Andrey D., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinsky Nikolay E., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of the Department Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Makhson Anatoly N., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Oncological Direction of the Integrated Medical Systems Group, JSC (Moscow, Russia)

Moiseenko Vladimir M., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia)

Tillyashaikhov Mirzagolib N., MD, PhD, Head of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Khasanov Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, Chief oncologist of the Volga Federal District and the Republic of Tatarstan; Director of the Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Member of the Board of the Russian Association of Oncologists (Kazan, Russia, Republic of Tatarstan)

Khuseynov Zafar Kh., MD, PhD, Director of the Republican Cancer Research Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Choinzonov Evgeniy L., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Oncology, Head of the Department of Head and Neck Tumors of the Research Institute of Oncology, Tomsk Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Oncology of the Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

Luzzati Alessandro, Director of the Oncologic Center for Orthopaedic Surgery and Reconstruction of the Spine at the Galeazzi Research Institute (Milan, Italy)

Rainer Kotz I., MD, PhD, Medical Director of Wiener Privatklinik (Vienna, Austria)

Tomita Katsuro, Professor of the Department of Orthopaedic Surgery of the Kanadzava University (Kanadzava, Japan)

Winkelman Winfried W., Professor, The Former Head of Clinic and Polyclinic of General Orthopedics of the Munster University Hospital (Munster, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

А.А. Курильчик, В.Е. Иванов, А.Л. Стародубцев, А.Л. Зубарев, М.Д. Алиев
**Варианты хирургического лечения онкологических больных с использованием
3D-имплантатов** 11

САРКОМЫ КОСТЕЙ

Д.О. Елхов, Д.А. Ерин, А.В. Бухаров, Е.В. Филоненко, В.А. Державин, А.В. Ядрина, А.М. Шаталов
**Функциональные результаты при хирургическом лечении опухолевого поражения
проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием** 20

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В.Ю. Ивашков, К.Ю. Зиров, И.В. Копытич, Р.С. Песоцкий, С.В. Семенов, А.А. Бессонов
**Проспективное исследование эффективности и безопасности фибринового герметика
криофит при отсроченной аутологичной реконструкции молочных желез пациенток
с раком молочной железы I–III стадии** 26

Д.Ш. Полатова, А.В. Савкин, Н.К. Асамединов, Р.Р. Давлетов, А.И. Нуржабов, С.К. Насиров
**Клинические и молекулярные особенности нейрофиброматоза 1-го и 2-го типов:
обзор литературы** 33

РЕАБИЛИТАЦИЯ

*А.П. Ухваркин, А.В. Лазукин, А.А. Шапошников, С.В. Добросоцкий, Н.В. Степанова,
В.А. Солодкий, В.В. Тепляков*
**Реабилитация и качество жизни пациентов в отдаленные сроки после онкологического
эндопротезирования длинных костей и суставов** 42

КУНСТКАМЕРА

*А.В. Яриков, С.Ф. Кузнецов, А.П. Фраерман, О.А. Перльмуттер, Р.М. Кабардаев,
А.С. Мухин, В.В. Хиновкер, И.В. Гунькин*
Современные подходы к лечению онкологической боли: интервенционное лечение 57

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Семинар по вопросам импортозамещения в травматологии и ортопедии 70

ДЛЯ АВТОРОВ 72

CONTENTS

EDITORIAL

A.A. Kurilchik, V.E. Ivanov, A.L. Starodubtsev, A.L. Zubarev, M.D. Aliev

Types of surgery for cancer treatment using 3D-printed implants 11

BONE SARCOMAS

D.O. Elkhov, D.A. Erin, A.V. Bukharov, E.V. Filonenko, V.A. Derzhavin, A.V. Yadrina, A.M. Shatalov

Functional results in the surgical treatment of a tumor lesion of the proximal humerus with endoprosthetics 20

SOFT TISSUE SARCOMAS

V.Yu. Ivashkov, K.Yu. Zirov, I.V. Kopytich, R.S. Pesotsky, S.V. Semenov, A.A. Bessonov

Prospective trial of efficiency and safety of fibrin sealant criofit after autologous breast reconstruction in stages I–III breast cancer 26

D.Sh. Polatova, A.V. Savkin, N.K. Asamedinov, R.R. Davletov, A.I. Nurzhabov, S.K. Nasirov

Clinical and molecular features of neurofibromatosis types 1 and 2: a review of the literature 33

REHABILITATION

A.P. Ukhvarkin, A.V. Lazukin, A.A. Shaposhnikov, S.V. Dobrosotsky, N.V. Stepanova, V.A. Solodky, V.V. Teplyakov

Long-term patient rehabilitation and quality of life after oncological endoprosthesis of long bones and joints 42

CHRONICLES

A.V. Yarikov, S.F. Kuznetsov, A.P. Fraerman, O.A. Perlmutter, R.M. Kabardaev, A.S. Mukhin, V.V. Khinovker, I.V. Gunkin

Modern approaches in the treatment of oncological pain: interventional treatment 57

CHRONICLES

Seminar on import substitution in traumatology and orthopedics 70

FOR AUTHORS 72



Варианты хирургического лечения онкологических больных с использованием 3D-имплантатов

А.А. Курильчик, В.Е. Иванов, А.Л. Стародубцев, А.Л. Зубарев, М.Д. Алиев

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Александр Александрович Курильчик AleksandrKurilchik@yandex.ru

Введение. Серийное эндопротезирование не имеет готовых решений для таких редких локализаций, как кости предплечья, лопаточная кость и грудина. В последнее десятилетие активно развивается направление 3D-печати индивидуальных имплантатов, преимуществами которого являются точное анатомическое соответствие резецированному сегменту, небольшие сроки изготовления и стоимость конструкции. Аддитивные технологии находят все большее применение в онкоортопедии.

Цель исследования – продемонстрировать достоинства качественно новых биологически и механически совместимых имплантатов, используемых для замещения дефектов костей сложных анатомических локализаций, на примере клинических наблюдений и способствовать введению этих эндопротезов в клиническую практику.

Материалы и методы. Органосохраняющее лечение с использованием индивидуальных имплантатов, изготовленных с применением технологии 3D-печати, проведено 7 пациентам с опухолями костей: 3 – с первичными опухолями кости (саркомами) и 4 – с метастазами. Опухолевое поражение локализовалось в плечевой кости в 2 случаях, в лопаточной кости – в 2, в грудине – в 2, в дистальном сегменте лучевой кости – в 1. Проектирование имплантатов проводили по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Для их изготовления использовали технологию прямого лазерного спекания металлов (direct metal laser sintering, DMLS). В качестве материала применяли титановый сплав Ti6Al4V, сертифицированный для изготовления медицинских имплантатов. Срок проектирования и производства имплантата составлял до 3 нед.

Результаты. По данным морфологического исследования у всех пациентов край резекции опухоли был отрицательным. Все 7 больных живы. Интраоперационных осложнений не отмечено. Сроки наблюдения составили от 1 до 8 мес. За время наблюдения прогрессирования основного заболевания не выявлено. Средние показатели функциональных результатов по шкале Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS) составили 80 % (от 72 до 94 %).

Заключение. Разработка качественно новых отечественных онкологических имплантатов с применением технологии 3D-печати является одним из приоритетных направлений костной патологии.

Ключевые слова: 3D-печать, опухоли костей, 3D-имплантаты

Для цитирования: Курильчик А.А., Иванов В.Е., Стародубцев А.Л. и др. Варианты хирургического лечения онкологических больных с использованием 3D-имплантатов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(3):11–9. DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-11-19

TYPES OF SURGERY FOR CANCER TREATMENT USING 3D-PRINTED IMPLANTS

A.A. Kurilchik, V.E. Ivanov, A.L. Starodubtsev, A.L. Zubarev, M.D. Aliev

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Alexander Alexandrovich Kurilchik AleksandrKurilchik@yandex.ru

Introduction. Routine endoprosthesis production does not have ready solutions for such rare locations as forearm bones, scapula, and breastbone. In the last decade, 3D printing of personalized implants has been actively developing. Its benefits are accurate anatomical compliance with the resected segment, quick manufacturing time, and low cost. Oncoorthopedics finds use of more additional technologies.

Aim. To show through clinical observations the advantages of qualitatively new biologically and mechanically compatible implants used to replace bone defects in anatomically complex locations and to promote the use of such endoprosthesis in clinical practice.

Materials and methods. Organ-saving treatment using personalized implants manufactured using 3D printing technology was performed in 7 patients with bone tumors: 3 with primary bone tumors (sarcomas) and 4 with metastases.

Tumor lesions were localized in the humerus in 2 cases, in the scapula in 2 cases, in the breastbone in 2 cases, and in the distal part of the radius in 1 case. The implants were designed based in the spiral computed tomography data. For implant manufacturing, direct metal laser sintering (DMLS) was used. Titanium alloy Ti6Al4V certified for production of medical implants was used as the material. Design and manufacturing took 3 weeks.

Results. Morphological examination showed negative tumor resection margin in all patients. All 7 patients are alive. No intraoperative complications were reported. Follow up varied between 1 and 8 months. During follow up, disease progression was not observed. Mean functional score per the Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS) was 80 % (between 72 and 94 %).

Conclusion. Development of qualitatively new Russian oncological implants using 3D-printing technology is one of the most important areas in bone pathology.

Keywords: 3D printing, bone tumors, 3D printed implants

For citation: Kurilchik A.A., Ivanov V.E., Starodubtsev A.L. et al. Types of surgery for cancer treatment using 3D-printed implants. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(3):11–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-11-19

Введение

В настоящее время органосохраняющая хирургия является стандартом терапии большинства больных со злокачественными опухолями костей. На протяжении XX в. взгляды на оперативное лечение данной патологии претерпели значительные изменения. Замещение дефектов костей онкологическими эндопротезами стало возможным во 2-й половине XX в. Достоинством эндопротезирования, в отличие от других методов реконструкции, является одномоментная компенсация имплантатом массивных костных дефектов при сохранении опороспособности и движений в суставе, что обеспечивает хорошее восстановление функции и более высокий уровень качества жизни больного. Поэтому в настоящее время методом выбора замещения обширных дефектов костей служит эндопротезирование [1].

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в разработке методик хирургических вмешательств с применением разнообразных конструкций эндопротезов для онкоортопедии. На сегодняшний день в клинической практике нет универсальной модели имплантата сложных анатомических локализаций или их сегментов, таких как лопатка, ключица, голеностопный, лучезапястный сустав, грудина. Существующие модели часто не обеспечивают необходимые функциональные результаты, даже в случаях фактически излеченного основного заболевания. Однако поиски идеального эндопротеза, отвечающего всем требованиям современной онкоортопедии, продолжаются и в настоящее время, о чем свидетельствует множество публикаций в отечественной и зарубежной литературе [2, 3]. Предметом широкой дискуссии остаются вопросы о преимуществах и недостатках различных материалов для изготовления эндопротезов. В последнее десятилетие активно развивается направление 3D-печати индивидуальных имплантатов из титана [4].

Аддитивные технологии находят все большее применение как в травматологии и ортопедии, так и в онкоортопедии. Прямое лазерное спекание металлов

(direct metal laser sintering, DMLS) – технология аддитивного производства металлических изделий – является одним из способов воспроизведения детали по ее компьютерной модели. Порошковый материал подается в рабочую камеру в количествах, необходимых для нанесения 1 слоя. Специальный валик выравнивает материал и удаляет его излишки из камеры, после чего лазерная головка спекает частицы свежего порошка между собой и с предыдущим слоем согласно контурам, определенным цифровой моделью. После завершения вычерчивания слоя процесс повторяется: валик подает свежий материал и лазер начинает спекать следующий слой. Достоинством этой технологии является очень высокое разрешение печати – в среднем около 20 мк.

К преимуществам применения 3D-имплантатов относятся:

- оптимальное анатомическое соответствие имплантата;
- сокращение сроков реализации персонализированного подхода в лечении пациентов с опухолями костей;
- сокращение времени выполнения вмешательств за счет точного проектирования и использования технологии 3D-печати по антропометрическим данным, с использованием высокоточных шаблонов для выполнения резекций и предоперационного планирования;
- хорошие функционально-эксплуатационные и эстетические результаты.

С развитием аддитивных технологий и внедрением их в медицинскую практику в мировой литературе все чаще встречаются публикации, описывающие опыт внедрения индивидуальных имплантатов с целью реконструкции костных дефектов после удаления образований сложных анатомических локализаций [5].

Одной из актуальных проблем онкоортопедии являются вопросы реконструкции грудной стенки после удаления опухолей. Активно идут поиски решения

проблемы реконструкции дефектов после удаления опухолей, вовлекающих грудину [6, 7]. В настоящее время существует широкий спектр технологий и материалов восстановления каркаса грудной клетки. По мнению многих авторов [8–10], его реконструкцию необходимо выполнять при резекции 3 и более ребер.

В наших клинических наблюдениях мы демонстрируем, что использование современных реконструктивных технологий и материалов в совокупности с тщательным планированием хирургического вмешательства позволяет успешно проводить радикальное хирургическое лечение.

Возможность подбора оптимальных параметров и геометрии имплантата методом компьютерного моделирования способствует более широкому внедрению в современную онкоортопедию реконструктивного этапа после резекций опухолей сложных анатомических локализаций.

Цель исследования – продемонстрировать достоинства качественно новых биологически и механически совместимых имплантатов, используемых для замещения дефектов костей сложных анатомических локализаций, на примере клинических наблюдений и способствовать введению этих эндопротезов в клиническую практику.

Материалы и методы

В отделении комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России с 2020 г. органосохраняющее лечение с использованием индивидуальных имплантатов, изготовленных с применением технологии 3D-печати, проведено 7 пациентам с опухолями костей: 3 – с первичными опухолями кости (саркомы) и 4 – с метастазами. Опухолевое поражение локализовалось в плечевой кости в 2 случаях, в лопаточной кости – в 2, в грудине – в 2, в дистальном сегменте лучевой кости – в 1. Послеоперационное ведение пациентов осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями при онкологическом эндопротезировании. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице. Проектирование имплантатов проводили по данным мультиспиральной компьютерной томографии. При их изготовлении использовалась технология DMLS. В качестве материала применяли титановый сплав Ti6Al4V, сертифицированный для изготовления медицинских имплантатов. Срок проектирования и производства имплантата составлял до 3 нед.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Characteristics of the patients included in the study

| Пациент Patient | Пол Sex | Возраст, лет Age, years | Локализация опухоли Tumor locations | Диагноз Diagnosis | Срок наблюдения, мес Follow up duration, months |
|--------------------|------------|----------------------------------|---|---|--|
| 1 | М M | 27 | Лопаточная кость Scapula | Эпителиоидная гемангиоэндотелиома правой лопаточной кости, cT2N0M0G1, стадия IB Epithelioid hemangiioendothelioma of the right scapula, cT2N0M0G1, stage IB | 2 |
| 2 | М M | 58 | Лопаточная кость Scapula | Хондросаркома правой лопаточной кости, cT3N0M0G1, стадия IB Chondrosarcoma of the right scapula, cT3N0M0G1, stage IB | 1 |
| 3 | Ж F | 39 | Плечевая кость Humerus | Рак правой молочной железы, pT2N2M0, стадия IIIA Cancer of the right breast, pT2N2M0, stage IIIA | 3 |
| 4 | М M | 55 | Плечевая кость Humerus | Рак правой почки, T3aN0M1, стадия IV Cancer of the right kidney, T3aN0M1, stage IV | 2 |
| 5 | Ж F | 40 | Грудина Breastbone | Рак левой молочной железы, pT2N1M0, стадия IIB Cancer of the left breast, pT2N1M0, stage IIB | 1 |
| 6 | М M | 54 | Грудина Breastbone | Рак щитовидной железы, pT4N0M0, стадия I Thyroid cancer, pT4N0M0, stage I | 8 |
| 7 | М M | 37 | Лучевая кость Radius | Гигантоклеточная опухоль нижней трети правой лучевой кости (проведено 3 курса лечения деносумабом) Giant cell tumor of the lower third of the right radius (3 courses of denosumab treatment were performed) | 2 |

Примечание. М – мужской; Ж – женский.

Note. M – male; F – female.

На рис. 1–7 представлены пред- и послеоперационные рентгенограммы и мультиспиральные компьютерные

томограммы, этапы проектирования и интраоперационные этапы установки индивидуальных 3D-имплантатов.

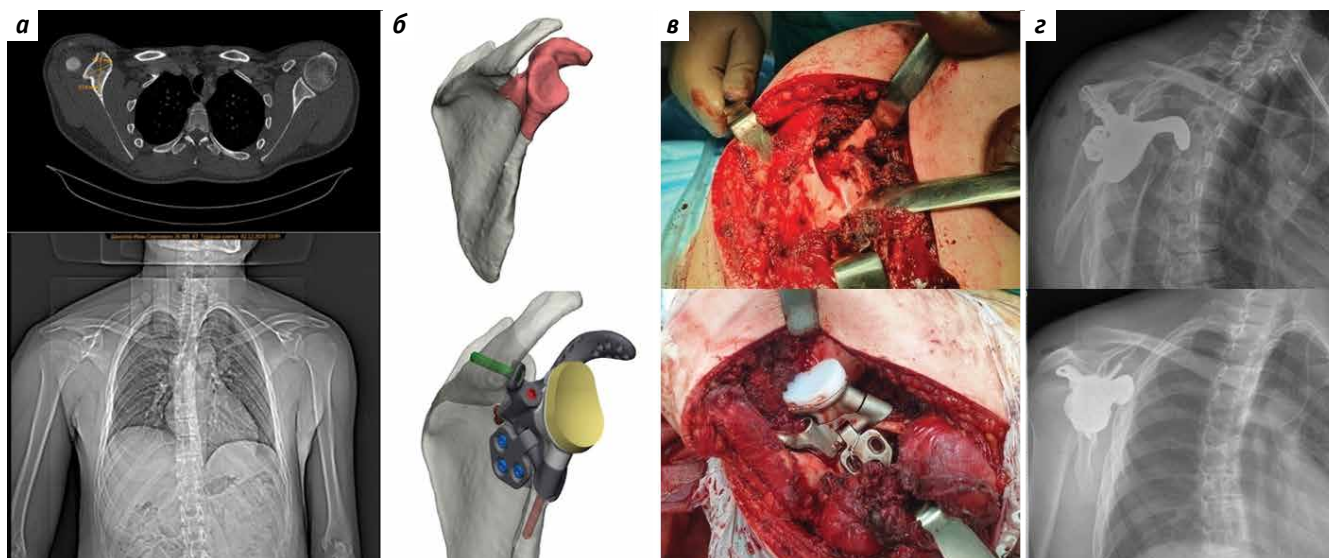


Рис. 1. Пациент Д., диагноз: эпителиоидная гемангиоэндотелиома правой лопаточной кости, cT2N0M0G1, стадия IB. Резекция суставного отростка правой лопатки с удалением опухоли и эндопротезирование (2021): а – мультиспиральная компьютерная томография и рентгенография; б – проектирование имплантата; в – этапы установки эндопротеза; з – рентгенография правой лопаточной кости после установки имплантата

Fig. 1. Male patient D., diagnosis: epithelioid hemangioendothelioma of the right scapula cT2N0M0G1, stage IB. Resection of the articular process of the right scapula with tumor resection and endoprosthesis (2021): а – spiral computed tomography and X-ray; б – implant design; в – endoprosthesis installation; з – X-ray of the right scapula after implant installation



Рис. 2. Пациент С., диагноз: хондросаркома правой лопаточной кости cT3N0M0G1, стадия IB. Хирургическое лечение – экстирпация правой лопаточной кости с опухолью и тотальное эндопротезирование правой лопаточной кости (15.04.2021): а – мультиспиральная компьютерная томография и рентгенография; б – проектирование имплантата; в – этапы установки эндопротеза; з – рентгенография правой лопаточной кости после установки имплантата

Fig. 2. Male patient S., diagnosis: chondrosarcoma of the right scapula cT3N0M0G1, stage IB. Surgical treatment: extirpation of the right scapula with the tumor and total endoprosthesis of the right scapula (15.04.2021): а – spiral computed tomography and X-ray; б – implant design; в – endoprosthesis installation; з – X-ray of the right scapula after implant installation

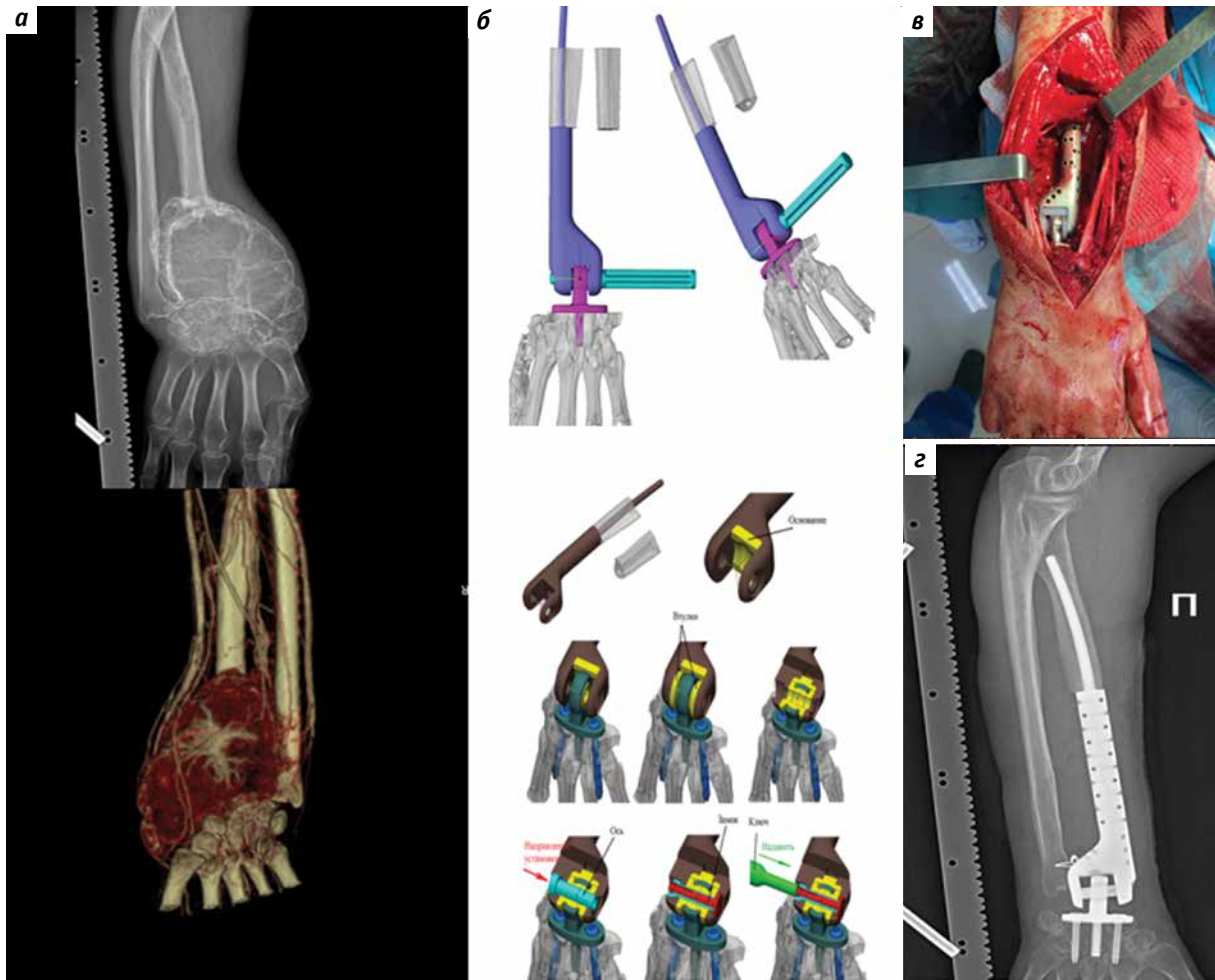


Рис. 3. Пациент З., диагноз: гигантоклеточная опухоль дистального отдела правой лучевой кости. Комбинированное лечение – 3 курса терапии деносуабом, сегментарная резекция дистального сегмента правой лучевой кости и эндопротезирование лучезапястного сустава: а – мультиспиральная компьютерная томография и рентгенография; б – проектирование имплантата; в – этап установки эндопротеза; г – рентгенография лучезапястного сустава после установки имплантата

Fig. 3. Male patient Z., diagnosis: giant-cell tumor of the distal part of the right radius. Combination treatment: 3 courses of denosumab therapy, segmental resection of the distal part of the radius and endoprosthesis of the radiocarpal joint: a – spiral computed tomography and X-ray; б – implant design; в – endoprosthesis installation; г – X-ray of the radiocarpal joint after implant installation

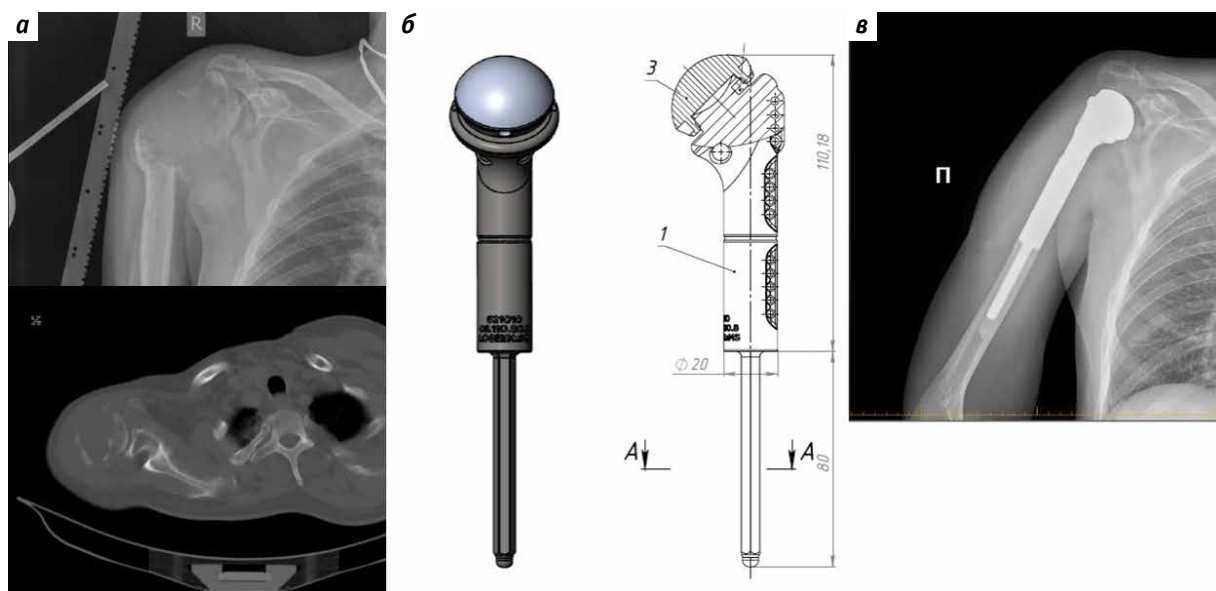


Рис. 4. Пациент Т., диагноз: рак правой почки T3aN0M1, стадия IV, нефрэктомия справа (2020), метастаз в правую плечевую кость, патологический перелом. Хирургическое лечение – сегментарная резекция проксимального отдела правой плечевой кости с эндопротезированием правого плечевого сустава: а – мультиспиральная компьютерная томография и рентгенография; б – проектирование эндопротеза; в – рентгенография правого плечевого сустава после установки имплантата

Fig. 4. Male patient T., diagnosis: cancer of the right kidney T3aN0M1, stage IV, nephrectomy on the right (2020), metastasis into the right humerus, pathological fracture. Surgical treatment: segmental resection of the proximal part of the right humerus with endoprosthesis of the right shoulder joint: a – spiral computed tomography and X-ray; б – implant design; в – X-ray of the right shoulder joint after implant installation

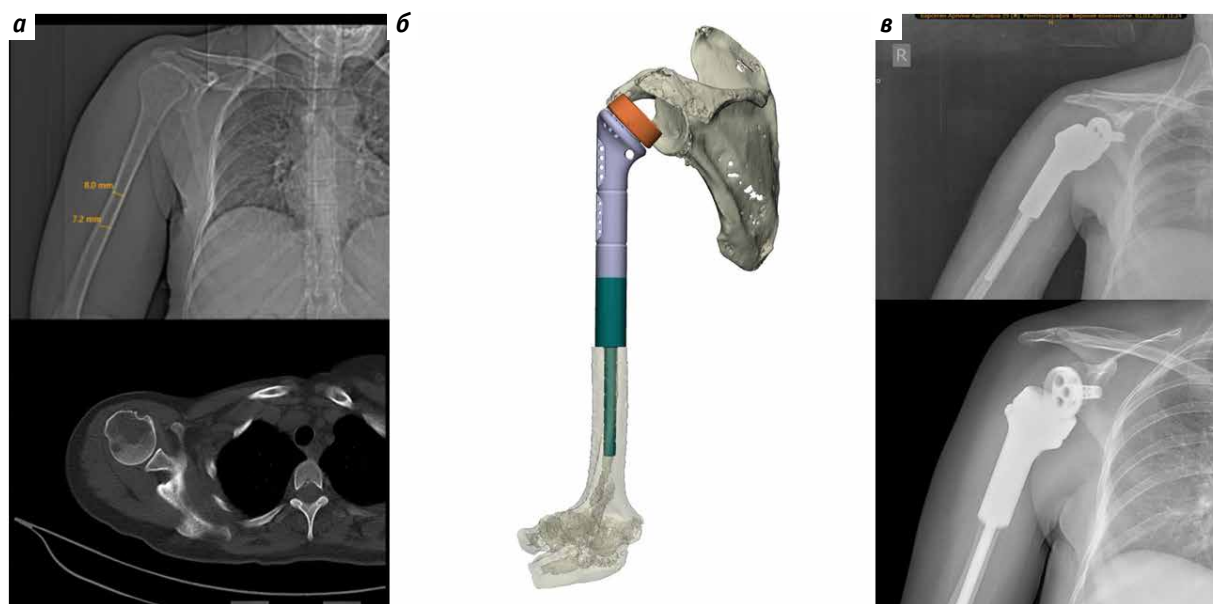


Рис. 5. Пациент Б., диагноз: рак правой молочной железы pT2N2M0, стадия IIIA. Комплексное лечение (2017): радикальная мастэктомия справа + полихимиотерапия (4 курса доксорубина, циклофосфана + 4 курса доцетаксела, 17 курсов трастузумаба + курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии); локальный рецидив (2019). Комбинированное лечение в связи с прогрессирующим процессом (2021). Метастаз в правую плечевую кость. Хирургическое лечение – сегментарная резекция проксимального отдела правой плечевой кости, эндопротезирование правого плечевого сустава: а – мультиспиральная компьютерная томография и рентгенография; б – проектирование эндопротеза; в – рентгенография правой плечевой кости после установки имплантата

Fig. 5. Female patient B., diagnosis: cancer of the right breast pT2N2M0, stage IIIA. Combination treatment (2017): radical mastectomy on the right + polychemotherapy (4 courses doxorubicin, cyclophosphane + 4 courses docetaxel, 17 courses trastuzumab + postoperative course of external beam radiotherapy); local recurrence (2019). Combination treatment due to progression (2021). Metastasis into the right humerus. Surgical treatment: segmental resection of the proximal part of the right humerus, endoprosthesis of the right shoulder joint: a – spiral computed tomography and X-ray; б – implant design; в – X-ray of the right humerus after implant installation

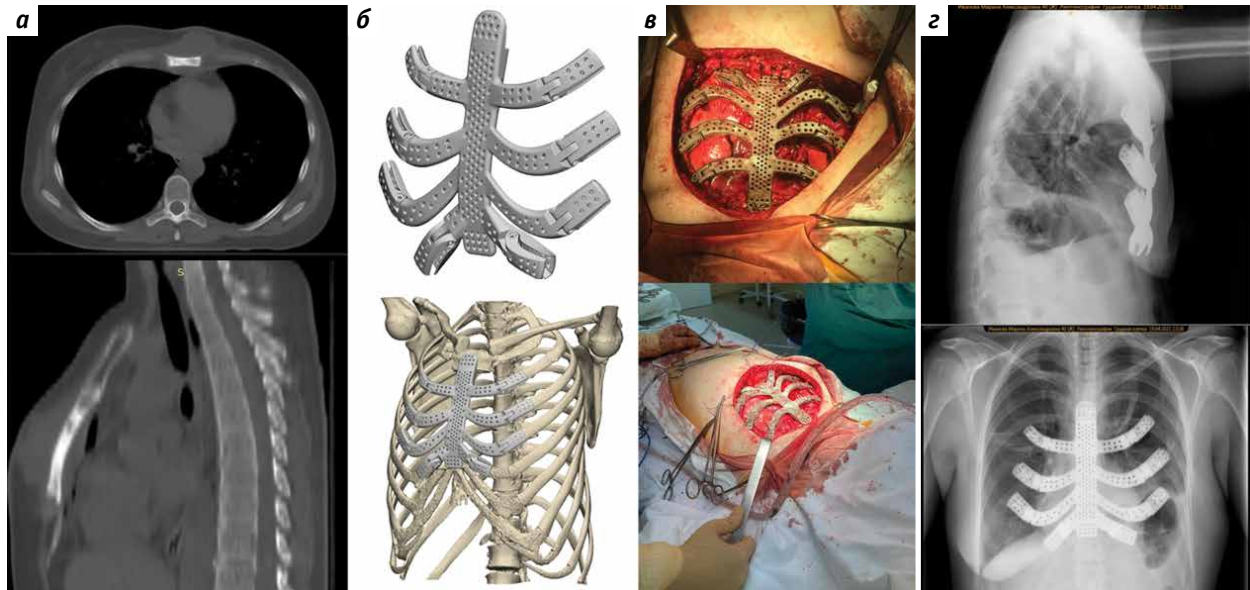


Рис. 6. Пациент И., диагноз: рак левой молочной железы, pT2N1M0, стадия IIB. Комплексное лечение (2015), прогрессирование заболевания (2021), рецидив в мягких тканях передней грудной стенки слева, метастатическое поражение грудины. Комбинированное лечение – 12 курсов полихимиотерапии. Стабилизация процесса (16.04.2021). Резекция грудины с комбинированной пластикой, эндопротезирование грудины: а – мультиспиральная компьютерная томография и рентгенография; б – проектирование эндопротеза; в – этапы операции; г – рентгенография грудины после установки имплантата

Fig. 6. Female patient I., diagnosis: cancer of the right breast, pT2N1M0, stage IIB. Combination treatment (2015), disease progression (2021), recurrence in the soft tissues of the posterior thoracic wall on the left, metastatic lesions in the breastbone. Combination treatment: 12 courses of polychemotherapy. Stable disease (16.04.2021). Breastbone resection with combination plastic surgery, breastbone endoprosthesis: a – spiral computed tomography and X-ray; б – implant design; в – endoprosthesis installation; г – X-ray of the breastbone after implant installation

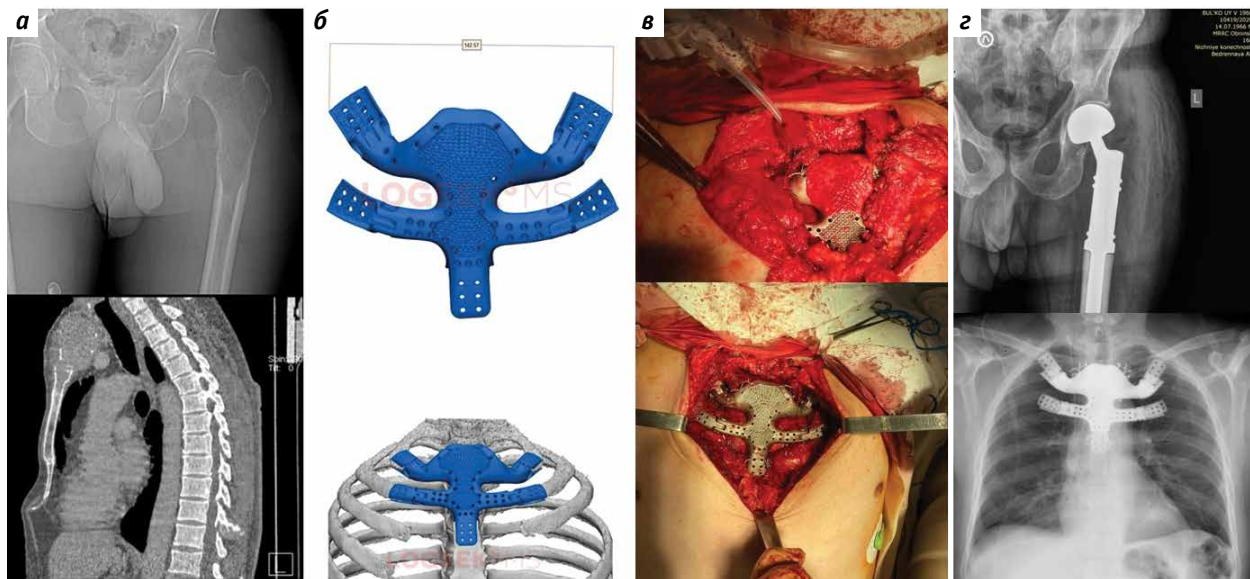


Рис. 7. Пациент Б., диагноз: рак щитовидной железы pT4N0M0. Хирургическое лечение (25.09.2018) – тиреоидэктомия, срединная лимфодиссекция. Прогрессирование заболевания (2020) – метастатическое поражение костей скелета (верхней трети левой бедренной кости, рукоятки грудины). Хирургическое лечение (21.08.2020) – сегментарная резекция проксимального отдела левой бедренной кости, эндопротезирование тазобедренного сустава (11.12.2020), резекция грудины с комбинированной пластикой, эндопротезирование грудины + 1 курс радиоiodтерапии (2021): а – мультиспиральная компьютерная томография и рентгенография; б – проектирование эндопротеза; в – этапы установки имплантата грудины; г – рентгенография грудины и проксимального отдела бедра после установки имплантата

Fig. 7. Male patient B., diagnosis: thyroid cancer pT4N0M0. Surgical treatment (25.09.2018): thyroidectomy, mediastinal lymph node dissection. Disease progression (2020): metastases in the skeleton (upper third of the femur, manubrium). Surgical treatment (21.08.2020): segmental resection of the proximal part of the femur, endoprosthesis of the hip joint (11.12.2020), breastbone resection with combination plastic surgery, breastbone endoprosthesis + 1 course radioiodine therapy (2021): a – spiral computed tomography and X-ray; б – implant design; в – breastbone endoprosthesis installation; г – X-ray of the breastbone and proximal part of the hip after implant installation

Результаты

По результатам планового морфологического исследования у всех пациентов край резекции опухоли определен как отрицательный. Все 7 больных живы. Интраоперационных осложнений зафиксировано не было. В раннем послеоперационном периоде во всех случаях наблюдалось заживление первичным натяжением. Сроки наблюдения составили от 1 до 8 мес (средний срок – 3 мес). За время наблюдения прогрессирования основного заболевания не отмечено. Средний показатель функциональных результатов по шкале

Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS) составил 80 % (от 72 до 94 %).

Заключение

Таким образом, остаются открытыми вопросы применения того или иного вида конструкции, метода фиксации и материала эндопротезов. Для решения этих актуальных проблем осуществляется разработка качественно новых отечественных онкологических имплантатов, являющаяся одним из приоритетных направлений в лечении костной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4:3–10. Aliyev M.D., Sushentsov E.A. Modern oncoorthopedics. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2012;4:3–10. (In Russ.).
- Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Курильчик А.А. и др. Эндопротезирование при опухолевом поражении дистальных отделов конечностей. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2017;5:31–6. Karpenko V.Yu., Bukharov A.V., Kurilchik A.A. et al. Endoprosthetics in case of tumor lesion of the distal extremities. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2017;5:31–6. (In Russ.).
- Жеравин А.А., Таранов П.А., Красильников С.Э. и др. Внедрение инновационных аддитивных технологий в медицинскую практику ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;1:11–15. DOI: 10.17650/2070-9781-2021-13-1-11-15 Zheravin A.A., Taranov P.A., Krasilnikov S.E. et al. Introduction of innovative additive technologies into the medical practice of FSBI “NMIC im. Academician E.N. Meshalkina” Ministry of Health of Russia. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;1:11–15. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2021-13-1-11-15
- Агаев Д.К., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И. и др. Применение компьютерного моделирования и 3D-технологий в онкоортопедии. Обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2019;4:5–16. Agaev D.K., Sushentsov E.A., Sofronov D.I. et al. Application of computer modeling and 3D technologies in oncoorthopedics. Literature review. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2019;4:5–16. (In Russ.).
- Xiao J.-R., Wen-Ding Huang W.-D., Yang X.-H. et al. En bloc resection of primary malignant bone tumor in the cervical spine based on 3-dimensional printing technology. Orthop Surg 2016;8(2):171–8. DOI: 10.1111/os.12234
- Жеравин А.А., Гюнтер В.Э., Анисеня И.И. и др. Реконструкция грудной стенки с использованием никелида титана у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал 2015;3:31–8. Zheravin A.A., Gunter V.E., Anisenya I.I. et al. Reconstruction of the chest wall using titanium nickelide in cancer patients. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2015;3:31–8. (In Russ.).
- Akiba T., Marushima H., Nogi H. et al. Chest wall reconstruction using Gore-Tex® dual mesh. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2012;18(2):166–9. DOI: 10.5761/atcs.cr.11.01718
- Давыдов М.И., Алиев М.Д., Тепляков В.В. и др. Лечение местнораспространенных опухолей грудной стенки. Два случая из практики. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2003;2–1:93–6. Davydov M.I., Aliyev M.D., Teplyakov V.V. et al. Treatment of locally common tumors of the chest wall. Two cases from practice. Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences 2003;2–1:93–6. (In Russ.).
- Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Илюшин А.Л. и др. Хирургическое лечение злокачественных опухолей грудной стенки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2010;9:36–41. Teplyakov V.V., Karpenko V.Yu., Ilyushin A.L. et al. Surgical treatment of malignant tumors of the chest wall. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2010;9:36–41.
- Давыдов М.И., Алиев М.Д., Соболевский В.А. и др. Хирургическое лечение злокачественных опухолей грудной стенки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(1):35–40. Davydov M.I., Aliyev M.D., Sobolevsky V.A. et al. Surgical treatment of malignant tumors of the chest wall. Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences 2008;19(1):35–40. (In Russ.).

Вклад авторов

А.А. Курильчик: разработка концепции и дизайна исследования, обзор материала по теме статьи, написание текста статьи;
В.Е. Иванов: разработка идеи, концепции, дизайна исследования, научное редактирование;
А.Л. Стародубцев, А.Л. Зубарев: сбор и обработка материала;
М.Д. Алиев: разработка идеи и концепции исследования, научное редактирование.

Author's contributions

A.A. Kurilchik: development of the concept and design of the study, review of the material on the topic of the article, article writing;
V.E. Ivanov: development of ideas, concepts, research design, scientific editing;
A.L. Starodubtsev, A.L. Zubarev: collection and processing of material;
M.D. Aliyev: development of the idea and concept of research, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0000-0003-2615-078X>

В.Е. Иванов / V.E. Ivanov: <https://orcid.org/0003-4312-9368>

А.Л. Стародубцев / A.L. Starodubtsev: <https://orcid.org/0002-8578-3571>

А.Л. Зубарев / A.L. Zubarev: <https://orcid.org/0001-9222-6186>

М.Д. Алиев / M.D. Aliev: <https://orcid.org/0003-2706-4138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики и прав пациентов

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 13.06.2022. **Принята к публикации:** 23.07.2022.

Article submitted: 13.06.2022. **Accepted for publication:** 23.07.2022.

Функциональные результаты при хирургическом лечении опухолевого поражения проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием

Д.О. Елхов, Д.А. Ерин, А.В. Бухаров, Е.В. Филоненко, В.А. Державин, А.В. Ядрина, А.М. Шаталов

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Даниил Олегович Елхов aeon95@yandex.ru

В статье представлены актуальные тенденции хирургического лечения при онкологическом эндопротезировании плечевого сустава. Проанализированы основные достоинства и недостатки 2 доминирующих методик, применяемых при эндопротезировании плечевого сустава. Рассмотрены возможности их использования для определенной группы пациентов.

Цель работы – систематизировать и проанализировать результаты применения анатомического и реверсивного эндопротезирования, рассмотреть возможность оптимизации методики выбора тактики хирургического лечения.

Ключевые слова: анатомическое эндопротезирование, реверсивное эндопротезирование, хирургическое лечение, опухолевое поражение костей

Для цитирования: Елхов Д.О., Ерин Д.А., Бухаров А.В. и др. Функциональные результаты при хирургическом лечении опухолевого поражения проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(3):20–5. DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-20-25

FUNCTIONAL RESULTS IN THE SURGICAL TREATMENT OF A TUMOR LESION OF THE PROXIMAL HUMERUS WITH ENDOPROSTHETICS

D.O. Elkhov, D.A. Erin, A.V. Bukharov, E.V. Filonenko, V.A. Derzhavin, A.V. Yadrina, A.M. Shatalov

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Daniil Olegovich Elkhov aeon95@yandex.ru

The article presents current trends in surgical treatment for oncological endoprosthesis of the shoulder joint. The main benefits and disadvantages of the 2 main techniques used in shoulder joint endoprosthesis are analyzed. Possibilities of their use in certain groups of patients are considered.

Aim. To systemize and analyze the results of using anatomical and reverse endoprosthesis, consider possibilities of optimization of selection of treatment tactics.

Keywords: anatomical endoprosthesis, reverse endoprosthesis, surgical treatment, cancerous bone lesions

For citation: Elkhov D.O., Erin D.A., Bukharov A.V. et al. Functional results in the surgical treatment of a tumor lesion of the proximal humerus with endoprosthesis. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2022;14(3):20–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-20-25

Введение

В структуре онкологической заболеваемости саркомы костей составляют не более 2 % всех злокачественных новообразований [1]. Наиболее распространены метастазы других злокачественных неоплазий различной морфологической структуры в костях [2]. К основным клиническим проявлениям поражения

костей относятся болевой синдром, нарушение функции конечности и, как следствие, снижение качества жизни больного.

Проксимальный отдел плечевой кости является одной из наиболее распространенных локализаций первичных и метастатических опухолей костей. Чаще всего в этой анатомической области диагностируются

остеосаркома, саркома Юинга, метастазы рака молочной, предстательной желез и рака почки [3–6].

До середины XX в. основными вариантами хирургического лечения опухолей плечевой кости были ампутация и экзартикуляция. С 40-х годов прошлого века, с совершенствованием методик анестезиологического пособия и антибактериальной терапии, стало возможным внедрение в практику органосохраняющего лечения больных с опухолевым поражением костей вообще и проксимального отдела плечевой кости в частности. Применение различных методик реконструкции плечевой кости и сустава способствовало снижению травматизма выполняемых вмешательств, достижению онкологических результатов, сравнимых с результатами калечащих операций, и значительному улучшению функционального статуса и социальной реабилитации пациентов после операции [7–12].

Существуют несколько вариантов эндопротезирования плечевого сустава. До начала XXI в. при онкологическом эндопротезировании этого сустава применялись так называемые анатомические, или однополюсные, эндопротезы, головка которых фиксировалась в ложе удаленной плечевой кости и плечевого сустава к суставному отростку лопатки и акромиону. Подобная методика позволяла добиться адекватной стабильности плечевого сустава, однако у большинства пациентов после операции наблюдалось значительное ограничение отведения и сгибания конечности — в данном суставе из-за недостаточной конгруэнтности головки эндопротеза и суставной поверхности плечевого отростка лопатки [13–17].

Цель работы — систематизировать и проанализировать результаты применения анатомического и реверсивного эндопротезирования, рассмотреть возможность оптимизации методики выбора тактики хирургического лечения.

Особенности анатомического эндопротезирования

Эффективность анатомического эндопротезирования (АЭ) у пациентов со злокачественными опухолями костно-мышечной системы рассматривается многими авторами: А. Asavamongkolkul и соавт., К. Muramatsu и соавт., Р. Tomasik и соавт., Q. Yin и соавт. [18–21]. К примеру, Р. Tomasik и соавт. продемонстрировали относительно удовлетворительные функциональные результаты у 37 из 43 пациентов после однополюсного эндопротезирования плечевого сустава [20].

После выполнения таких операций существует высокий риск развития осложнений. Главной причиной нестабильности протеза после АЭ является дефицит мягких тканей в зоне проведенного вмешательства. В. Iwanowska и соавт. проанализировали результаты хирургического лечения 27 пациентов, у которых наблюдалась послеоперационная нестабильность протеза [17].

Согласно данным этих авторов, она была обусловлена рядом причин, в числе которых подлопаточные разрывы (10 случаев), массивные разрывы вращательной манжеты (6 случаев), неправильные положения компонентов (8 случаев), диссоциация компонентов (2 случая) и укорочение плечевой кости (1 случай) [17].

Еще одним серьезным, несмотря на низкую встречаемость, осложнением АЭ является перипротезный перелом во время и после операции. По данным исследования J.A. Singh и соавт., включающего 3480 пациентов, которым было проведено АЭ, выявлено 72 перелома (47 — интра- и 25 — послеоперационных переломов) [22]. Частота перипротезной инфекции была низкой и составила около 1,3 % (при 20-летнем наблюдении). Тромбоэмболические осложнения и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы после первичной артропластики плеча встречались редко. Трехмесячные показатели сердечных и тромбоэмболических осложнений после такой артропластики плеча составили 2,6 % (92/3480) и 1,2 % соответственно [23].

Ключевым моментом является то, что рассматриваемый метод эндопротезирования характеризуется весьма низкими функциональными результатами относительно конкретных функций (сгибание, разгибание, подвижность и т.д.) [22–25]. Согласно данным обзора А. Dubina и соавт., различные варианты реконструкции проксимального отдела плечевой кости с применением индивидуального подхода позволяют добиться хороших функциональных результатов [26].

Несмотря на ряд существенных недостатков, сегодня АЭ широко используется в лечении опухолей проксимального отдела плечевой кости. Развитие современных плечевых эндопротезов позволяет хирургу регулировать наклон и дорсомедиальное смещение и восстанавливать анатомический центр вращения, благодаря трехмерному моделированию. Фиксация гленоидального компонента является одним из самых сложных моментов общей артропластики плеча. Основные критерии функциональности плечевого сустава, касающиеся геми- или тотальной артропластики, основаны на морфологических изменениях в суставной впадине, состоянии мышц вращательной манжеты, этиологии заболевания, возрасте и уровне активности пациента [27].

Возможности реверсивного эндопротезирования

Дальнейшее развитие онкологического эндопротезирования плечевого сустава связано с созданием реверсивных (обратных) эндопротезов. В отличие от анатомических имплантатов, они состоят из 2 компонентов. Первый компонент — плечевой — замещает резецированную плечевую кость и имеет вогнутую суставную поверхность. Второй компонент — лопаточный — фиксируется к плечевому отростку лопатки и имеет выпуклую суставную поверхность, по которой движется

вогнутая суставная поверхность плечевого компонента эндопротеза. Таким образом, достигается необходимая конгруэнтность эндопротеза за счет реверсивной замены расположения скользящих поверхностей искусственного сустава в сравнении с нормальной анатомией плечевого сустава. Такое обратное расположение суставных поверхностей повышает диапазон движения искусственного сустава и обеспечивает его большую стабильность, снижая риск возникновения вывиха.

Относительно новая техника реверсивного эндопротезирования (РЭ) изначально разработана для пациентов, которым было необходимо выполнить тотальную замену плечевого сустава вследствие травмы ротаторной манжеты, включая разрывы, а также последующее прогрессирование артрита и остеоартроза [28]. Применение АЭ для таких больных нецелесообразно, а функциональные результаты — крайне неудовлетворительные [29]. На сегодняшний день показания к использованию РЭ включают артропатии, повреждения вращательной манжеты, переломы головки плечевой кости, а также необходимость артропластики после резекции опухоли. Функциональные результаты РЭ во многом зависят от наличия у пациента удовлетворительной функции и сохранности дельтовидной мышцы, мест ее прикрепления к гленоидальной впадине и проксимальному отделу плечевой кости [30], а также от объема костной резекции и сохранности ротаторной манжеты [31]. В случаях сохранности большей части дельтовидной мышцы РЭ может иметь хорошие результаты с точки зрения восстановления активного движения [32].

В работе P. Voileau и соавт. приведены данные об удовлетворительных функциональных результатах РЭ плечевого сустава в сочетании с модифицированной трансплантацией сухожилия широчайшей мышцы спины и большой круглой мышцы у неонкологических пациентов [33]. Согласно опыту представленных авторов, можно предположить возможность улучшения отведения верхней конечности и увеличения диапазона внешнего вращения при аналогичном применении данной методики в онкологической практике. Реверсивные эндопротезы следует использовать в основном при сохранении дельтовидного и подмышечного нервов, чтобы максимизировать вышеупомянутые функциональные результаты.

В современной литературе сравниваются результаты АЭ и РЭ плечевого сустава у онкологических больных. И.М. Михайлов и соавт. из Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена оценили результаты эндопротезирования плечевого сустава у 38 больных с новообразованиями проксимального отдела плечевой кости [34]. У 26 (68 %) из них замещение плечевой кости было выполнено однополюсными, анатомическими, эндопротезами, а у 12 (32 %) — реверсивными [34]. Средние функциональные результаты по шкале Musculo-

skeletal Tumour Society score (MSTS) у пациентов после РЭ составили 87,6 %, после однополюсного — 67,7%.

Схожие данные были опубликованы в работе М.В. Ивановой и соавт. из Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Авторы провели сравнительный анализ результатов хирургического лечения 54 пациентов с аналогичной патологией, 31 из которых был установлен анатомический эндопротез (1-я группа), а 23 — реверсивный (2-я группа). Онкологические результаты лечения в обеих группах были сопоставимы. Рецидив в 1-й группе выявлен у 3,2 % пациентов, во 2-й — у 4,3 %. Частота развития осложнений была выше после АЭ и составила 7 %, в то время как после установки реверсивного имплантата осложнений не отмечалось. Функциональный статус после РЭ также был лучше, чем после АЭ: в среднем 80 и 67 % соответственно.

J. Holton и соавт. пришли к выводу о статистически значимом улучшении отведения плеча при сохранности передней дельтовидной мышцы. Кроме того, авторы в своем исследовании продемонстрировали статистически значимое повышение показателей отведения плеча при использовании РЭ [35]. E. Cheung и соавт. связывают это с использованием протеза с латеральным смещением, при котором латерализация гленосферы улучшает работу дельтовидной мышцы и увеличивает рабочую длину. Применение такого имплантата позволяет повысить показатели разгибания плеча без импиджмент-синдрома и внутреннего вращения плеча [36]. Во всех исследованиях, за исключением работы B. Wall и соавт. [37], показано улучшение внешнего вращения.

В исследовании P.-H. Flurin и соавт. 200 пациентам было проведено хирургическое лечение с использованием анатомических ($n = 73$) и реверсивных ($n = 127$) эндопротезов [38]. У всех больных отмечены значительное уменьшение боли и улучшение функции плеча после терапии. Ни в одной из групп не зарегистрировано случаев нестабильности или резорбции гленоида. Анатомическое эндопротезирование ассоциировалось со значительно большим до- и послеоперационным диапазоном движений, чем РЭ. Тем не менее при использовании реверсивных эндопротезов отмечались намного более высокие показатели отведения плеча вперед и стабильности сустава [38]. В продолжение своего исследования P.-H. Flurin и соавт. [39] в послеоперационном периоде отметили, что у пациентов, которым были установлены реверсивные эндопротезы ($n = 627$), наблюдались лучшие показатели силы (9,7 против 7,3 фунта; $p < 0,0001$) и отведения конечности, чем у пациентов, которым выполнено АЭ. У больных, перенесших АЭ ($n = 517$), отмечались более высокие показатели активного и пассивного внешнего и внутреннего вращения [39].

В систематическом обзоре J.R. Ferrel и соавт. [40], включавшем данные PubMed, SportDiscus и Кокрановского центрального регистра, проведено сравнение результатов АЭ и РЭ. Продемонстрировано, что у пациентов, перенесших РЭ, наблюдались лучшие показатели сгибания верхней конечности вперед (при РЭ – 118°, при АЭ – 108°), но худшие показатели внешнего вращения (при РЭ – 20°, при АЭ – 30°). Не было выявлено существенной разницы в клинических исходах по шкалам American Shoulder and Elbow Surgeons standardized assessment form (ASES) (РЭ – 64,7; АЭ – 63,0) и Constant (РЭ – 54,6; АЭ – 58,0). Реверсивное эндопротезирование также ассоциировалось с увеличением частоты клинических осложнений (9,6 % случаев) и более низкой частотой ревизионных операций (0,93 % случаев) при краткосрочном и среднесрочном наблюдениях.

Согласно данным исследования В.Ю. Карпенко и соавт., через 42 мес наблюдения в группе АЭ плечевого сустава функциональный статус после операции по шкале MSTs у 3 пациентов составил 60–80 баллов, у 6 – 40–60 баллов, у 19 – <40 баллов, а в группе РЭ – у 6 – 80–100 баллов, у 6 – 60–80 баллов, у 2 – 40–60 баллов [13].

Несмотря на то что многие авторы отмечают преимущество РЭ перед АЭ, пациенты должны быть осведомлены о более высоком риске инфицирования [41] и проведения ревизионных операций [42]. Т.К. Kiet и соавт. провели проспективное исследование, в котором сравнили результаты и осложнения после АЭ ($n = 47$) и РЭ ($n = 53$) у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости [43]. В течение 2 лет наблюдения не было выявлено различий в частоте основных осложнений (АЭ – 15 %, РЭ – 13 %; $p = 0,808$) или необходимости ревизионных операций (АЭ – 11 %, РЭ – 9 %). У пациентов, которым провели АЭ, отмечалось большее активное внешнее вращение плеча (53° против 38°; $p = 0,001$) по сравнению с пациентами, которым выполнено РЭ, а показатели сгибания вперед, отведения и внутреннего вращения были сопоставимы [43].

J.S. Somerson и соавт. проанализировали результаты артропластики, опубликованные в период с 1990 по 2015 г., с учетом того, что в исследованиях были представлены группы пациентов с различными диагнозами, использованы разные шкалы и сроки наблюдения. Скорректированные клинические результаты ($p = 0,048$) оказались значительно лучше в группах АЭ, а по частоте ревизионных вмешательств статистически значимой разницы ($p = 0,4$) отмечено не было [44].

Заключение

Анализ данных литературы показал, что на выбор методики реконструкции проксимального отдела плечевой кости и плечевого сустава у больных с опухолевым поражением этой анатомической зоны влияют множество факторов, таких как морфологическая структура опухоли, степень ее распространенности, размер очага, возраст больного, сопутствующая патология и хирургический опыт клиники.

Несмотря на то что некоторые специализированные центры применяют методы биологической реконструкции с использованием алло- и аутографтов для выполнения органосохраняющего лечения пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости, их повсеместное применение ограничено технической сложностью методики, продолжительной и трудной реабилитацией после лечения и частым развитием осложнений. Поэтому сегодня «золотым стандартом» хирургического лечения таких больных является эндопротезирование. Наиболее часто используются различные типы модульных и индивидуальных эндопротезов плечевого сустава: как однополюсных, так и реверсивных. Данная методика технически проста в исполнении, не требует продолжительной реабилитации и характеризуется невысоким риском развития осложнений.

Однако онкологическое эндопротезирование характеризуется значительным снижением хороших и удовлетворительных результатов у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела плечевой кости, что обусловлено удалением не только костных структур плечевого сустава, но и его мышечного аппарата, в первую очередь ротаторной манжеты.

К сложностям эндопротезирования плечевого сустава при опухолевом поражении костей верхней конечности относится отсутствие четких показаний к выбору типа эндопротеза в каждом конкретном случае. Однако тщательная предоперационная диагностика состояния костной структуры, суставной поверхности лопатки, вращательной манжеты плеча, дельтовидной мышцы и степени их вовлеченности в опухолевый процесс позволяют выбрать тип имплантата.

Максимальному возвращению двигательного потенциала после эндопротезирования плечевого сустава способствует реабилитация, которой отведена не менее значимая роль, чем выбору типа реконструкции. Только качественно пройдя весь путь периоперационной реабилитации, пациенты могут рассчитывать на хорошие функциональные результаты.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Damron T.A. Oncology and basic science. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 3, 63.
- Choi D., Bilsky M., Fehlings M. et al. Spine oncology-metastatic spine tumors. *Neurosurgery* 2017;80:S131–7. DOI: 10.1093/neuros/nyw084
- Wittig J.C., Bickels J., Kellar-Graney K.L. et al. Osteosarcoma of the proximal humerus: long-term results with limb-sparing surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:156–76. DOI: 10.1097/00003086-200204000-00021
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G. et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3):776–90. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.776
- Piccioli A., Maccauro G., Rossi B. et al. Surgical treatment of pathologic fractures of humerus. *Injury* 2010;41(11):1112–6. DOI: 10.1016/j.injury.2010.08.015
- Dahlin D.C. Bone tumors: general aspects and data on 6221 cases. 3rd edn. Springfield, IL, USA: Charles C Thomas, 1978.
- Malawer M.M., Sugarbaker P.H., Lampert M. et al. The Tikhoff–Linberg procedure: report of ten patients and presentation of a modified technique for tumors of the proximal humerus. *Surgery* 1985;97(5):518–28.
- Sirveaux F. Reconstruction techniques after proximal humerus tumour resection. *Orthop Res* 2019;105(1):S153–64. DOI: 10.1016/j.otsr.2018.04.024
- Gebhardt M.C., Roth Y.F., Mankin H.J. Osteoarticular allografts for reconstruction in the proximal part of the humerus after excision of a musculoskeletal tumor. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72(3):334–45.
- Gebhardt M.C., Flugstad D.I., Springfield D.S., Mankin H.J. The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1991;270:181–96.
- Winkelmann W.W. Clavicula pro humero – a new surgical method for malignant tumors of the proximal humerus. *Z Orthop Ihre Grenzdeb* 1992;130:197–201. DOI: 10.1055/s-2008-1040138
- Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2020;9(3):61–5. Bukharov A.V., Aliyev M.D., Derzhavin V.A., Yadrina A.V. Strategy of personalized surgical treatment of cancer patients with bone metastases. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2020;9(3):61–5. (In Russ.).
- Карпенко В.Ю., Державин В.А., Бухаров А.В. Эндопротезирование плечевого сустава при опухолевом поражении проксимального отдела плечевой кости. *Исследования и практика в медицине* 2015;2(2):15–23. Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A., Bukharov A.V. Endoprosthesis of the shoulder joint with tumor of the proximal humerus. *Issledovaniya i praktika v medicine = Research and Practice in Medicine* 2015;2(2):15–23. (In Russ.).
- Gosheger G., Gebert C., Ahrens H. et al. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006;450:164–71. DOI: 10.1097/01.blo.0000223978.36831.39
- Mittermayer F., Krepler P., Dominkus M. et al. Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2001;388:167–77. DOI: 10.1097/00003086-200107000-00024
- Aliev M.D., Teplyakov V., Sicheva L., Karpenko V. Modern orthopaedical treatment of metastatic lesion of long bones. 17th Annual Meeting of the EMSOS, Oslo, Norway, 9–11 June 2004.
- Iwanowska B., Bągoszewska H., Mładzik J. et al. Imaging of complications after limb prostheses implantation in children with bone tumors. *Pol J Radiol* 2017;82:227–32. DOI: 10.12659/PJR.900644
- Asavamongkolkul A., Eckardt J.J., Eilber F.R. et al. Endoprosthetic reconstruction for malignant upper extremity tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1999;360:207–20. DOI: 10.1097/00003086-199903000-00025
- Muramatsu K., Fukano R., Ihara K. et al. Reconstruction of the proximal humerus by combined use of extracorporeally-irradiated osteochondral graft and free vascularized fibula following resection of Ewing sarcoma. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2010;63(12):2177–80. DOI: 10.1016/j.bjps.2010.03.008
- Tomasik P., Spindel J., Koczy B. et al. Clinical experience in the application of allogenic grafts from a bone tissue bank in the surgical treatment of tumor-like bone lesions. *Ortop Traumatol Rehabil* 2005;7(5):476–80.
- Yin Q., Jiang Y., Xiao L. [Replacement of invert-type artificial total scapula and shoulder joint prosthesis for malignant tumor]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2007;21(3):240–3. (In Chinese).
- Singh J.A., Sperling J., Schleck C. et al. Periprosthetic fractures associated with primary total shoulder arthroplasty and primary humeral head replacement. *J Bone Jt Surg* 2012;94(19):1777–85. DOI: 10.2106/JBJS.J.01945
- Singh J.A., Sperling J.W., Cofield R.H. Ninety day mortality and its predictors after primary shoulder arthroplasty: an analysis of 4,019 patients from 1976–2008. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12(1):231. DOI: 10.1186/1471-2474-12-231
- Angst F., Pap G., Mannion A.F. et al. Comprehensive assessment of clinical outcome and quality of life after total shoulder arthroplasty: Usefulness and validity of subjective outcome measures. *Arthritis Rheum* 2004;51(5):819–28. DOI: 10.1002/art.20688
- Zuckerman J.D., Scott A.J., Gallagher M.A. Hemiarthroplasty for cuff tear arthropathy. *J Shoulder Elb Surg* 2000;9(3):169–72.
- Dubina A., Shiu B., Gilotra M. et al. What is the optimal reconstruction option after the resection of proximal humeral tumors? A systematic review. *Open Orthop J* 2017;11(1):203–11. DOI: 10.2174/1874325001711010203
- Arman F. Schultergelenktotalprothese versus Hemiprothese. *Zentralbl Chir* 2003;128(1):17–21. DOI: 10.1055/s-2003-37366
- Walch G., Boileau P., No I E. Shoulder arthroplasty: Evolving techniques and indications. *Jt Bone Spine* 2010;77(6):501–5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.004
- Lenarz C.J., Gobeze R. Reverse total shoulder arthroplasty. *J Vis Exp* 2011;53. DOI: 10.3791/2281
- Campo-Aguirre R., San Román-Rodríguez E., Canales-Ibarra A. et al. [Reverse shoulder arthroplasty: complications and prevention]. *Acta Ortop Mex* 2013;27(2):128–32. (In Spanish).
- Kassab M., Dumaine V., Babinet A. et al. [Twenty nine shoulder reconstructions after resection of the proximal humerus for neoplasm with mean 7-year follow-up]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2005;91(1):15–23. (In French). DOI: 10.1016/s0035-1040(05)84271-0
- Gouin F., Creen V. Reconstruction following shoulder resection for bone tumor. *Bull Cancer* 2014;101(10):951–7. DOI: 10.1684/bdc.2014.2033
- Boileau P., Moineau G., Roussanne Y., O’Shea K. Bony increased offset-reversed shoulder arthroplasty (BIO-RSA). *JBSJ Essen Surg Tech* 2017;7(4):e37. DOI: 10.2106/JBJS.ST.17.00006
- Микайлов И.М., Григорьев П.В., Пташников Д.А., Майков С.В. Результаты эндопротезирования плечевого сустава у больных с новообразованиями проксимального отдела плечевой кости. *Травматология и ортопедия России* 2014;27–35. Mikhailov I.M., Grigoriev P.V., Ptashnikov D.A., Maikov S.V. Results of shoulder joint replacement in patients with neoplasms of the proximal humerus. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia* 2014;27–35. (In Russ.).
- Holton J., Yousri T., Arealis G., Levy O. The role of reverse shoulder arthroplasty in management of proximal humerus fractures with fracture sequelae: a systematic review of the literature. *Orthop Rev (Pavia)* 2017; 9(1):6977. DOI: 10.4081/or.2017.6977
- Cheung E., Willis M., Walker M. et al. Complications in reverse shoulder arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(7):439–49.

37. Wall B., Nove-Josserand L., O'Connor D.P. et al. Reverse total shoulder arthroplasty: a review of results according to etiology. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1476–85. DOI: 10.2106/JBJS.F.00666
38. Flurin P.-H., Marczuk Y., Janout M. et al. Comparison of outcomes using anatomic and reverse total shoulder arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis* 2013;71(2):101–7.
39. Flurin P.-H., Roche C.P., Wright T.W. et al. A comparison and correlation of clinical outcome metrics in anatomic and reverse total shoulder arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis* 2015;73(1):S118–23.
40. Ferrel J.R., Trinh T.Q., Fischer R.A. Reverse Total Shoulder Arthroplasty Versus Hemiarthroplasty for Proximal Humeral Fractures. *J Orthop Trauma* 2015;29(1):60–8. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000224
41. Letter H.P., Limback J., Wasyliv C. et al. Synovial cutaneous fistula complicating a reverse total shoulder arthroplasty. *Radiol Case Reports* 2016;11(2):98–101. DOI: 10.1016/j.radcr.2016.02.014
42. Potter B.K., Adams S.C., Pitcher J.D. et al. Proximal humerus reconstructions for tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(4):1035–41. DOI: 10.1007/s11999-008-0531-x
43. Kiet T.K., Feeley B.T., Naimark M. et al. Outcomes after shoulder replacement: comparison between reverse and anatomic total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Surg* 2015;24(2):179–85. DOI: 10.1016/j.jse.2014.06.039
44. Somerson J.S., Neradilek M.B., Hsu J.E. et al. Is there evidence that the outcomes of primary anatomic and reverse shoulder arthroplasty are getting better? *Int Orthop* 2017;41(6):1235–44. DOI: 10.1007/s00264-017-3443-0

Вклад авторов

Д.О. Елхов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование статьи;

Д.А. Ерин, Е.В. Филоненко: редактирование текста статьи;

А.В. Бухаров: анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование текста статьи;

В.А. Державин: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи;

А.В. Ядрина: анализ полученных данных;

А.М. Шаталов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

D.O. Elkhov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, article editing;

D.A. Erin, E.V. Filonenko: article editing;

A.V. Bukharov: analysis of the data obtained, article writing, article editing;

V.A. Derzhavin: editing and approval of the final version of the article;

A.V. Yadrina: analysis of the data obtained;

A.M. Shatalov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.О. Елхов / D.O. Elkhov: <https://orcid.org/0000-0001-5772-4067>

Д.А. Ерин / D.A. Erin: <https://orcid.org/0000-0002-3501-036X>

А.В. Бухаров / A.V. Bukharov: <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

Е.В. Филоненко / E.V. Filonenko: <https://orcid.org/0000-0001-8506-7455>

В.А. Державин / V.A. Derzhavin: <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

А.В. Ядрина / A.V. Yadrina: <https://orcid.org/0000-0002-7944-3108>

А.М. Шаталов / A.M. Shatalov: <https://orcid.org/0000-0002-7507-7884>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.05.2022. **Принята к публикации:** 24.06.2022.

Article submitted: 19.05.2022. **Accepted for publication:** 24.06.2022.

Перспективное исследование эффективности и безопасности фибринового герметика криофит при отсроченной аутологичной реконструкции молочных желез пациенток с раком молочной железы I–III стадии

В.Ю. Ивашков¹, К.Ю. Зиров², И.В. Копытич¹, Р.С. Песоцкий³, С.В. Семенов¹, А.А. Бессонов²

¹Группа компаний «Медси»; Россия, 123242 Москва, ул. Красная Пресня, 16;

²ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»; Россия, 188663 Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заозерная, 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 97758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Владимир Юрьевич Ивашков ivashkov.vy@medsigroup.ru

Введение. Рак молочной железы – распространенное онкологическое заболевание. Несмотря на успехи в ранней диагностике и системном лечении данной патологии, для значительной части пациенток операцией выбора служит мастэктомия с последующей реконструкцией. Одним из частых осложнений реконструктивно-пластической хирургии молочной железы является серома донорской зоны.

Цель исследования – проспективный анализ эффективности (снижение частоты развития сером и объема отделяемого) использования в области донорской зоны фибринового герметика криофит при аутологичной реконструкции молочной железы.

Материалы и методы. В данном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании оценивали влияние фибринового герметика криофит на частоту развития сером и сроки удаления дренажей в донорской зоне при аутологичной реконструкции молочной железы. Оперативная техника, критерии удаления дренажей, характеристика пациентов были идентичными в группах сравнения.

Результаты. Средний объем дренажной жидкости в 1-й послеоперационный день в группе криофита составил $150,9 \pm 40,7$ мл, в группе контроля – $190,6 \pm 60,7$ мл; $p < 0,001$), во 2-й послеоперационный день – $152,6 \pm 53,3$ и $184,9 \pm 90,3$ мл соответственно ($p = 0,04$). Таким образом, этот показатель был значительно ниже в экспериментальной группе. Средний срок удаления дренажей в группе криофита оказался значительно меньше, чем в контрольной группе: $6,3 \pm 1,1$ и $7,4 \pm 2,1$ соответственно ($p = 0,01$). Частота возникновения серомы в экспериментальной группе (10 % случаев) оказалась ниже, чем в контрольной группе (23 % случаев); данная разница статистически значима.

Заключение. Использование фибринового герметика криофит в донорской зоне при аутологичной реконструкции молочной железы существенно снижает серозное отделяемое в первые послеоперационные дни, уменьшает время использования дренажа, а также частоту развития сером. Ограничениями исследования были небольшие размер выборки и продолжительность наблюдения, а также изменения в составе операционной бригады. Для подтверждения полученных данных требуются более мощные рандомизированные клинические исследования.

Ключевые слова: реконструкция молочной железы, фибриновый клей, рак молочной железы, реконструкция аутологичными тканями

Для цитирования: Ивашков В.Ю., Зиров К.Ю., Копытич И.В. и др. Перспективное исследование эффективности и безопасности фибринового герметика криофит при отсроченной аутологичной реконструкции молочных желез пациенток с раком молочной железы I–III стадии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(3):26–32. DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-26-32

PROSPECTIVE TRIAL OF EFFICIENCY AND SAFETY OF FIBRIN SEALANT CRIOFIT AFTER AUTOLOGOUS BREAST RECONSTRUCTION IN STAGES I–III BREAST CANCER

V.Yu. Ivashkov¹, K.Yu. Zirov², I.V. Kopytich¹, R.S. Pesotsky³, S.V. Semenov¹, A.A. Bessonov²

¹Medsi Group; 16 Krasnaya Presnya St., Moscow 123242, Russia;

²L.D. Roman Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 2 Zaozernaya St., Kuzmolovskoye Urban Settlement, Vsevolzhsky District, Leningrad Region 188663, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Vladimir Yurievich Ivashkov ivashkov.vy@medsigroup.ru

Introduction. Breast cancer is the most common cancer. Success in early diagnostic and system treatment is achieved. All the same mastectomy with reconstruction is the best option for some patients. Seroma is common complication after reconstructive plastic surgery.

Aim. To analyze efficiency of using fibrin sealant criofit at donor zone after autologous breast reconstruction in decreasing seroma incidences.

Materials and methods. This is randomised controlled clinical trial of fibrin sealant criofit effect on assessing of seroma incidences, timing of drain removal at donor zone after autologous breast reconstruction in comparison with control group. Surgical technic, drains removal criteria and patients characteristics were identical in both groups.

Results. Average drain fluid volume on the first day (150.9 ± 40.7 ml vs 190.6 ± 60.7 ml; $p < 0.001$) and second day (152.6 ± 53.3 ml vs 184.9 ± 90.3 ml; $p = 0.04$) after surgery was significantly lower in experimental group. Average number of days of drainage in criofit group was significantly lower (6.3 ± 1.1 days vs 7.4 ± 2.1 days; $p = 0.01$). Seroma incidences in experimental group was lower in comparison with control group (10 % vs 23 %). It was statistically significant.

Conclusion. We aimed to assess the efficiency of fibrin sealant criofit at donor zone after autologous breast reconstruction. Criofit decrease the volume of serous draining in first days after surgery, number of days of drainage and seroma incidences significantly. But more powerful clinical trials are needed. Study limitations are small sample, changes in surgery team, small observation period.

Keywords: breast reconstruction, fibrin sealant, breast cancer, autologous tissue reconstruction

For citation: Ivashkov V.Yu., Zirov K.Yu., Kopytich I.V. et al. Prospective trial of efficiency and safety of fibrin sealant criofit after autologous breast reconstruction in stages I–III breast cancer. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(3):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-36-32

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой наиболее распространенное онкологическое заболевание у женщин. За 2020 г. в мире были зарегистрированы более 2,26 млн случаев этого злокачественного новообразования и более 684 тыс. летальных исходов, связанных с ним [1]. В Российской Федерации за 2020 г. выявлено более 64 тыс. случаев РМЖ у женщин. Данная патология занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости РФ [2]. По сравнению с данными за 2019 г. отмечается снижение количества выявленных случаев РМЖ, что может быть связано с ограничениями, введенными в связи с эпидемией COVID-19.

Несмотря на то что в XX в. были проведены исследования NSABP-06 [3] и Milan I [4], доказавшие безопасность органосохраняющих хирургических вмешательств, а также на развитие онкопластической хирургии, которая стала неотъемлемой частью клинической практики специалистов в области хирургии РМЖ [5], до сих пор некоторым пациентам показана мастэктомия с регионарной лимфаденэктомией или биопсией сигнального лимфатического узла. Исследования демонстрируют, что больные, перенесшие мастэктомию без реконструкции молочной железы, имеют самые низкие показатели качества жизни по сравнению с больными, которым была выполнена органосохра-

няющая операция или мастэктомия с такой реконструкцией [6].

Реконструкция молочной железы — обязательный компонент комплексного лечения после мастэктомии. «Золотым стандартом» является аутологичная реконструкция свободным лоскутом на основе глубоких нижних эпигастральных перфорантов (deep inferior epigastric perforator flap, DIEPF) [7, 8]. Этот лоскут, источником кровоснабжения которого служат перфорантные сосуды, отходящие от глубокой нижней эпигастральной артерии, по составу представляет собой кожно-жировой лоскут передней брюшной стенки. По консистенции, объему и эластичности ткани передней брюшной стенки более всего соответствуют ткани молочной железы. Локализация рубца донорской зоны в надлобковой зоне делает его незаметным и обеспечивает приемлемые эстетические результаты [7, 8].

Также для реконструкции молочной железы часто используют лоскут широчайшей мышцы спины (latissimus dorsi myocutaneous flap, LDF), однако на сегодняшний день этот метод уступает применению для замещения дефектов после мастэктомии DIEPF и представляет собой «спасительный» вариант при неудачных попытках реконструкции молочных желез.

Наиболее частым осложнением при аутологичной реконструкции молочной железы является образование

сером в донорской области. При реконструкции свободным лоскутом передней брюшной стенки серомы в области донорского участка встречаются в 3–13 % случаев [9–12]. При реконструкции торакодорзальным лоскутом частота их развития составляет до 70 %. В ряде исследований изучалось использование матрачного шва [13–15], а также фибринового герметика. Были продемонстрированы снижение частоты сером в донорской зоне при аутологичной реконструкции молочной железы, а также сокращение продолжительности времени выделения серозной жидкости и ее объема. Однако данные о том, способствует ли фибриновый герметик уменьшению образования сером в реконструктивной хирургии молочной железы, противоречивы. В ходе ряда исследований была показана эффективность использования комбинации фибринового клея и матрачного шва, однако работы, посвященные отдельному применению этих методов, не подтвердили эти результаты [16]. Авторы предполагают, что использование матрачного шва позволяет стабилизировать лоскуты, что не дает силам сдвига разорвать связи фибринового герметика между плоскостями тканей и способствует тому, чтобы герметик стал адгезивом.

Фибриновый герметик — это двухкомпонентный материал, состоящий из фибриногена и тромбина. В присутствии кальция и фактора XIII тромбин превращает фибриноген в нерастворимый фибрин — окончательную стабильную форму. Фибриновый клей уменьшает количество поврежденных лимфатических и кровеносных сосудов во время диссекции.

Двухкомпонентный хирургический герметик криофит является разработкой российской компании ООО «Плазма-ФТК» и предназначен для распыления двухкомпонентного наполнителя, обеспечивающего остановку диффузных кровотечений, склеивание тканей, ускорение заживления и герметизации ран. В связи с тем что появился дешевый отечественный аналог зарубежных хирургических герметиков, было решено провести рандомизированное клиническое исследование с целью изучения его эффективности в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы.

Цель исследования — проспективный анализ эффективности (снижение частоты развития сером и объема отделяемого) использования в области донорской зоны фибринового герметика криофит при аутологичной реконструкции молочной железы.

Материалы и методы

В рандомизированное контролируемое клиническое исследование вошли 60 пациентов, которым в отделении реконструктивно-пластической хирургии клинической больницы № 2 «Медси» с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. выполнена односторонняя реконструкция молочной железы свободным DIEPF, лоскутом живота или LDF. Рандомизация проводилась

за 2 нед до операции. «Ослепление» осуществлялось с помощью запечатанного конверта, содержащего карточки с числами от 1 до 100. Медицинский персонал выбирал карточку для каждого планируемого пациента. Больные с нечетными номерами были включены в группу криофита, а с четными номерами — в контрольную группу.

В исследование вошли пациенты с раком молочной железы I–III стадии, завершившие основной этап лечения не ранее чем за 12 мес до включения в испытание, у которых по данным контрольных обследований отсутствовали признаки рецидива или прогрессирования заболевания, нарушения функций внутренних органов и были хорошие гематологические показатели. Критерии исключения из испытания:

- прием системных стероидов или антикоагулянтов;
- нарушение свертываемости крови;
- неконтролируемый диабет;
- прогрессирующее заболевание печени или хроническое заболевание почек;
- аллергические реакции на препараты или компоненты препаратов, используемых в исследовании;
- аллергические, анафилактические или другие реакции гиперчувствительности на химерные, гуманизированные антитела или гибридные белки;
- положительная реакция на тест к вирусу иммунодефицита человека;
- гепатит В, С и туберкулез в активной форме;
- наличие тяжелых инфекций в течение 4 нед до начала исследования, включая госпитализацию по поводу осложнений инфекции, бактериемии или тяжелой пневмонии;
- лечение пероральными или внутривенными антибиотиками в течение 2 нед до начала исследования;
- введение вакцины в течение 4 нед до начала исследования или необходимость в вакцинации в течение 4 нед после операции;
- любое заболевание, при котором по результатам физического обследования или клинических и лабораторных исследований, по мнению исследователя, отмечается высокий риск осложнений;
- наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения в течение 12 мес до рандомизации.

Пациенты в группах криофита и контроля имели сходные характеристики (табл. 1).

Использовался фибриновый клей криофит. Он представлял собой кассету из 2 шприцев с общим плунжером. В 1 шприце находился фибриноген, в другом — тромбин. Компоненты клея получены из плазмы 1 донора, которая прошла процедуру инактивации вирусов.

Основным оперативным вмешательством в обеих группах была реконструкция с использованием DIEPF и LDF, при ушивании донорской зоны швы с прогрессирующим натяжением не применялись. Были установлены 2 дренажные системы (J-VAC, 19 FR; Ethicon, США):

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**Table 1.** Characteristics of the patients included in the study

| Показатель Characteristic | Группа криофита Cryofit group | Группа контроля Control group | <i>p</i> |
|--|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| Возраст, лет Age, years | 51,9 ± 8,1 | 50,1 ± 3,7 | 0,06 |
| Индекс массы тела Body mass index | 23,7 ± 3,1 | 23,9 ± 3,3 | 0,16 |
| Масса лоскута, г Flap weight, g | 690,2 ± 198,6 | 669,7 ± 217,4 | 0,22 |
| Курение, абс. (%) Smoking, abs. (%) | 5 (16) | 6 (20) | 0,53 |
| Оперативное вмешательство, абс. (%): Surgical intervention, abs. (%): | | | |
| с использованием DIEPF using DIEPF | 25 (83) | 24 (80) | 0,09 |
| с использованием LDF using LDF | 5 (17) | 6 (20) | 0,09 |

Примечания. *P*-критерий основан на *U*-критерии Манна–Уитни и точном тесте Фишера; $p < 0,05$ – статистически значимые различия. DIEPF – свободный лоскут на основе глубоких нижних эпигастральных перфорантов (deep inferior epigastric perforator flap); LDF – лоскут широчайшей мышцы спины (latissimus dorsi myocutaneous flap).

Note. *P*-test is based on the Mann–Whitney *U* test and Fisher’s exact test; $p < 0.05$ is statistically significant difference. DIEPF – deep inferior epigastric perforator flap; LDF – latissimus dorsi myocutaneous flap.

в медиальный и латеральный края. При выполнении реконструкции с использованием LDF в донорской зоне лоскуты фиксировали к подлежащим тканям с помощью V-LOC 90 в 2 ряда, затем устанавливали 1 дренажную систему (J-VAC, 19 FR; Ethicon, США).

В группе криофита после моделирования кожных лоскутов в донорской зоне распыляли раствор. Затем оказывали легкое давление на лоскуты в течение не менее 3 мин и выполняли послойное ушивание раны. Всем пациентам проведена профилактика венозных тромбозомболических осложнений (назначены низкомолекулярные гепарины – надропарин кальция в дозе 0,3 мл – за 1 сут до операции, вплоть до выписки из стационара). Затем больные, у которых применяли свободные лоскуты, получали дабигатрана этексилат в дозе 75 мг (по 1 капсуле) до 15-го послеоперационного дня (ПОД) (включительно).

В случае если за 24 ч отделяемое достигало объема 30 мл и не было клинических признаков скопления жидкости в области вмешательства, дренажи убирали. Медсестры сливали содержимое дренажного резервуара на протяжении 3–5 ПОД в измерительный стакан и заносили данные в таблицу. Пациентов выписывали из стационара на 3-й день после операции. При реконструкции молочной железы DIEPF больные носили послеоперационный бандаж в течение 1 мес.

У некоторых пациентов после операции в донорской зоне возникли серомы (скопление жидкости).

Данное осложнение фиксировали, если серомы были выявлены в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием системы GE Logiq через 15 дней после хирургического вмешательства, а также если наблюдались расхождение раны и наличие серозного отделяемого.

Все данные были проанализированы с использованием Statistical Package for Social Sciences Statistics (SPSS, версия 22 (IBM Corp., США)). Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, затем эти показатели сравнивали с использованием *U*-критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний объем дренажной жидкости в 1-й ПОД в группе криофита составил $150,9 \pm 40,7$ мл, в группе контроля – $190,6 \pm 60,7$ мл; $p < 0,001$), во 2-й ПОД – $152,6 \pm 53,3$ и $184,9 \pm 90,3$ мл соответственно ($p = 0,04$) (табл. 2). Таким образом, он был значительно меньше в экспериментальной группе. В 3-й ПОД в группе криофита средний объем дренажной жидкости оказался ниже, чем в контрольной группе ($135,2 \pm 60,6$ мл против $147,7 \pm 217,4$ мл) (см. табл. 2), однако разница между группами была статистически незначимой ($p = 0,19$).

Среднее количество дней, необходимое для удаления дренажей донорской зоны, в группе криофита было значительно меньше, чем в контрольной ($6,3 \pm 1,1$ дня

Таблица 2. Характеристика отделяемого донорской зоны пациентов с аутологичной реконструкцией**Table 2.** Characteristics of discharge of the donor zone of patients with autologous reconstruction

| Показатель Characteristic | Группа криофита Cryofit group | Группа контроля Control group | <i>p</i> |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| Объем серозного отделяемого, мл: Volume of serous discharge, ml: | | | |
| в 1-й ПОД POD 1 | 150,9 ± 40,7 | 190,6 ± 60,7 | 0,001 |
| во 2-й ПОД POD 2 | 152,6 ± 53,3 | 184,9 ± 90,3 | 0,04 |
| в 3-й ПОД POD 3 | 135,2 ± 60,6 | 147,7 ± 217,4 | 0,22 |
| Срок удаления дренажа, день Time of drain removal, day | 6,3 ± 1,1 | 7,4 ± 2,1 | 0,01 |
| Частота развития сером, абс. (%) Frequency of seroma development, abs. (%) | 3 (10) | 7 (23) | 0,04 |

Примечания. *P*-критерий основан на *U*-критерии Манна–Уитни и точном тесте Фишера; $p < 0,05$ – статистически значимые различия. ПОД – послеоперационный день.

Note. *P*-test is based on the Mann–Whitney *U* test and Fisher's exact test; $p < 0.05$ is statistically significant difference. POD – postoperative day.

против $7,4 \pm 2,1$ дня; $p = 0,01$). В экспериментальной группе серомы встречались реже (10 % случаев), чем в контрольной (23 % случаев); различия статистически значимы (см. табл. 2).

Других осложнений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах не наблюдалось.

Обсуждение

Серома послеоперационной области представляет собой скопление серозной жидкости, вызванное хирургической травмой. Повреждение кровеносных сосудов и лимфатических путей приводит к стимуляции воспаления в области вмешательства, тем самым способствуя выходу интерстиция в пространство. Использование лоскутов приводит к созданию условий для формирования «мертвых пространств» в донорской зоне. Серома не является жизнеугрожающим осложнением, однако вызывает сильный дискомфорт у пациентов, увеличивает клиническую нагрузку на хирурга и амбулаторное звено и повышает стоимость лечения.

К сожалению, метаанализ и систематический обзор, выполненные в 2006 г. [17], не продемонстрировали эффективность фибринового клея. В 2012 г. был проведен еще один метаанализ [18], который подтвердил

эти результаты. На сегодняшний день доказательная база носит разнородный характер. Противоречивые результаты исследований вызывают необходимость проведения масштабных мультицентровых проспективных рандомизированных клинических исследований с целью получения данных об эффективности и безопасности фибринового клея. В нашем исследовании фиксируется более высокая частота развития сером, чем в работах, опубликованных ранее [8–11], что мы связываем с рутинным использованием в практике УЗИ.

Заключение

Исследование эффективности использования фибринового герметика криофит в донорской зоне при аутологичной реконструкции молочной железы показало, что это средство значительно уменьшает серозное отделяемое в первые послеоперационные дни, время использования дренажа, а также снижает частоту развития сером. Однако требуются более мощные рандомизированные клинические исследования, чтобы подтвердить полученные данные.

Ограничениями этого исследования были небольшие размер выборки и продолжительность наблюдения, смена состава операционной бригады.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. С. 239.
The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. P. 239. (In Russ.).
- Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152
- Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989
- Macmillan R.D., McCulley S.J. Oncoplastic breast surgery: what, when and for whom? *Curr Breast Cancer Rep* 2016;8:112–7. DOI: 10.1007/s12609-016-0212-9
- Howes B.H., Watson D.I., Xu C. et al. Quality of life following total mastectomy with and without reconstruction versus breast-conserving surgery for breast cancer: A case-controlled cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69(9):1184–91. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.06.004
- Nahabedian M.Y. Defining the “gold standard” in breast reconstruction with abdominal tissue. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(3):804–6. DOI: 10.1097/01.prs.0000131241.65531.73
- Healy C., Allen R.J. The evolution of perforator flap breast reconstruction: twenty years after the first DIEP flap. *J Reconstr Microsurg* 2014;130(2):121–6. DOI: 10.1055/s-0033-1357272
- Leyngold M.M. Is unipedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap obsolete owing to superiority of DIEP flap? *Ann Plast Surg* 2018;60:418–20. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001319
- Zoghbi Y., Gerth D.J., Tashiro J. et al. Deep inferior epigastric perforator versus free transverse rectus abdominis myocutaneous flap. *Ann Plast Surg* 2017;78(5):516–20. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000936
- Garvey P.B., Buchel E.W., Pockaj B.A. et al. DIEP and pedicled TRAM flaps: a comparison of outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(6):1711–9. DOI: 10.1097/01.prs.0000210679.77449.7d
- Grünherz L., Keijzer W., Uylmaz S. et al. Donor site aesthetics and morbidity after DIEP flap breast reconstruction-A retrospective multicenter study. *Breast J* 2020;26(10):1980–6. DOI: 10.1111/tbj.14003
- Bercial M.E., Sabino Neto M., Ferreira L.M. et al. Suction drains, quilting sutures, and fibrin sealant in the prevention of seroma formation in abdominoplasty: which is the best strategy? *Aesthetic Plast Surg* 2012;36(2):370–3. DOI: 10.1007/s00266-011-9807-8
- Rossetto L.A., Garcia E.B., Ferreira L.M. et al. Seroma and quilting suture at the donor site of the TRAM flap in breast reconstruction: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Plast Surg* 2014;72(4):391–7. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182610b11
- McCarthy C., Lennox P., Clugston P. et al. Use of abdominal quilting sutures for seroma prevention in TRAM flap reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005;54(4):361–4. DOI: 10.1097/01.sap.0000151465.10356.dd
- Spotnitz W.D. Fibrin sealant: the only approved hemostat, sealant, and adhesive – a laboratory and clinical perspective. *ISRN Surg* 2014;2014:203943. DOI: 10.1155/2014/203943
- Carless P.A., Henry D.A. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *Br J Surg* 2006;93(7):810–9. DOI: 10.1002/bjs.5432
- Sajid M.S., Hutson K., Kalra L., Bonomi R. The role of fibrin glue instillation under skin flaps in the prevention of seroma formation and related morbidities following breast and axillary surgery for breast cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2012;106(6):783–95. DOI: 10.1002/jso.23140

Вклад авторов

В.Ю. Ивашков: идея, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи, научное руководство;

К.Ю. Зиров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи;

Р.С. Песоцкий, А.А. Бессонов: научное консультирование, написание текста статьи;

И.В. Копытич, С.В. Семенов: написание текста статьи.

Authors' contribution

V.Yu. Ivashkov: idea, development of research design, review of publications on the topic of the article, article writing, article editing, scientific guidance;

K.Yu. Zirov: development of research design, review of publications on the topic of the article, article writing, article editing;

R.S. Pesotsky, A.A. Bessonov: scientific consulting, article writing;

I.V. Kopytich, S.V. Semenov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ю. Ивашков / V.Yu. Ivashkov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-7478>

К.Ю. Зиров / K.Yu. Zirov: <https://orcid.org/0000-0001-5486-7708>

И.В. Копытич / I.V. Kopytich: <https://orcid.org/0000-0003-2713-0115>;

Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotsky: <http://orcid.org/0000-0002-2573-2211>

С.В. Семенов / S.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4291-57651>

А.А. Бессонов / A.A. Bessonov: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7641>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Препарат криофит предоставлен резидентами инновационного центра «Сколково» ООО «Плазматикс».

Funding. The drug cryophyte was provided by residents of the innovation center “Skolkovo” LLC “Plasmatics”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике клинической больницы № 2 группы компаний «Медси».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The protocol of the study was approved by the Bioethics Committee of the Clinical Hospital No. 2 of the Medsi Group of Companies.

All patients signed an informed consent to participate in the study and publish their data.

Статья поступила: 13.06.2022. Принята к публикации: 19.07.2022.

Article submitted: 13.06.2022. Accepted for publication: 19.07.2022.

Клинические и молекулярные особенности нейрофиброматоза 1-го и 2-го типов: обзор литературы

Д.Ш. Полатова^{1,2}, А.В. Савкин², Н.К. Асамединов², Р.Р. Давлетов¹, А.И. Нуржабов², С.К. Насиров³

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383;

²Ташкентский государственный стоматологический институт; Республика Узбекистан, 100047 Ташкент, ул. Махтумкули, 103;

³Ташкентская медицинская академия; Республика Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фароби, 2

Контакты: Асамединов Нуриддин Камолович nuriddinasamedinov@yandex.ru

Нейрофиброматоз представляет собой нейрокожный синдром, характеризующийся развитием опухолей центральной или периферической нервной систем, включая головной и спинной мозг, органы, кожу и кости. Существует 3 типа нейрофиброматоза: 1-го (96 % случаев), 2-го (3 % случаев) типов и шванноматоз (менее 1 % случаев). Ген *NF1* расположен на хромосоме 17q11.2, которая кодирует белок-супрессор опухоли нейрофибромин, действующий как негативный регулятор сигнальных путей Ras / MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа) / mTOR (мишень рапамицина млекопитающих). Ген *NF2* идентифицирован на хромосоме 22q12, кодирует мерлин – белок-супрессор опухоли, родственные белкам эзрину, радиксину и моззину, который модулирует активность сигнальных путей PI3K/AKT, Raf/MEK/ERK и mTOR. Молекулярные представления о различных формах шванноматоза остаются неясными. Инактивирующие мутации в генах-супрессорах опухолей *MARCB1* и *LZTR1* считаются ответственными за его развитие в большинстве случаев. Недавно были разработаны стратегии лечения НФ, направленные на конкретные генетические или молекулярные события, связанные с онкогенезом. В этом исследовании рассматриваются молекулярные пути и связанные с ними таргетные методы лечения нейрофиброматоза 1-го, 2-го типов и шванноматоза, а также представлен обзор недавних клинических испытаний, в которых участвовали пациенты с данной патологией.

Цель исследования – представить особенности и патофизиологию нейрофиброматоза, а также современные диагностические и терапевтические стратегии, связанные с этой патологией.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, молекулярная генетика, ген *NF1*, ген *NF2*, RAS, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Савкин А.В., Асамединов Н.К. и др. Клинические и молекулярные особенности нейрофиброматоза 1-го и 2-го типов: обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(3):33–41. DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-33-41

CLINICAL AND MOLECULAR FEATURES OF NEUROFIBROMATOSIS TYPES 1 AND 2: A REVIEW OF THE LITERATURE

D.Sh. Polatova^{1,2}, A.V. Savkin², N.K. Asamedinov², R.R. Davletov¹, A.I. Nurzhabov², S.K. Nasirov³

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan;

²Tashkent State Dental Institute; Republic of Uzbekistan, 103 Makhtumkuli St., Tashkent 100047, Republic of Uzbekistan;

³Tashkent Medical Academy; 2 Farobi St., Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan

Contacts: Asamedinov Nuriddin Kamolovich nuriddinasamedinov@yandex.ru

Neurofibromatosis is a neurocutaneous syndrome characterized by the development of tumors of the central or peripheral nervous system including the brain, spinal cord, organs, skin, and bones. There are three types of neurofibromatosis: type 1 (96 % of cases), type 2 (3 % of cases), and schwannomatosis (less than 1 % of cases). The *NF1* gene is located on chromosome 17q11.2, which encodes for a tumor suppressor protein, neurofibromin, that functions as a negative regulator of Ras / MAPK (mitogen-activated protein kinase) and PI3K (phosphoinositide 3-kinases) / mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathways. The *NF2* gene is identified on chromosome 22q12, which encodes for merlin, a tumor suppressor protein related to the proteins ezrin, radixin and moesin that modulates the activity of PI3K/AKT, Raf/MEK/ERK, and mTOR signaling pathways. In contrast, molecular insights on the different forms

of schwannomatosis remain unclear. Inactivating mutations in the tumor suppressor genes *MARCB1* and *LZTR1* are considered responsible for a majority of cases. Recently, treatment strategies to target specific genetic or molecular events involved in their tumorigenesis are developed. This study discusses molecular pathways and related targeted therapies for neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis and reviews recent clinical trials which involve neurofibromatosis patients. The aim of the study is to present the features and pathophysiology of neurofibromatosis, as well as modern diagnostic and therapeutic strategies related to this pathology.

Keywords: neurofibromatosis, molecular genetics, *NF1* gene, *NF2* gene, RAS, malignant peripheral nerve sheath tumor

For citation: Polatova D.Sh., Savkin A.V., Asamedinov N.K. et al. Clinical and molecular features of neurofibromatosis types 1 and 2: a review of the literature. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(3):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-33-41

Введение

Нейрофиброматоз (НФ) представляет собой группу нейрокожных синдромов, в первую очередь поражающих ткани, происходящие от нервного гребня. В связи с крайней клинической неоднородностью были предприняты несколько попыток классифицировать данное заболевание [1–3]. Выделяют 3 формы этой патологии: НФ 1-го (НФ1) и 2-го (НФ2) типов и шванноматоз. Они были распознаны и позже подтверждены с помощью клонирования 2 разных генов: *NF1* на 17-й хромосоме [4–6] и *NF2* на 22-й хромосоме [7–8]. Сообщалось также о ряде синдромов, связанных с НФ, таких как сегментарный НФ [9], синдромы Ватсона [10], Нунан [11], спинномозговой НФ [12], пятна цвета «кофе с молоком» [13] и шванноматоз [14]. Остается определить, являются ли данные нарушения генетически дискретными.

Нейрофиброматоз 1-го типа, НФ2 и шванноматоз составляют группу нейрофиброматозов. Данная патология встречается редко, но она оказывает более сильную нагрузку на нервную систему, чем любое другое неопластическое заболевание [15]. Названные разновидности НФ значительно отличаются друг от друга [16, 17]. Нейрофиброматоз 1-го и 2-го типов наследуется по аутосомно-доминантному типу. При данной патологии в 50 % случаев могут возникать мутации *de novo*. Генетический механизм шванноматоза более сложен. Частота новых мутаций варьирует от 50 до 80 % [18, 19].

Диагностические критерии НФ представлены в таблице. Для диагностики НФ используют генетические тесты [15]: анализ крови на конституциональные мутации и анализ опухоли (если есть опухолевый материал) на соматические мутации. Для выявления НФ1 определяют наличие изменений в гене *NF1*, НФ2 – в гене *NF2*, шванноматоза – в генах *NF2*, *SMARCB1/INI1*, *LZTR1*.

Цель исследования – представить особенности и патофизиологию НФ, а также современные диагностические и терапевтические стратегии, связанные с этой патологией.

Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз 1-го типа, известный также как болезнь фон Реклингхаузена, или периферический

НФ, является одним из наиболее распространенных аутосомно-доминантных заболеваний в мире [20, 21]. Частота его встречаемости составляет примерно 1 случай на 3000–5000 человек. Впервые НФ1 был описан в 1882 г. немецким патологоанатомом Ф.Д. фон Реклингхаузенем. Нейрофиброматоз 1-го типа является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний во всем мире. Ген *NF1* – это классический ген-супрессор опухоли, расположенный на хромосоме 17q11.2. Продукт этого гена – нейрофибромин – является негативным регулятором путей пролиферации клеток Ras, а также подавляет рост опухоли через другие механизмы [22–26].

Данная патология характеризуется полной пенетрантностью и высокой частотой мутаций. У 30–50 % пациентов с НФ1 наблюдаются новые мутации [27–29]. Хотя НФ1 является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, примерно в 50 % случаев он не имеет семейного анамнеза, а возникает в результате спорадических мутаций в гене *NF1*. Частота мутации *NF1* зародышевой линии в 10 раз выше, чем в генах других наследственных заболеваний (от 1/7800 до 1/23 000 гамет) [21, 30].

Нейрофиброматоз 1-го типа отличается от НФ2, который встречается реже и связан с мутациями в *NF2* на 22-й хромосоме и с различными опухолями, особенно со шванномами, менингиомами и эпендимомами [31]. В данном обзоре в основном рассматриваются онкологические аспекты aberrаций *NF1* при различных формах рака у пациентов без зародышевой линии *NF1*.

В последнее время все чаще сообщается о соматических aberrациях *NF1* при различных спорадических опухолях, включая опухоли головного мозга, легких, груди, яичников и меланому. Отмечаются сложности в обнаружении aberrаций зародышевой линии и соматических aberrаций. Лучшее понимание последствий этих aberrаций позволит улучшить результаты лечения опухолей с aberrациями *NF1*.

Недавние исследования с использованием метода секвенирования нового поколения выявили соматические aberrации *NF1* в различных спорадических опухолях. Мутации в этом гене играют большую роль в развитии опухолей. Изменения в *NF1*, по-видимому,

Диагностические критерии нейрофиброматоза
Diagnostic criteria for neurofibromatosis

| Нейрофиброматоз 1-го типа Neurofibromatosis type 1 | Нейрофиброматоз 2-го типа Neurofibromatosis type 2 | Шванноматоз Schwannomatosis |
|--|--|--|
| <p>Наличие ≥6 пятен цвета «кофе с молоком» диаметром >5 мм у лиц до полового созревания и диаметром >15 мм у взрослых. Presence of ≥6 café-au-lait spots with diameter >5 mm in individuals before puberty and >15 mm in adults.</p> <p>Наличие ≥2 нейрофибром любого типа или 1 плексиформной нейрофибромы. Presence of ≥2 neurofibromas of any type or 1 plexiform neurofibroma.</p> <p>Наличие ≥2 гамартом радужки (узелков Лиша). Presence of ≥2 iris hamartomas (Lisch nodules).</p> <p>Веснушчатость в подмышечных и/или паховых областях. Freckling in the armpit and/or groin areas.</p> <p>Глиома зрительного нерва. Glioma of the ocular nerve.</p> <p>Костные поражения – дисплазия клиновидной кости или истончение коры длинных костей с псевдоартрозом или без него. Bone lesions: sphenoid wing dysplasia or thinning of long bone periosteum with or without pseudoarthrosis.</p> <p>Наличие нейрофиброматоза 1-го типа у родственника 1-й степени родства (родителя, брата, сестры или потомка) Presence of neurofibromatosis type 1 in an immediate relative (parent, sibling, or child)</p> | <p>Двусторонние вестибулярные шванномы (ВШ) или наличие нейрофиброматоза 2-го типа у родственника 1-й степени родства (родителя, брата, сестры или потомка), односторонние ВШ и возраст <30 лет или 2 из следующих патологий: менингиома, глиома, шваннома, ювенильное помутнение заднего хрусталика/ювенильная кортикальная катаракта. Bilateral vestibular schwannomas (VS) or neurofibromatosis type 2 in an immediate relative (parent, sibling, or child), unilateral VS and age <30 years or 2 of the following pathologies: meningioma, glioma, schwannoma, juvenile posterior capsule opacification/juvenile cortical cataract.</p> <p>Односторонние вестибулярные шванномы или 2 из следующих патологий: менингиома, глиома, нейрофиброма, шваннома; задние субкапсулярные линзовидные помутнения Unilateral vestibular schwannomas or 2 of the following pathologies: meningioma, glioma, neurofibroma, schwannoma; posterior subcapsular opacifications</p> | <p>Возраст >30 лет. Age >30 years.</p> <p>Наличие ≥2 шванном, не являющихся интрадермальными, из которых по крайней мере 1 гистологически подтверждена. Presence of ≥2 non-intradermal schwannomas with at least 1 histologically confirmed.</p> <p>Вестибулярные шванномы на магнитно-резонансной томографии (МРТ) высокого разрешения. Absence of signs of vestibular schwannomas in high resolution magnetic resonance imaging (MRI).</p> <p>Отсутствие конституциональной мутации <i>NF2</i>. Absence of constitutional <i>NF2</i> mutation.</p> <p>Возможные (вероятные) признаки: возраст <30; наличие 2 недермальных шванном, из которых по крайней мере 1 гистологически подтверждена; отсутствие признаков ВШ на МРТ высокого разрешения; отсутствие конституциональной мутации <i>NF2</i>, или: возраст >45; наличие ≥2 недермальных шванном, из которых по крайней мере 1 гистологически подтверждена, рентгенологические признаки невестибулярного шванноматоза Possible (probable) signs: age <30; presence of 2 non-dermal schwannomas with at least 1 histologically confirmed; absence of signs of VS in high resolution MRI; absence of constitutional <i>NF2</i> mutation, or: age >45; presence of ≥2 non-dermal schwannomas with at least 1 histologically confirmed, radiological signs of non-vestibular schwannomatosis</p> |

связаны с резистентностью к терапии и неблагоприятными исходами при некоторых типах опухолей. Идентификация зародышевой линии или соматических aberrаций *NF1* может быть сложной задачей, поскольку *NF1* является одним из крупнейших генов человека, в котором происходит множество мутаций. Эпигенетические факторы также способствуют снижению уровня нейрофибромина в раковых клетках.

Клинические испытания подходов к лечению НФ1 с учетом мутаций в гене *NF1* в настоящее время ограничены. Доклинические исследования злокачественных новообразований с дефицитом нейрофибромина в основном проводились на линиях злокачественных

опухолевых клеток периферических нервов или на ксенотрансплантатах, полученных от пациентов с НФ1. Лучшее понимание последствий aberrаций *NF1* имеет решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий.

Клинические проявления

При НФ1 наблюдаются множественные плексиформные нейрофибромы и узелки Лиша [27–29]. Клинические проявления данного заболевания могут значительно различаться как в общей популяции, так и между членами одной семьи, имеющими одинаковую мутацию (см. таблицу). Плексиформные нейрофибромы

и узелки Лиша возникают в период полового созревания у более 90 % пациентов с НФ1, но количество поражений значительно варьирует. Нарушение обучаемости, судороги, макроцефалия, низкий рост, сколиоз, псевдоартроз и злокачественные новообразования при НФ1 встречаются значительно реже [32–34].

Степень выраженности симптомов заболевания значительно варьирует даже в пределах одной семьи с идентичной мутацией [35]. Мутации с потерей функции в гене *NF1* приводят к развитию широкого спектра нарушений сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и нервной систем, а также способствуют возникновению доброкачественных и злокачественных опухолей. При НФ1 могут наблюдаться гипертензия, васкулопатия, клапанная дисфункция, аномалии скелета, дисморфические особенности, остеопороз, когнитивные нарушения и эпилепсия.

Нейрофибром. Большинство пациентов с НФ1 имеют кожные нейрофибромы. Обычно они появляются в подростковом периоде и становятся более многочисленными в зрелом возрасте [36]. Кроме того, 30–50 % пациентов с НФ1 имеют подкожные и плексиформные нейрофибромы. Плексиформные нейрофибромы уже присутствуют в эмбрионе. Сначала они являются доброкачественными и разрастаются ретикулярно, вытесняя нормальные ткани. Примерно у 8–13 % пациентов с НФ1 плексиформные нейрофибромы перерождаются в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST), которые имеют тенденцию к раннему метастазированию и являются основной причиной снижения показателей продолжительности жизни больных с НФ1 [37].

Аномалии пигментации. Такие нарушения сами по себе не являются заболеванием, но они полезны с диагностической точки зрения. Пятна цвета «кофе с молоком» часто служат начальным клиническим проявлением НФ1. У 99 % пациентов с данной патологией к концу 1-го года жизни имеется >6 этих пятен диаметром не менее 5 мм [38]. Веснушчатость в подмышечных и/или паховых областях — еще один признак НФ1. Он наблюдается у 40 % детей от 4 нед до 3 лет и у 90 % пациентов 7 лет с данной патологией [4]. Небольшие меланоцитарные гамартомы радужки (узелки Лиша) встречаются у 93 % взрослых с НФ1.

Скелетно-мышечные проявления. Типичными аномалиями скелета при НФ1 являются сколиоз, дисплазия крыльев клиновидной кости, а также врожденная дисплазия большеберцовой кости и остеопения. У детей с НФ1 риск переломов выше в 3,4 раза, чем у детей без него, а у взрослых старше 41 года — в 5,2 раза (частота переломов 33,3 % против 6,3 %; $p < 0,001$). Это коррелирует со значительно более низким уровнем витамина D_3 [19, 20].

Генетика и молекулярная патофизиология

Ген *NF1* (17q11.2) кодирует белок-супрессор опухолей нейрофибромин [39, 40], который стабилизирует протоонкоген *Ras* в его неактивной форме [41] и тем самым ингибирует клеточную пролиферацию. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с полной пенетрантностью и вариабельной выраженностью. Корреляция генотип–фенотип была установлена для небольшого числа мутаций. Например, делеция всего гена (микроделеция 17q11.2) связана с тяжелым течением заболевания [42], а мутации сайтов сплайсинга — с опухолями позвоночника. Генетический мозаицизм обычно наблюдается при заболевании легкой степени [39, 40].

Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин, который предположительно имеет молекулярную массу 327 кДа и состоит из 2818 аминокислот. Он экспрессируется повсеместно, но наиболее высоко — в центральной нервной системе, особенно в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и шванновских клетках [25]. Сообщалось, что для такого большого гена, как *NF1*, характерно наличие альтернативных экзонов, стартовых сайтов и вариантов сплайсинга. Основные зарегистрированные функциональные изоформы происходят от вставки дополнительных экзонов, которые сохраняют открытую рамку считывания и демонстрируют ограниченную ткань экспрессию.

Двумя основными изоформами *NF1* являются нейрофибромин 1-го и 2-го типов. Нейрофибромин 1-го типа экспрессируется преимущественно в головном мозге и обладает значительной регулирующей активностью *Ras*. Нейрофибромин 2-го типа, также известный как GRD2 (*GAP*, связанный с доменом II), является продуктом вставки экзона 23а. В отличие от нейрофибромин 1-го типа, он имеет ограниченную регуляторную функцию *GAP* [26, 43]. Нейрофибромин 2-го типа экспрессируется в основном в шванновских клетках и необходим для оценки механизмов обучения и памяти у мышей. Результаты исследования спорадического рака толстой кишки, яичников и молочной железы, а также клеточных линий рака желудка показали, что экспрессия нейрофибромин 2-го типа была повышена в образцах опухоли по сравнению с нормальной тканью [31, 38, 39, 44].

Роль гена *NF1* и нейрофибромин в подавлении опухоли

Ген *NF1* считается классическим геном-супрессором опухоли, причем обе его копии инактивированы в доброкачественных и злокачественных опухолях у пациентов с НФ1 [31, 43, 44]. Потеря гетерозиготности (LOH) из-за больших соматических перестроек, делеций и соматической рекомбинации может влиять на аллель *NF1* дикого типа, а также потенциально воздействовать

на другие гены на 17-й хромосоме, которые включают белок-супрессор опухоли p53 (17p13.2), рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) (17q21.1), топоизомеразу II α (TOP2 α) (17q21.1), сигнальный белок и активатор транскрипции 3 (STAT3) (17q21.2) и ген рака груди 1 (*BRCA1*) (17q21.2) [45].

Функция Ras-GAP нейрофибромина может быть усилена фосфорилированием протеинкиназы C (PKC) домена нейрофибромина, кодируемого 11–17-м экзонами. Кластеризация миссенс-мутаций в этих регионах у пациентов с НФ1 указывает на важность фосфорилирования PKC для поддержания нормальной функции нейрофибромина [46–50].

Также было продемонстрировано, что нейрофибромин связывается с кавеолоном-1 (Cav-1) – мембранным белком, регулирующим сигнальные молекулы, такие как p21 ras, PKC и рецепторы факторов роста. Образование комплекса нейрофибромин-Cav-1 может приводить к инактивации p21 ras-GTP и модуляции путей p21 ras/MAPK, PI3K/Akt, контролируя пролиферацию и дифференцировку клеток [46, 51].

Помимо подавления Ras за счет гомологии с GAP, существует несколько других постулируемых механизмов подавления роста опухоли нейрофибромином:

- подавление Ras;
- положительная регуляция аденилатциклазы;
- проапоптотический эффект (Ras-зависимый и Ras-независимый);
- регулирование клеточной адгезии и подвижности;
- подавление эпителиального мезенхимального перехода;
- подавление фактора теплового шока (heat shock factor, HSF).

Нейрофибромин является положительным регулятором фермента аденилатциклазы, который генерирует внутриклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Передача сигналов, зависящая от цАМФ, по-видимому, важна для обучения и памяти, но также обеспечивает механизм подавления опухоли, поскольку регулирует активность Ras [38, 39]. Опосредованная цАМФ регуляция MAPK оказывает различные эффекты в разных тканях. Механизмы цАМФ-опосредованного туморогенеза в тканях вне нервной системы пока не выяснены.

Сообщалось также, что нейрофибромин оказывает супрессорную функцию опухоли путем проапоптотического эффекта через Ras-зависимые и Ras-независимые пути. Эмбриональные фибробласты мыши (MEF) *NF1*^{-/-}, *NF1*^{+/-} и *NF1*^{+/+} проявляли резистентность к апоптозу, зависящую от дозировки генов. Нейрофибромин-дефицитные MEF и клетки MPNST человека NF1 были более устойчивы к апоптозу, чем экспрессирующие нейрофибромин MEF и клетки шванномы.

Уровни экспрессии ключевых компонентов апоптоза, таких как белки семейства Bcl-2, каспазы и X-связанный ингибитор апоптоза (XIAP), были сходными в экспрессирующих нейрофибромин и дефицитных по нейрофибромину MEF. Точный механизм Ras-независимых проапоптотических эффектов нейрофибромина остается неясным [24].

Недостаток нейрофибромина запускает путь Rho-ROCK-LIMK2-Cofilin, чтобы изменить организацию актинового цитоскелета. Это способствует подвижности клеток, инвазивности и межклеточной адгезии, что приводит к образованию крупных клеточных агрегатов. В результате у пациентов с НФ1 на фоне избыточного отложения внеклеточного матрикса могут сформироваться множественные нейрофибромы, состоящие из агрегатов различных типов клеток, включая шванновские, эндотелиальные, тучные клетки и фибробласты [25, 26].

Еще один механизм подавления опухоли нейрофибромином связан с его ассоциацией с N-концом киназы фокальной адгезии (FAK) – белком, локализованным в местах контактов клеток с внеклеточным матриксом, известных как фокальные адгезии. Это взаимодействие помогает регулировать клеточные события, включая адгезию, пролиферацию, подвижность, клеточную миграцию и выживание. Клетки эмбриональных фибробластов мыши (MEF) *NF1*^{+/+} демонстрировали меньший рост в условиях сывороточной депривации с пониженной адгезией к обработанному коллагеном и фибронектином планшетам по сравнению с клетками *NF1*^{-/-} [17].

Есть также данные, позволяющие предположить, что потеря нейрофибромина приводит к эпителиально-мезенхимальному переходу, участвующему в онкогенезе и метастазировании рака. Иммуногистохимический анализ и количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени показали повышенную экспрессию связанных факторов транскрипции, включая Snail, Slug, Twist, ZEB1 и ZEB2, в образцах нейрофибромы, ассоциированной с НФ1, и в шванновских клетках, полученных из НФ1. Нокдаун *NF1* с помощью siRNA индуцировал экспрессию этих факторов транскрипции в нормальных человеческих шванновских клетках, а также в эпителиально-подобных клеточных линиях рака молочной железы [18].

Нейрофиброматоз 2-го типа

Нейрофиброматоз 2-го типа – заболевание, характеризующееся развитием опухолей, особенно множественных шванном и менингиом. Частота его встречаемости составляет около 1 случая на 60 тыс. человек. Нейрофиброматоз 2-го типа – это доминантно наследуемый синдром предрасположенности к опухолям, вызванный мутациями в гене *NF2* на 22-й хромосоме. У 50 % пациентов наблюдаются новые мутации.

Клинические проявления

Нейрофиброматоз 2-го типа, в отличие от НФ1, характеризуется развитием шванном, менингиом и эпендимом, при этом у подавляющего большинства пациентов развивается двусторонняя шваннома с поражением верхней вестибулярной ветви VIII черепного нерва [25]. Хотя НФ2 классифицируется как нейрофиброматоз, нейрофибромы при данной патологии встречаются относительно редко.

Впервые НФ2 был описан в 1822 г. шотландским хирургом Дж. Уишартом [26]. В 1916 г. Х. Кушинг охарактеризовал вестибулярные шванномы как часть болезни фон Реклингхаузена [43], что стало причиной путаницы в определении типов НФ, которая сохранялась в течение многих лет. Действительно, в литературе до 1985 г. сообщалось о многих случаях НФ2, описываемых как часть болезни фон Реклингхаузена.

Отличительной чертой НФ2 является развитие двусторонних шванном вестибулярного нерва (в более ранней терминологии — акустических невром [42]), которые обычно характеризуются потерей слуха, звоном в ушах, нарушением равновесия, головокружением или комбинацией этих симптомов. У большинства пациентов потеря слуха сначала имеет односторонний характер и может сопровождаться шумом в ушах или предшествовать ему. Тошнота, рвота или истинное головокружение наблюдаются редко и только на поздних стадиях заболевания. Черепные менингиомы и опухоль позвоночника могут развиваться задолго до появления двусторонних шванном вестибулярного нерва.

Также при НФ2 развиваются шванномы других черепных, спинномозговых и периферических нервов, внутричерепные (включая менингиомы зрительного нерва) и внутриспинальные менингиомы, а также ряд злокачественных новообразований центральной нервной системы низкой степени злокачественности (эпендимомы и глиомы). Крупные клинические исследования подтвердили эту клиническую картину НФ2 [25, 31, 38, 39]. Для НФ2 характерны также снижение остроты зрения и катаракта. У 70 % пациентов с этой патологией наблюдаются опухоли кожи (внутрикожные бляшкообразные поражения или более глубоко расположенные подкожные узловые опухоли). В значительной части случаев (20–30 %) наблюдаются симптомы внутричерепной менингиомы (головные боли, судороги), опухоли позвоночника (боль, мышечная слабость, парестезия) или кожной опухоли [25, 31, 38, 39].

Диагностика

Поскольку у 41 % пациентов с НФ2 не наблюдается выраженных двусторонних вестибулярных шванном, был разработан ряд диагностических стандартов, в том числе Манчестерские критерии, которые служат основой для критериев Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH). Частота кли-

нических проявлений (неврологических, глазных, кожных) варьирует, иногда довольно значительно [42].

Для выявления НФ2 необходимо проводить пресимптоматическую, а также пренатальную и предимплантационную генетическую диагностику. Основой для установления диагноза является наличие шванноматоза.

Исходные критерии NIH были расширены: включены пациенты без семейного анамнеза, у которых есть множественные шванномы и/или менингиомы, но еще не развились двусторонние опухоли VIII нерва.

Для выявления НФ2 используют следующие диагностические методы:

- сбор клинического и семейного анамнеза;
- обследование, в том числе кожное и офтальмологическое (с применением щелевой лампы);
- краниоспинальная магнитно-резонансная томография;
- молекулярный анализ.

У пациентов в возрасте <18 лет с изолированной менингиомой [40] и вестибулярной шванномой [52] вероятность развития НФ2 составляет 20 и 10 % соответственно. Однако у больных >20 лет этот показатель резко снижается. После 30 лет развитие НФ2 маловероятно [52].

Генетика и молекулярная патофизиология

Ген *NF2* (22q11.2) был идентифицирован в 1993 г. [53, 54]. Он кодирует белок-супрессор опухолей мерлин. Потеря мерлина приводит к активации пролиферативных сигнальных путей посредством модуляции Ras, что влияет на мишени, которые также были идентифицированы в *NF1* [37, 55]. Спорадические шванномы и менингиомы возникают и из-за изменений этих сигнальных путей [30, 35, 46, 47, 56, 57].

Мутации в гене *NF2* выявляют примерно у 91 % пациентов с НФ2 в семейном анамнезе [32]. Мутации *de novo* наблюдаются в 59 % случаев. Генетический мозаицизм обнаруживается в 30–60 % мутаций *de novo*. Таким образом, мутация четко проявляется только в опухолевой ткани. Генетический мозаицизм *NF2* может передаваться и потомкам больных в 8–12 % случаев [48, 58]. Пренатальная диагностика при НФ2 проводится также при НФ1 и воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Основным методом лечения НФ2 является хирургическое вмешательство. Также важно тщательно наблюдать за пациентами. Иногда проводят лучевую терапию. На прогноз заболевания неблагоприятно влияют возникновение заболевания в раннем возрасте, большее количество менингиом и наличие усекающей мутации.

Лечение нейрофиброматоза

Лечение нейрофиброматоза 1-го типа и нейрофибром

Лечение НФ1, направленное на устранение причин заболевания, пока не разработано. Очень важны

ранняя диагностика, медико-генетическое консультирование и симптомно-ориентированная терапия. Лечение пациентов с НФ1 предполагает в основном удаление нейрофибром, если они вызывают дискомфорт или поражают соседние структуры (нервы и спинной мозг). Кожные нейрофибромы можно удалить хирургическим путем по эстетическим или медицинским (боль, воспаление) причинам.

Хирургическое лечение плексиформных нейрофибром представляет собой междисциплинарную задачу. С целью стратификации необходимо проводить магнитно-резонансную и позитронную эмиссионную томографию. При MPNST единственным методом лечения является радикальная резекция, дающая шанс на излечение. В случае проведения химиотерапии 5-летняя выживаемость пациентов составляет менее 20 %.

Применение лучевой терапии вызывает споры из-за большого риска развития вторичных злокачественных новообразований и глиом более высокой степени злокачественности. Если наблюдается дефицит витамина D₃, его следует устранить. При неоперабельных плексиформных нейрофибромах в настоящее время используют ингибиторы МЕК. Эти препараты ингибируют молекулу МЕК, которая играет большую роль в сигнальном пути нижестоящего Ras и таким образом влияет на пролиферацию клеток в опухолях, связанных с НФ1. Исследование E. Dombi и соавт. показало, что у 17 из 24 детей, получавших ингибиторы МЕК, размер опухоли уменьшился.

Необходимо разрабатывать новые молекулярные методы терапии системных проявлений НФ1. Ранние этапы испытаний с использованием пирфенидона — антифиброзного препарата, воздействующего на строму, показали одинаковую ограниченную активность при плексиформных нейрофибромах и у взрослых, и у детей [50, 51]. Об активности типифарниба — ингибитора фарнезилтрансферазы — сообщалось в исследовании фазы I, в котором участвовали дети с солидными опухолями, НФ1 и плексиформными нейрофибромами. Лучшим ответом была стабилизация заболевания. Значимых регрессов не наблюдалось [45].

Совсем недавно плацебо-контролируемое исследование фазы II, в котором участвовали дети и молодые люди с НФ1 и прогрессирующими плексиформными нейрофибромами, показало, что типифарниб не увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо [59]. Аналогично исследование фазы II с использованием сиролимуса (рапамицина) — ингибитора mTOR — не продемонстрировало регресса заболевания у пациентов с НФ1 и плексиформной нейрофибромой [60]. Клинические испытания эверолимуса — ингибитора mTOR нового поколения — и других препаратов продолжают (<http://www.clinicaltrials.gov>). Применение ингибитора МЕК PD0325901 показало хорошие результаты

при лечении плексиформных нейрофибром более чем в 80 % случаев. Однако данные о клинической эффективности этого препарата у людей еще не получены.

В исследовании фазы I при использовании пегилированного интерферона α2b, обладающего антипролиферативным, антиангиогенным и иммуномодулирующим действиями, наблюдался незначительный ответ у 29 % молодых пациентов с плексиформными нейрофибромами. Такая терапия, скорее всего, может обеспечить стабилизацию опухоли и предотвратить возникновение новых очагов поражения, поскольку драматическая регрессия установленных «доброкачественных» опухолей менее вероятна. Хотя при нейрофибромах может наблюдаться ЛОН в субпопуляции шванновских клеток, способ патогенеза при данной патологии отличается от такового при злокачественных опухолях. Согласно результатам исследования фазы II, мезилат иматиниба — пероральный ингибитор киназы, нацеленный на c-Kit и PDGFRβ (platelet derived growth factor receptor, рецептор фактора роста тромбоцитов β), — снижает количество плексиформных нейрофибром на 20 % и более у 6 из 36 пациентов с НФ1. Напротив, сорафениб, нацеленный на c-Kit, PDGFRβ, RAF и VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, рецептор 2 сосудистого эндотелиального фактора роста), плохо переносился пациентами и не показал какой-либо опухолевой реакции в испытании фазы I, в котором участвовали дети с НФ1 и плексиформными нейрофибромами.

Клиническую эффективность этих препаратов при лечении нейрофибром еще предстоит проверить в ходе более крупных клинических испытаний.

Лечение нейрофиброматоза 2-го типа

Единой оптимальной тактики лечения патологии, связанной с НФ2, нет. Основным методом терапии в этом случае является хирургическое удаление возникающих опухолей черепа и позвоночника. Лечение шванном представляет сложности.

Важно сбалансировать использование микрохирургии и лучевой терапии, которая может быть эффективной у пациентов с особенно агрессивными опухолями, а также у больных с низким хирургическим риском, или у тех, кто отказывается от операции. Команды, имеющие опыт установки имплантатов ствола головного мозга, могут предложить частичную слуховую реабилитацию глухим пациентам, хотя результаты применения данного метода пока уступают результатам использования кохлеарных имплантатов. Несмотря на то что кохлеарный нерв первоначально может оказаться неповрежденным после операции, есть вероятность нарушения его кровоснабжения. Тем не менее применение кохлеарных имплантатов может обеспечить успешную реабилитацию некоторых пациентов.

Заключение

Нейрофиброматоз 1-го типа и нейрофибромин играют решающую роль в супрессии опухоли. В спорадических опухолях зачастую обнаруживаются соматические aberrации *NFI*, которые наблюдаются в определенных подтипах рака и обуславливают худшие результаты лечения. Значительные сложности по-прежнему

вызывает определение нарушений в гене *NFI* и его продукта нейрофибромина. Необходимо усовершенствовать эти методы или использовать более совершенные методы. Лечение данной патологии должно основываться на мультидисциплинарном подходе и ранней диагностике. Надеемся, что новые таргетные методы произведут революцию в терапии этого нарушения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Riccardi V.M. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7(2):1–34. DOI: 10.1016/s0147-0272(82)80016-0
- Carey J.C., Baty B.J., Johnson J.P. et al. The genetic aspects of neurofibromatosis. *Ann NY Acad Sci* 1986;486:45–56. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb48061.x
- Stumpf D.A., Alksne J.F., Annegers J.F. et al. Neurofibromatosis. NIH consensus development conference statement. *Arch Neurol* 1988;45(5):575–8.
- Cawthon R.M., Weiss R., Xu G. et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990;62(1):193–201. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90253-b
- Viskochil D., Buchberg A.M., Xu G. et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990;62(1):187–92. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90252-a
- Wallace M.R., Marchuk D.A., Anderson L.B. et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990;249(4965):181–6. DOI: 10.1126/science.2134734
- Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M. et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993;363(6429):515–21. DOI: 10.1038/363515a0
- Trofatter J.A., MacCollin M.M., Rutter J.L. et al. A novel moesin-like, ezrin-like, radixin-like gene is a candidate for neurofibromatosis-2 tumor suppressor. *Cell* 1993;72(5):791–800. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90406-g
- Trattner A., David M., Hoda K.E. et al. Segment neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(5 Pt. 1):866–9. DOI: 10.1016/0190-9622(90)70306-3
- Watson G.H. Pulmonary stenosis, cafe-au-lait spots, and dull intelligence. *Arch Dis Child* 1967;42:303–7.
- Allanson J.E. Noonan syndrome. *JT Med Genet* 1987;24(1):9–13. DOI: 10.1136/jmg.24.1.9
- Pulst S.M., Riccardi V.M., Fain P., Korenberg J.R. Familial spinal neurofibromatosis: clinical and DNA linkage analysis. *Neurology* 1991;41(12):1923–7. DOI: 10.1212/wnl.41.12.1923
- Brunner H.G., Hulsebos T., Steijlen P.M. et al. Exclusion of the neurofibromatosis locus in a family with inherited cafe-au-lait spots. *Am J Med Genet* 1993;46(4):472–4. DOI: 10.1002/ajmg.1320460428
- Purcell S., Dixon S.L. Schwannomatosis. An unusual variant of neurofibromatosis or a distinct clinical entity. *Arch Dermatol* 1989;125(3):390–3. DOI: 10.1001/archderm.125.3.390
- Blakeley J.O., Plotkin S.R. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016;18(5):624–38. DOI: 10.1093/neuonc/nov200
- Evans D.G., Howard E., Giblin C. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152a(2):327–32. DOI: 10.1002/ajmg.a.33139
- Poyhonen M., Kytola S., Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet* 2000;37(8):632–6. DOI: 10.1136/jmg.37.8.632
- Evans D.G.R., Ingham S.L. Reduced life expectancy seen in hereditary diseases which predispose to early-onset tumors. *Appl Clin Genet* 2013;6:53–61. DOI: 10.2147/TACG.S35605
- Koontz N.A., Wiens A.L., Agarwal A. et al. Schwannomatosis: the overlooked neurofibromatosis? *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):W646–53. DOI: 10.2214/AJR.12.8577
- Brosius S. A history of von Recklinghausen's NF1. *J Hist Neurosci* 2010;19(4):333–48. DOI: 10.1080/09647041003642885
- Rasmussen S.A., Friedman J.M. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000;151(1):33–40. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010118
- Xu G.F., O'Connell P., Viskochil D. et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;62(3):599–608. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90024-9
- Cawthon R.M., Weiss R., Xu G.F. et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990;62(1):193–201. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90253-b
- Martin G.A., Viskochil D., Bollag G. et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990;63(4):843–9. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90150-d
- Ballester R., Marchuk D., Boguski M. et al. The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Cell* 1990;63(4):851–9. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90151-4
- Bollag G., McCormick F. Differential regulation of rasGAP and neurofibromatosis gene product activities. *Nature* 1991;351(6327):576–9. DOI: 10.1038/351576a0
- Riccardi V.M., Eichner J.E. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1986.
- Huson S.M., Harper P.S., Compton D.A.S. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in South-East Wales. *Brain* 1988;111(Pt. 6):1355–81. DOI: 10.1093/brain/111.6.1355
- Huson S.M., Hughes R.A.C. The neurofibromatosis: a pathogenetic and clinical overview. London: Chapman & Hall, 1994.
- Griffiths S., Thompson P., Frayling I and Upadhyaya M. Molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: 2 years experience. *Fam Cancer* 2007;6(1):21–34. DOI: 10.1007/s10689-006-9001-3
- Schroeder R.D., Angelo L.S., Kurzrock R. NF2/merlin in hereditary neurofibromatosis 2 versus cancer: biologic mechanisms and clinical associations. *Oncotarget* 2014;5(1):67–77. DOI: 10.18632/oncotarget.1557
- Riccardi V.M. Cutaneous manifestations of neurofibromatosis: cellular interaction, pigmentation, and mast cells. *Birth Defects* 1981;17(2):129–45.
- Huson S.M., Compton D.A.S., Clarke P., Harper P.S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and the effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989;26(11):704–11. DOI: 10.1136/jmg.26.11.704

34. Huson S.M., Compton D.A.S., Harper P.S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989;26(11):712–21. DOI: 10.1136/jmg.26.11.712
35. Easton D.F., Ponder M.A., Huson S.M., Ponder B.A. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993;53(2):305–13.
36. Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13(3):834–43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8
37. Evans D.G., Baser M.E., McGaughan J. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39(5): 311–4. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311
38. DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt. 1):608–14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608
39. Abramowicz A., Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 – mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev Period Med* 2014;18(3):297–306.
40. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):1–16. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051
41. Upadhyaya M., Osborn M.J., Maynard J. et al. Mutational and functional analysis of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Hum Genet* 1997;99(1):88–92. DOI: 10.1007/s004390050317
42. Mautner V.-F., Lindenau M., Kaufmann D. Klinik und Genetik der Neurofibromatose. *Dtsch Arztebl* 1995;92:A1759–64.
43. Sorensen S.A., Mulvihill J.J., Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314(16):1010–5. DOI: 10.1056/NEJM198604173141603
44. Brems H., Beert E., de Ravel T., Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10(5):508–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70033-6
45. Wallace M.R., Marchuk D.A., Andersen L.B. et al. Nicholson J and Mitchell AL. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990;249(4965):181–6. DOI: 10.1126/science.2134734
46. Upadhyaya M., Ruggieri M., Maynard J. et al. Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *Hum Genet* 1998;102(5):591–7. DOI: 10.1007/s004390050746
47. Upadhyaya M., Huson S.M., Davies M. et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2007;80(1):140–51. DOI: 10.1086/510781
48. Grisart B., Rack K., Vidrequin S. et al. NF1 microduplication first clinical report: association with mild mental retardation, early onset of baldness and dental enamel hypoplasia? *Eur J Hum Genet* 2008;16(3):305–11. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201978
49. Moles K.J., Gowans G.C., Gedela S. et al. NF1 microduplications: identification of seven nonrelated individuals provides further characterization of the phenotype. *Genet Med* 2012;14(5):508–14. DOI: 10.1038/gim.2011.46
50. Pasmant E., Vidaud M., Vidaud D., Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet* 2012;49(8):483–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100978
51. Roth T.M., Petty E.M., Barald K.F. The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. *Am J Med Genet A* 2008;146A(12):1624–33. DOI: 10.1002/ajmg.a.32301
52. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1(31):172–8.
53. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45(5):575–8.
54. Evans D.G., Baser M.E., O'Reilly B. et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg* 2005;19(1):5–12. DOI: 10.1080/02688690500081206
55. Plotkin S.R., Blakeley J.O., Evans D.G. et al. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: from genetics to diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2013;161A(3):405–16. DOI: 10.1002/ajmg.a.35760
56. Jadayel D., Fain P., Upadhyaya M. et al. Paternal origin of new mutations in Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature* 1990;343(6258):558–9. DOI: 10.1038/343558a0
57. Larizza L., Gervasini C., Natacci F., Riva P. Developmental abnormalities and cancer predisposition in neurofibromatosis type 1. *Curr Mol Med* 2009;9(5):634–53. DOI: 10.2174/156652409788488801
58. Stephens K., Kayes L., Riccardi V.M. et al. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet* 1992;88(3):279–82. DOI: 10.1007/BF00197259
59. Li Y., O'Connell P., Breidenbach H.H. et al. Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). *Genomics* 1995;25(1):9–18. DOI: 10.1016/0888-7543(95)80104-t
60. Suzuki H., Takahashi K., Kubota Y., Shibahara S. Molecular cloning of a cDNA coding for neurofibromatosis type 1 protein isoform lacking the domain related to ras GTPase-activating protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187(2):984–90.

Вклад авторов

Д.Ш. Полатова, А.В. Савкин, Н.К. Асамединов: написание текста статьи, сбор и обработка материала, редактирование; Р.Р. Давлетов, А.И. Нуржабов, С.К. Насиров: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование.

Authors' contribution

D.Sh. Polatova, A.V. Savkin, N.K. Asamidinov: article writing, collecting and processing the material, editing; R.R. Davletov, A.I. Nurzhabov, S.K. Nasirov: review of publications on the topic of the article, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Полатова / D.Sh. Polatova: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.06.2022. **Принята к публикации:** 13.07.2022.

Article submitted: 11.06.2022. **Accepted for publication:** 13.07.2022.



Реабилитация и качество жизни пациентов в отдаленные сроки после онкологического эндопротезирования длинных костей и суставов

А.П. Ухваркин, А.В. Лазукин, А.А. Шапошников, С.В. Добросоцкий, Н.В. Степанова, В.А. Солодкий, В.В. Тепляков

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Москва, Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Ухваркин Алексей Петрович uhvale@gmail.com

Введение. В настоящее время эндопротезирование крупных костей и суставов является стандартом лечения пациентов с опухолевым поражением костей и суставов верхних и нижних конечностей и костей таза. Однако вопрос о комплексной медицинской реабилитации этой категории больных остается нерешенным. В послеоперационном периоде у пациентов зачастую возникают такие функциональные нарушения, как ограничение подвижности в оперированном суставе, боль, снижение двигательной активности в суставах в связи с длительным постельным режимом, что приводит к мышечной гипотрофии. Эти нарушения препятствуют возвращению к полноценной социальной жизни, что, в свою очередь, влияет на качество жизни пациентов и делает реабилитацию крайне актуальной.

Цель исследования – оценить влияние реабилитации на качество жизни и социальную адаптацию пациентов после онкологического эндопротезирования.

Материалы и методы. В исследование вошли 57 пациентов, среди которых 27 (47 %) мужчин и 30 (53 %) женщин. Средний возраст больных составил 46 лет (19–71 год). Опухолевое поражение у 10 пациентов локализовалось в костях верхней конечности, у 6 – в костях таза у 41 – в костях нижней конечности. Объем опухоли варьировал от 24 до 3783 см³ (медиана 631 см³). Патологические переломы наблюдались у 13 (24,5 %) пациентов, а их угроза – у 13 (24,5 %). Активизацию больных начинали на 1–14-е сутки после операции, пассивную разработку оперированной конечности – на 2–14-е сутки. Для оценки качества жизни использовали опросник The Short Form-36 (SF-36), позволяющий определить состояние здоровья пациентов. Функциональные результаты анализировали с помощью шкалы Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS), реабилитационный потенциал – с помощью «Шкалы кинезиофобии Тампа», отражающей физический и психологический компоненты. Социальный статус оценивали исходя из занятости больного и социальной адаптации.

Результаты. Проведение адекватных реабилитационных мероприятий позволяет 72 % пациентам после онкоортопедического вмешательства получить хорошие и отличные функциональные результаты по шкале MSTS (60–97 %) при условии соблюдения охранительного режима, а также положительно влияет как на физическую, так и на психологическую составляющую качества жизни. Использование «Шкалы кинезиофобии Тампа» способствует своевременной коррекции психологической и/или физической составляющей кинезиофобии, сокращению сроков реабилитации и улучшению качества жизни. Адекватно проведенная реабилитация позволяет 46 % больных оставаться социально активными, продолжать работать.

Заключение. Объем оперативного вмешательства, наличие патологического перелома, а также осложнений в послеоперационном периоде влияют как на функциональные результаты, так и на качество жизни пациентов, которое в этот период в большинстве наблюдений находится на более высоком уровне, чем до онкоортопедического лечения. «Шкала кинезиофобии Тампа» позволяет оценить мотивированность пациента к послеоперационному восстановлению и своевременно оказать психологическую поддержку, что способствует уменьшению сроков реабилитации.

Ключевые слова: опухоли костей, эндопротезирование, реабилитация, качество жизни

Для цитирования: Ухваркин А.П., Лазукин А.В., Шапошников А.А. и др. Реабилитация и качество жизни пациентов в отдаленные сроки после онкологического эндопротезирования длинных костей и суставов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(3):42–56. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-3-42-56

LONG-TERM PATIENT REHABILITATION AND QUALITY OF LIFE AFTER ONCOLOGICAL ENDOPROSTHESIS OF LONG BONES AND JOINTS

A.P. Ukhvarkin, A.V. Lazukin, A.A. Shaposhnikov, S.V. Dobrosotsky, N.V. Stepanova, V.A. Solodky, V.V. Teplyakov

Russian Scientific Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485, Russia

Contacts: Anatolij Aleksandrovich Shaposhnikov *tolex_89@mail.ru*

Background. Currently, endoprosthesis of large bones and joints is the standard of treatment for patients with tumors in the bones and joints of the upper and lower limbs and pelvis. However, the problem of integrated medical rehabilitation of these patients remains unsolved. In the postoperative period, patients frequently experience such functional abnormalities as limited mobility in the operated joint, pain, decreased locomotor activity in the joints due to prolonged bedrest leading to muscle hypotrophy. These abnormalities interfere with return to full social life affecting patients' quality of life and making rehabilitation very important.

Aim. To evaluate the effect of rehabilitation on patients' quality of life and social adaptation after oncological endoprosthesis.

Materials and methods. The study included 57 patients: 27 (47 %) males and 30 (53 %) females. Mean age was 46 years (19–71 years). In 10 patients, tumors were localized in the bones of the upper limb; in 6 patients, in the pelvic bones; in 41 patients, in the bones of the lower limb. Tumor volume varied between 24 and 3,783 cm³ (median 631 cm³). Pathological fractures were observed in 13 (24.5 %) patients, their risk – in 13 (24.5 %) patients. Patient activation was started at day 1–14 after surgery, passive working out of the operated limb on day 2–14. For quality of life evaluation, The Short Form-36 (SF-36) was used allowing to determine patients' health. Functional results were analyzed using the Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS), rehabilitation potential using the Tampa Scale of Kinesiophobia covering both physical and psychological components. Social status was evaluated based on patient's occupation and social adaptation.

Results. Performance of active rehabilitation activities after onco-orthopedic intervention allows 72 % of patients to achieve good and excellent functional results per the MSTS scale (60–97 %) under condition of protective regimen observation, as well as positively affects physical and psychological parts of quality of life. Use of Tampa Scale of Kinesiophobia allows to correct psychological and/or physical parts of kinesiophobia in a timely fashion. Adequately performed rehabilitation allows 46 % of patients to remain socially active, continue working.

Conclusion. Scale of surgical intervention, presence of pathological fracture, as well as postoperative complications, affect both functional results and quality of life of patients which in this period in most observations is higher than prior to onco-orthopedic treatment. Tampa Scale of Kinesiophobia allows to evaluate patient motivation towards postoperative recovery and provide psychological help in a timely manner which decreases rehabilitation time.

Keywords: bone tumors, endoprosthesis, rehabilitation, quality of life

For citation: Ukhvarin A.P., Lazukin A.V., Shaposhnikov A.A. et al. Long-term patient rehabilitation and quality of life after oncological endoprosthesis of long bones and joints. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(3):42–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-3-42-56

Введение

В прошлом с целью достижения радикальности онкоортопедических операций в основном применяли ампутационную хирургию. После таких калечащих хирургических вмешательств реабилитация пациентов основывалась на профилактике фантомного болевого синдрома и экзопротезировании. На сегодняшний день в связи с расширением показаний к органосохраняющим операциям, использованием новых способов реконструкции опорно-двигательного аппарата, совершенствованием эндопротезирования появилась возможность повышения качества жизни (КЖ) онкологических больных после хирургического лечения, что достигается с помощью различных реабилитационных мероприятий [1].

В реабилитации пациентов с различной патологией в целях улучшения местной гемодинамики и микроциркуляции, повышения уровня оксигенации и трофики поврежденных тканей, получения адекватной анальгезии, противовоспалительного, противоотечного, рассасывающего, регенераторного действий, а также восстановления нервно-мышечного аппарата используются магнитотерапия, квантовая терапия, электронейростимуляция, механотерапия и кинезитерапия. Эффективность физиотерапии в лечении поздних осложнений

онкоортопедических операций и отсутствие их отрицательного воздействия на опухолевый процесс доказаны [2]. Успех реабилитационных мероприятий у пациентов с нарушениями одной из жизненно важных функций организма — двигательной — зависит прежде всего от собственных усилий больных, прикладываемых для изменения образа жизни, организации ежедневных тренировок, приверженности к лечению, что обуславливает актуальность изучения роли психологической составляющей в процессе медицинской реабилитации.

Реабилитация онкологических больных должна начинаться как можно раньше и продолжаться всю жизнь [3]. Индивидуальный подход к составлению программ реабилитации пациентов с нарушением двигательных функций может быть реализован на основе результатов анализа показателей по «Шкале кинезиофобии Тампа» с учетом выявленного преобладания психологической и/или физической кинезиофобии (КФ). Больным могут быть рекомендованы различные методы психологической коррекции [4]. Оценка КЖ пациента позволяет получить полное представление о его самочувствии, увидеть ситуацию болезни глазами больного. В современной медицинской литературе используется понятие «качество жизни, обусловленное состоянием здоровья»

(health-related quality of life). Оно применяется для определения того, как состояние здоровья, ассоциированное с тем или иным заболеванием, влияет на физическое, умственное и эмоциональное самочувствие пациента и его социальный статус [5]. Одним из наиболее распространенных методов оценки КЖ, связанного со здоровьем, является применение опросника The Short Form-36 (SF-36). В настоящее время он используется в 95 % научных исследований по изучению КЖ при различных заболеваниях [6, 7].

Реабилитация в онкоортопедии – раздел медицины, который продолжает совершенствоваться в соответствии с развитием онкологической науки. Такая реабилитация должна носить комплексный характер. Комплексная адекватная реабилитация позволяет не только улучшить КЖ онкоортопедического пациента, но и положительно влияет на результаты лечения основного заболевания [8].

Тактика реабилитации в онкоортопедии значительно отличается от имеющихся стандартов. Это обусловлено необходимостью соблюдения основных принципов онкохирургии, таких как футлярность и абластичность, необходимость радикально (en-bloc) удалять зону биопсии и все очаги потенциальной диссеминации, а также резецировать кость на достаточном отдалении от опухоли и выполнять адекватную мышечную пластику, укрывая протез мягкими тканями для снижения риска инфицирования [8]. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что оценка КЖ, социальной адаптации и уровня КФ у онкоортопедических больных не проводилась.

Цель исследования – оценить влияние реабилитации на качество жизни и социальную адаптацию пациентов после онкологического эндопротезирования.

Материалы и методы

В исследование вошли 57 пациентов, среди которых 27 (47 %) мужчин и 30 (53 %) женщин. Средний возраст больных составил 46 лет (19–71 год). Опухолевое поражение у 10 пациентов локализовалось в костях верхней конечности, у 6 – в костях таза, у 41 – в костях нижней конечности. Объем опухоли варьировал от 24 до 3783 см³ (медиана 631 см³). Патологические переломы (ПП) наблюдались у 13 (24,5 %) пациентов, а их угроза (УПП) – у 13 (24,5 %).

Критерием включения в исследование был срок наблюдения ≥ 12 мес. Критерии исключения: осложнения, рецидивы, потребовавшие выполнения калечащих операций в срок до 12 мес. Хондросаркома выявлена в 19 (33 %) случаях, метастатическое поражение костей – в 15 (26 %), остеосаркома – в 13 (22 %), гигантоклеточная опухоль – в 4 (7 %), саркома Юинга – в 3 (5 %), синовиальная саркома, плазмоцитомы, аденокарциномы – в 3 (7 %). В предоперационном периоде в программу реабилитации входили психологическая подготовка

пациента к лечению и его особенностям, обучение ходьбе со средствами дополнительной опоры при заболевании нижних конечностей. Также больных информировали об ограничениях до и после хирургического этапа лечения, знакомили с реабилитационной программой, включавшей физические упражнения, направленные на облегчение ранней активизации. В послеоперационном периоде проводили механотерапию (на аппаратах пассивного действия Artromot и Fisiotek), раннюю активизацию, адекватное обезболивание посредством эпидуральной анестезии, нестероидную противовоспалительную терапию, лечебную физическую культуру, направленную на восстановление тонуса мышц с использованием ленточных эспандеров, кинезитерапию, локальную низкочастотную магнитотерапию (с помощью аппарата «ВЧ Магнит – МедТек»), квантовую терапию (с помощью аппарата магнитно-инфракрасного лазерного терапевтического излучения «Рикта 04/4»), многоканальную низкочастотную электростимуляцию мышц оперированной конечности (с помощью аппарата ЭСМА) (по показаниям), а также работу над паттерном походки перед зеркалом.

Средства и методы реабилитации подбирали и дозировали в зависимости от локализации опухолевого процесса, сроков и объемов оперативного вмешательства, состояния пациента. Активизацию больных начинали на 1–14-е сутки после операции, пассивную разработку оперированной конечности – на 2–14-е сутки. Динамика функциональных результатов и КЖ у группы пациентов с эндопротезированием суставов и костей верхних и нижних конечностей отслеживалась в срок от 12 мес и более.

Для оценки КЖ использовали опросник SF-36, позволяющий определить состояние здоровья пациентов и состоящий из 36 вопросов, сгруппированных в 8 блоков. Оценивался как физический (шкалы «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли», «Общее состояние здоровья»), так и психологический компонент здоровья («Психическое здоровье», «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «Социальное функционирование», «Жизненная активность»). Результаты выражались в баллах от 0 до 100. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше КЖ [9].

Функциональные результаты оценивали с помощью Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS) по 6 параметрам: «Боль», «Функция», «Эмоциональное принятие», «Потребность в вспомогательных средствах для ходьбы/объем движений в плечевом суставе», «Ходьба/объем движений в кисти и походка», «Способность поднимать и переносить предметы/походка». Максимальный (лучший) показатель по каждому пункту – 5 баллов (диапазон от 0 до 5 баллов).

Результаты по каждому из 6 компонентов складывались и делились на максимально возможное количество

баллов (30 баллов). Затем высчитывали процентное значение путем умножения количества баллов на 100. Качественная оценка функционирования конечности основывалась на следующих показателях шкалы MSTS: отличный результат – 80–100 % нормальной функции; хороший – 60–80 %, удовлетворительный – 40–60 %, неудовлетворительный – менее 40 % [2, 10].

Реабилитационный потенциал оценивали с помощью «Шкалы кинезиофобии Тампа». Она отражает как физический (чрезмерный, иррациональный и ослабляющий личность страх движения, обусловленный чувством собственной хрупкости и уязвимости, а также предрасположенности к травматизации), так и психологический компонент КФ, что позволяет использовать ее для динамической оценки психического состояния пациентов с нарушениями двигательных функций. Результат выражается в баллах: высокий уровень КФ – 55–68 баллов, средний – 31–54, низкий – 18–30, отсутствие КФ – 17. Чем выше уровень КФ, тем ниже реабилитационный потенциал пациента [11]. Социальный статус оценивали исходя из занятости больного, сроков возвращения к трудовой деятельности и социальной адаптации.

Результаты

Эндопротезирование костей и суставов верхней конечности. В группу вошли 10 пациентов. У 2 (20 %) больных рентгенологически определялся ПП, у 2 (20 %) были признаки УПП. При локализации опухолевого процесса в проксимальном отделе плечевой кости ($n = 7$) выполнялась проксимальная резекция плечевой кости с инверсионным эндопротезированием плечевого сустава. Протяженность резекции составила от 12 до 20 см (в среднем

14 см), объем удаляемых тканей – от 88 до 361 см³. Пластический компонент включал укрытие эндопротеза биосинтетическим чулком Trevira с пластикой местными тканями и восстановлением мышечной архитектоники. Наличие опухолевого процесса в диафизе плечевой кости у 2 пациентов потребовало выполнения диафизарной резекции плечевой кости с mesh-реконструкцией и интрамедуллярным остеосинтезом. Протяженность резекции составила 8,5–9,0 см, объем удаляемых тканей – 24–45 см³. Пластический компонент включал пластику местными тканями с восстановлением мышечной архитектоники. Опухолевое поражение проксимального отдела локтевой кости наблюдалось у 1 больного, что потребовало выполнения экстраартикулярной резекции локтевого сустава с эндопротезированием. Протяженность резекции составила 9 см, объем удаляемых тканей – 176 см³. Пластический компонент включал пластику перемещенными поверхностными мышцами-разгибателями.

Активизация в пределах отделения проходила на 1–2-е сутки (в среднем на 1,5 сут) после операции. Квантовая терапия на область послеоперационной раны начиналась с 1-х суток послеоперационного периода и суммарно достигала 10 сеансов. Активную и пассивную разработку верхней конечности проводили с 3–14-х суток (в среднем на 6-е сутки). Срок наблюдения составил от 15 до 73 мес. Выбыли из-под наблюдения 2 пациента: один – в срок 16 мес, другой – в срок 18 мес.

В группе пациентов с эндопротезированием плечевого сустава с объемом удаляемых тканей до 150 см³ ($n = 3$) удалось достичь хороших и отличных функциональных результатов (67–90 % по шкале MSTS) (табл. 1),

Таблица 1. Оценка функционального статуса пациентов после эндопротезирования костей и суставов верхней конечности по шкале Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS), % (медиана)

Table 1. Evaluation of patient functional status after endoprosthesis of the bones and joints of the upper limb per the Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS), % (median)

| Область эндопротезирования Endoprosthesis area | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months |
| Плечевой сустав Shoulder joint | 5* | 53–90 (80) | 53–63 (57) | 57–73 (63) | 63–83 (69) | 40–90 (64) |
| | 2** | 30 | 33–43 (38) | 37–40 (39) | 40–43 (42) | 40–43 (42) |
| Диафиз плечевой кости Humeral bone diaphysis | 2*** | 60–80 (70) | 43–67 (55) | 77–80 (79) | 83–90 (87) | 87–97 (92) |
| Локтевой сустав Elbow joint | 1 | 50 | 60 | 73 | 80 | 80 |

*Наличие патологического перелома (ПП) в послеоперационном периоде. **Отсутствие ПП в послеоперационном периоде.

***Наличие угрозы ПП в предоперационном периоде.

*Presence of pathological fracture (PF) in the postoperative period. **Absence of PF in the postoperative period. ***Presence of PF risk in the preoperative period.

что положительно повлияло на КЖ больных. Однако при объеме удаляемых тканей $>150 \text{ см}^3$ ($n = 4$), а также при наличии состоявшегося ПП ($n = 2$) или возникновении осложнений ($n = 2$) в срок 3 и 6 мес после операции в связи с нарушением охранительного режима в этой группе больных не удалось достичь даже хороших функциональных результатов в срок

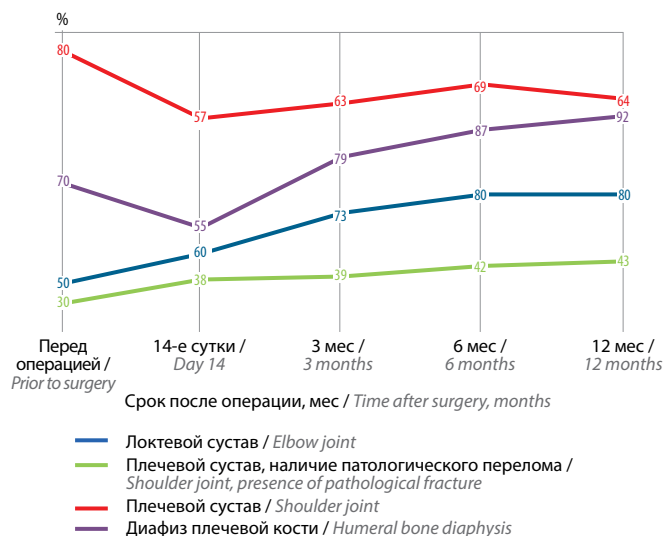


Рис. 1. Динамика функционального статуса пациентов после онкологического эндопротезирования костей и суставов верхней конечности по шкале Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS)
Fig. 1. Functional status dynamics in patients after endoprosthesis of the bones and joints of the upper limb per the Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS)

наблюдения 12 мес и более (40–50 % по шкале MSTS; максимальный срок наблюдения 54 мес) (рис. 1).

В группе пациентов без ПП с объемом удаляемых тканей $<150 \text{ см}^3$ в раннем послеоперационном периоде, а также в срок наблюдения до 3 мес отмечался средний уровень КЖ (табл. 2), в группе больных с наличием ПП, большим объемом удаленных тканей ($>150 \text{ см}^3$) этот показатель достигал высоких значений. Психологическое коррекционное воздействие (беседа, коррекция выполняемых упражнений) на каждом этапе реабилитации позволило снизить выраженность КЖ в этих группах пациентов до низкого и среднего уровней в сроки до 3 мес и от 6 мес соответственно.

Выявлено, что психологические и физические показатели КЖ были ниже предоперационных в срок до 3 мес. У пациентов без ПП с объемом удаляемых тканей $<150 \text{ см}^3$ КЖ достигло предоперационного уровня (перед операцией – 54 балла, через 12 мес после нее – 54 балла) (табл. 3). В группе ЭП локтевого сустава, а также диафиза плечевой кости в отдаленные сроки удалось достичь более высоких показателей КЖ по сравнению с группой ЭП плечевого сустава (перед операцией – 58 баллов, через 12 мес после нее – 69 баллов). У пациентов с наличием ПП и большим объемом удаленных тканей (150 см^3) показатели КЖ в отдаленные сроки значимо не увеличились в связи с низкими функциональными результатами, а также с наличием осложнений, однако оказались незначительно выше предоперационных показателей (перед операцией – 39,5 балла, через 12 мес после нее – 44,5 балла) (рис. 2).

Таблица 2. Оценка реабилитационного потенциала после эндопротезирования костей и суставов верхней конечности по «Шкале кинезиофобии Тампа», баллы (медиана) (психологический компонент/физический компонент)

Table 2. Evaluation of rehabilitation potential after endoprosthesis of the bones and joints of the upper limb per the Tampa Scale of Kinesiophobia, score (median) (psychological component/physical component)

| Область эндопротезирования Endoprosthesis area | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months |
| Плечевой сустав Shoulder joint | 5* | 12–18/23–32 (15,0/29,0) | 17–22/28–35 (19,0/32,0) | 16–21/24–32 (19,0/29,0) | 14–20/20–30 (17/28) | 12–19/19–32 (16,0/28,0) |
| | 2** | 18–21/33–37 (19,0/35,0) | 19–22/30–36 (20,5/33,0) | 19–21/28–34 (20,0/36,0) | 16–19/25–33 (17,5/33,0) | 15–18/22–32 (16/31) |
| Диафиз плечевой кости Humeral bone diaphysis | 2*** | 13–17/29–31 (15,0/35,0) | 15–20/27–32 (17,5/27,0) | 13–18/23–28 (15,5/25,5) | 13–16/21–25 (14,5/23,0) | 11–15/11–14 (13,0/12,5) |
| Локтевой сустав Elbow joint | 1 | 18/26 | 20/31 | 19/28 | 17/25 | 15/23 |

*Наличие патологического перелома (ПП) в послеоперационном периоде. **Отсутствие ПП в послеоперационном периоде.

***Наличие угрозы ПП в предоперационном периоде.

*Presence of pathological fracture (PF) in the postoperative period. **Absence of PF in the postoperative period. ***Presence of PF risk in the preoperative period.

Таблица 3. Оценка качества жизни после эндопротезирования костей и суставов верхней конечности по опроснику The Short Form-36 (SF-36), баллы (медиана) (психологический компонент/физический компонент)

Table 3. Quality of life evaluation after endoprosthesis of the bones and joints of the upper limb per the Short Form-36 (SF-36), score (median) (psychological component/physical component)

| Область эндопротезирования Endoprosthesis area | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months |
| Плечевой сустав Shoulder joint | 5* | 22–34/24–34 (27/27) | 18–25/24–30 (23/26) | 22–34/28–33 (25/31) | 24–34/26–34 (27/30) | 17–34/25–36 (23/31) |
| | 2** | 15–18/21–25 (16,5/23) | 14–16/22–24 (15/23) | 17–19/23–27 (18/25) | 18–19/23–26 (18,5/24,5) | 17–20/24–28 (13,5/31) |
| Диафиз плечевой кости Humeral bone diaphysis | 2*** | 22–29/31–33 (25,5/32) | 19–25/27–30 (22/28,5) | 24–29/29–32 (26,5/30,5) | 26–33/31–34 (29,5/32,5) | 28–35/33–36 (31,5/34,5) |
| Локтевой сустав Elbow joint | 1 | 25/34 | 15/24 | 18/26 | 24/30 | 29/35 |

*Наличие патологического перелома (ПП) в послеоперационном периоде. **Отсутствие ПП в послеоперационном периоде.

***Наличие угрозы ПП в предоперационном периоде.

*Presence of pathological fracture (PF) in the postoperative period. **Absence of PF in the postoperative period. ***Presence of PF risk in the preoperative period.

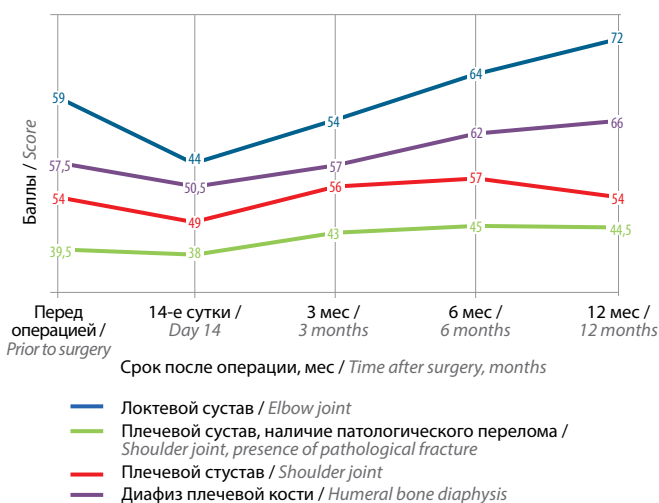


Рис. 2. Динамика качества жизни пациентов после онкологического эндопротезирования костей и суставов верхней конечности по опроснику The Short Form-36 (SF-36)

Fig. 2. Quality of life dynamics in patients after endoprosthesis of the bones and joints of the upper limb per the Short Form-36 (SF-36)

Эндопротезирование суставов костей таза. В группу вошли 10 пациентов. Локализация опухолевого процесса в зоне РII (в периацетабулярной зоне) (по классификации W.F. Enneking) наблюдалась у 2 пациентов, в зонах РII–III (в периацетабулярной зоне и переднем полукольце) – у 3, что потребовало выполнения резекции РII + III с реконструкцией вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами.

Объем резекции составил 615–1527 см³ (в среднем 968 см³). Пластический компонент включал укрытие узлов эндопротеза биосинтетическим чулком Trevira, пластику местными тканями, перемещенными лоскутами и восстановление мышечной архитектоники. При поражении зон РI–II–III (по классификации W.F. Enneking) (подвздошной, периацетабулярной зон и лонной, седалищной костей) 1 пациенту потребовалось выполнение резекции РI + II + III с транспозицией тазобедренного сустава в область крестцово-подвздошного сочленения и формированием неоартроза по С. Gebert. Объем резекции составил 1170 см³. Пластический компонент включал укрытие узлов эндопротеза биосинтетическим чулком Trevira с пластикой перемещенной пояснично-подвздошной мышцей, местными тканями и восстановлением мышечной архитектоники.

Активизация в пределах отделения проходила на 5–14-е сутки (в среднем на 10-е сутки). Квантовую терапию (на область послеоперационной раны) начинали с 1-х суток после хирургического вмешательства; всего проведено 10 сеансов. Активную и пассивную разработку нижних конечностей выполняли с 4–16-х суток (в среднем с 6-х суток). Срок наблюдения составил от 21 до 71 мес. Выбыл из-под наблюдения в срок 12 мес 1 пациент.

При операциях на костях таза в связи с большим объемом удаляемых тканей (615–1170 см³) даже при активной реабилитации не удастся получить оптимальных результатов в срок наблюдения 12 мес, при этом в срок наблюдения от 18 мес можно достичь предоперационных

Таблица 4. Оценка функционального статуса пациентов после операций на костях таза по шкале Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS), % (медиана)

Table 4. Evaluation of patient functional status after surgeries on the pelvic bones per the Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS), % (median)

| Тип резекции по W.F. Enneking Resection type per W.F. Enneking | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months | Через 18 мес After 18 months |
| PII + III | 5 | 53–80 (63) | 23–30 (29) | 33–47 (42) | 43–57 (52) | 47–73 (60) | 60–73 (67)* |
| PI + II + III | 1 | 50 | 33 | 43 | 53 | 57 | 63 |

*Здесь и в табл. 5, 6: без учета 1 пациента, выбывшего из-под наблюдения в срок 12 мес.

*Here and in Tables 5, 6: not including 1 patient who failed follow up at 12 months.

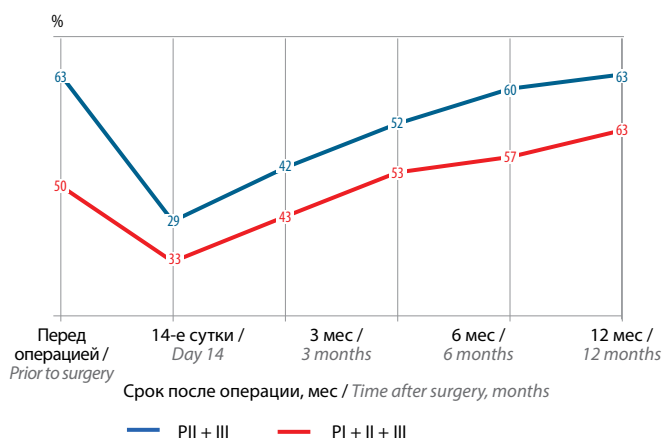


Рис. 3. Динамика функционального статуса пациентов после операций на костях таза по шкале Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS)

Рис. 3. Functional status dynamics in patients after surgeries on the pelvic bones per the Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS)

функциональных результатов, а в ряде случаев они оказываются даже значительно лучше (57–75 % по шкале MSTS), чем до хирургического вмешательства (табл. 4; рис. 3).

Согласно динамической оценке в этой группе пациентов отмечается длительное сохранение среднего уровня КФ в срок до 12 мес после операции, что связано с ее объемом и продолжительным сроком восстановления (табл. 5). Однако в дальнейшем отмечается тенденция к снижению КФ.

Согласно результатам оценки КЖ сохранение конечности положительно влияет на психофизиологический статус пациентов (табл. 6). Также при сопоставлении динамики функциональных результатов и КЖ отмечена взаимосвязь между ними (рис. 3, 4).

Эндопротезирование костей и суставов нижней конечности. Опухолевое поражение длинных костей и суставов нижних конечностей наблюдалось у 41 пациента.

Таблица 5. Оценка реабилитационного потенциала пациентов после операций на костях таза по «Шкале кинезиофобии Тампа», баллы (медиана) (психологический компонент/физический компонент)

Table 5. Evaluation of rehabilitation potential after surgeries on the pelvic bones per the Tampa Scale of Kinesiophobia, score (median) (psychological component/physical component)

| Тип резекции по W.F. Enneking Resection type per W.F. Enneking | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months | Через 18 мес After 18 months |
| PII + III | 5 | 12–22/19–36 (15/25) | 19–24/28–40 (22/37) | 17–23/26–38 (20/32) | 17–22/26–37 (19/31) | 16–21/22–36 (18/29)* | 13–19/19–31 (16/26)* |
| PI + II + III | 1 | 17/35 | 22/38 | 19/33 | 16/30 | 15/29 | 13/24 |

Таблица 6. Оценка качества жизни пациентов после операций на костях таза по опроснику *The Short Form-36 (SF-36)*, баллы (медиана) (психологический компонент/физический компонент)

Table 6. Quality of life evaluation after surgeries on the pelvic bones per the *Short Form-36 (SF-36)*, score (median) (psychological component/physical component)

| Тип резекции по W.F. Enneking Resection type per W.F. Enneking | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months | Через 18 мес After 18 months |
| РII + III | 5 | 22–36/24–39 (28/29) | 12–21/18–23 (15/19) | 15–25/20–32 (18/22) | 17–29/21–33 (23/25) | 18–33/21–36 (26/27) | 20–34/23–37 (28/29)* |
| PI + II + III | 1 | 24/33 | 16/19 | 19/24 | 23/27 | 25/32 | 25/33 |

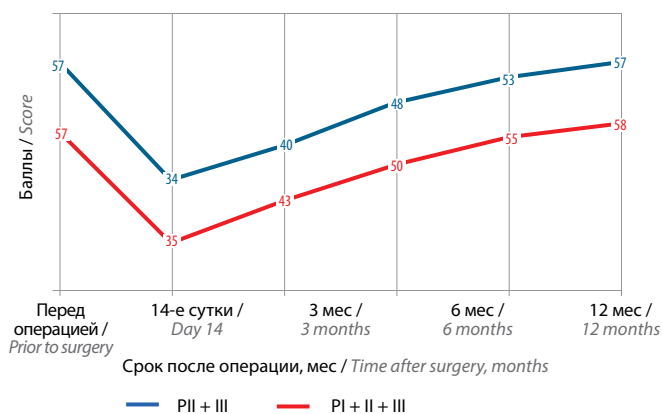


Рис. 4. Динамика качества жизни пациентов после операций на костях таза по опроснику *The Short Form-36 (SF-36)*

Fig. 4. Quality of life dynamics in patients after surgeries on the pelvic bones per *The Short Form-36 (SF-36)*

У 11 (27 %) больных рентгенологически определялся ПП, у 10 (24 %) – признаки УПП.

В группу эндопротезирования тазобедренного сустава вошли 19 пациентов с локализацией опухолевого процесса в проксимальном отделе бедренной кости. Всем больным выполнена проксимальная резекция бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава. Протяженность резекции составила от 8 до 22 см (в среднем 13 см), объем удаляемых тканей – от 59 до 395 см³. Пластический компонент включал укрытие эндопротеза биосинтетическим чулком Trevira с пластикой местными тканями и восстановлением мышечной архитектоники.

В группу эндопротезирования коленного сустава вошел 21 больной. При опухолевом поражении дистального отдела бедренной кости выполнялась дистальная резекция бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава ($n = 12$). Протяженность резекции составила от 10 до 32 см (в среднем 16 см), объем

удаляемых тканей – от 78 до 3783 см³. Пластический компонент включал пластику местными тканями и восстановление мышечной архитектоники. Проксимальная резекция большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава проведена 6 пациентам с локализацией опухолевого процесса в проксимальном отделе большеберцовой кости. Протяженность резекции составила от 11,5 до 19,0 см (в среднем 14 см), объем удаляемых тканей – от 224 до 588 см³. Пластический компонент включал пластику перемещенной икроножной мышцы. Трем больным выполнена экстраартикулярная резекция с эндопротезированием коленного сустава. Протяженность резекции составила от 8 до 22 см (в среднем 17 см), объем удаляемых тканей – от 593 до 785 см³. Пластический компонент включал пластику перемещенными мышцами.

В группу эндопротезирования голеностопного сустава вошел 1 пациент с опухолевым поражением дистального отдела большеберцовой кости. Ему потребовалась резекция дистального отдела большеберцовой кости с эндопротезированием голеностопного сустава. Протяженность резекции составила 20 см, объем удаляемых тканей – 251 см³. Пластический компонент включал пластику местными тканями с восстановлением мышечной архитектоники.

Активизацию в пределах отделения проводили на 2–8-е сутки (в среднем на 5-е сутки) после операции. Квантовую терапию на область послеоперационной раны проводили с 1-х суток после хирургического вмешательства; суммарно проведено 10 сеансов. Активную и пассивную разработку нижней конечности начинали с 3–7-х суток (в среднем с 5-х суток) после операции. Срок наблюдения составил от 12 до 77 мес. Выбыл из-под наблюдения в срок 12 мес – 1 пациент, 14–15 мес – 4, 18 мес – 1, 20–26 мес – 7, 33 мес – 1.

В группе эндопротезирования тазобедренных суставов без ПП у 10 (91 %) больных удалось достичь хороших и отличных функциональных результатов

Таблица 7. Оценка функционального статуса пациентов, которым проведено эндопротезирование костей и суставов нижней конечности, по шкале Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS), % (медиана)

Table 7. Evaluation of patient functional status after endoprosthesis of the bones and joints of the low limb per the Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS), % (median)

| Область эндопротезирования Endoprosthesis area | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months |
| Тазобедренный сустав Hip joint | 10* | 33–77 (60) | 30–43 (35) | 47–67 (55) | 54–77 (65) | 47–93 (75) |
| | 1** | 67 | 33 | 47 | 53 | 60 |
| | 8*** | 17–37 (28) | 33–37 (34) | 43–63 (49) | 55–67 (56) | 53–77 (62) |
| Коленный сустав Knee joint | 8* | 40–83 (65) | 30–43 (39) | 50–73 (65) | 57–80 (71) | 60–93 (80) |
| | 7** | 37–83 (59) | 30–43 (38) | 43–73 (60) | 57–80 (68) | 60–87 (76) |
| | 3 (1**)***** | 37–60 (47) | 30 | 43–50 (47) | 57 | 60–80 (72) |
| | 2*** | 17–30 (25) | 33–43 (36) | 47–57 (51) | 53–60 (55) | 53–70 (62) |
| Голеностопный сустав Ankle joint | 1** | 30 | 30 | 40 | 57 | 77 |

*Отсутствие патологического перелома (ПП) в послеоперационный период. **Наличие угрозы ПП в предоперационном периоде. ***Наличие ПП в предоперационном периоде. ****Пациенты, которым проведена экстраартикулярная резекция.

*Absence of pathological fracture (PF) in the postoperative period. **Presence of PF risk in the preoperative period. ***Presence of PF in the preoperative period. ****Patients who underwent extraarticular resection.

(63–93 % по шкале MSTS), что положительно повлияло на КЖ. У пациентов с ПП хороших функциональных результатов (60–77 % по шкале MSTS) удалось добиться только в 50 % ($n = 4$) наблюдений (табл. 7; рис. 5). Нарушение охранительного и двигательного режимов (резкие маховые движения, ротационные движения кнутри, наклоны на выпрямленной ноге, приседания на низкорасположенные предметы мебели), объем удаляемых тканей $>200 \text{ см}^3$, протяженность резекции $>14 \text{ см}$ способствовали возникновению осложнений ($n = 5$), не позволяли достичь даже хороших функциональных результатов в срок наблюдения 12 мес и более. В группе эндопротезирования коленного и голеностопного суставов у 21 (95 %) пациента удалось добиться хороших и отличных функциональных результатов в связи с отсутствием особого двигательного режима и рисков возникновения вывиха. Однако наличие остеопороза способствовало развитию перипротезного перелома и привело к необходимости выполнения ревизионной операции с реэндопротезированием, что, несомненно, повлияло на функциональные результаты.

При динамической оценке КФ в группе пациентов без ПП в раннем послеоперационном периоде отмечался средний уровень этого показателя, в срок от 3 мес он постепенно регрессировал, однако оставался на среднем уровне. В группе пациентов с ПП (преимущественно

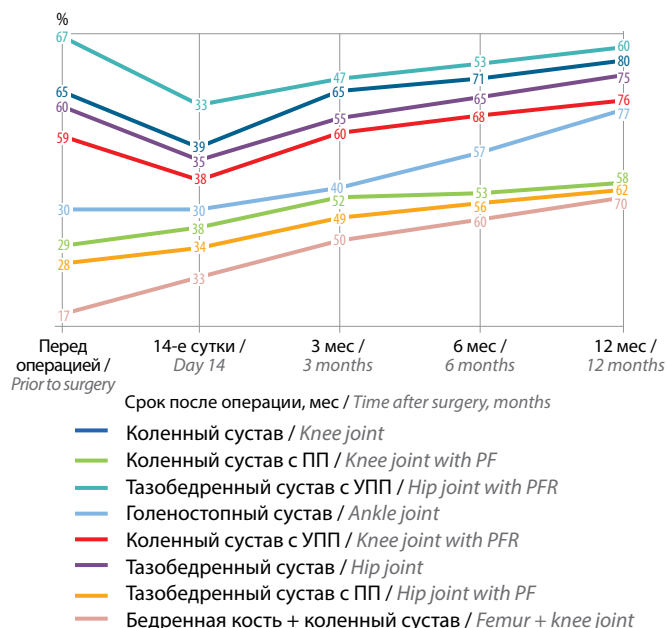


Рис. 5. Динамика функционального статуса пациентов, которым проведено эндопротезирование костей и суставов нижней конечности, по шкале Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS). ПП – патологический перелом; УПП – угроза патологического перелома

Fig. 5. Functional status dynamics in patients after endoprosthesis of the bones and joints of the lower limb per the Musculoskeletal Tumour Society score (MSTS). PF – pathological fracture; PFR – pathological fracture risk

Таблица 8. Оценка реабилитационного потенциала пациентов, которым проведено эндопротезирование костей и суставов нижней конечности, по «Шкале кинезиофобии Тампа», баллы (медиана) (психологический компонент/физический компонент)

Table 8. Evaluation of rehabilitation potential after endoprosthesis of the bones and joints of the lower limb per the Tampa Scale of Kinesiophobia, score (median) (psychological component/physical component)

| Область эндопротезирования Endoprosthesis area | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months |
| Тазобедренный сустав Hip joint | 10* | 10–22/14–33 (14/24) | 18–22/19–31 (19/26) | 15–21/17–29 (18/25) | 13–18/15–29 (16/24) | 10–17/16–30 (14/25) |
| | 1** | 13/21 | 18/28 | 16/27 | 14/24 | 15/22 |
| | 8*** | 17–23/32–39 (19/36) | 17–22/27–37 (18/33) | 15–22/19–32 (18/27) | 13–20/21–33 (16/27) | 13–21/20–35 (17/29) |
| Коленный сустав Knee joint | 8* | 6–16/11–27 (13/22) | 11–20/16–32 (16/27) | 8–17/13–21 (14/18) | 7–20/12–22 (15/17) | 7–19/12–24 (15/19) |
| | 7** | 9–19/13–28 (16/25) | 13–24/18–32 (18/26) | 14–22/17–27 (18/23) | 11–22/17–26 (17/23) | 9–19/16–26 (15/22) |
| | 3 (1**)**** | 15–22/19–29 (18/25) | 17–21/20–35 (19/28) | 13–20/19–29 (17/25) | 11–20/17–26 (15/22) | 11–19/17–24 (14/21) |
| | 3*** | 16–22/27–36 (19/33) | 19–23/25–39 (21/31) | 20–21/22–35 (21/28) | 14–19/21–29 (17/26) | 14–19/20–26 (7/23) |
| Голеностопный сустав Ankle joint | 1** | 18/26 | 20/34 | 19/28 | 16/23 | 15/22 |

*Отсутствие патологического перелома (ПП) в послеоперационный период. **Наличие угрозы ПП в предоперационном периоде. ***Наличие ПП в предоперационном периоде. ****Пациенты, которым проведена экстраартикулярная резекция.

*Absence of pathological fracture (PF) in the postoperative period. **Presence of PF risk in the preoperative period. ***Presence of PF in the preoperative period. ****Patients who underwent extraarticular resection.

проксимального и диафизарного отделов бедренной кости) КФ достигала высокого уровня. Психофизическое коррекционное воздействие позволило снизить уровень КФ (до средних показателей), а также привести этот показатель к предоперационным значениям в срок 3–6 мес в группе без ПП и в срок 12 мес в группе с ПП (табл. 8).

Выявлено, что пациенты с ПП уже на момент выписки имеют более высокие психологические и физические показатели КЖ, чем до операции (38–42 и 35–36,5 балла по опроснику SF-36 соответственно). В группах эндопротезирования коленного и голеностопного суставов в отдаленные сроки удалось достичь более высоких результатов (61–62 балла по опроснику SF-36) по сравнению с группой эндопротезирования тазобедренного сустава, что связано с необходимостью соблюдения двигательного режима, а также наличием рисков вывиха головки эндопротеза. Также в данных группах удалось достичь предоперационного уровня КЖ и более высокого уровня в срок от 6 мес (до операции – 52–59 баллов по опроснику SF-36, через 6 мес после нее – 56–57 баллов), в то время как при эндопротезировании тазобедренного сустава данные результаты стало возможным получить только в срок от 12 мес (до операции – 36–54 балла по опроснику SF-36, через 12 мес после нее – 49–57 баллов) (рис. 6; табл. 9).

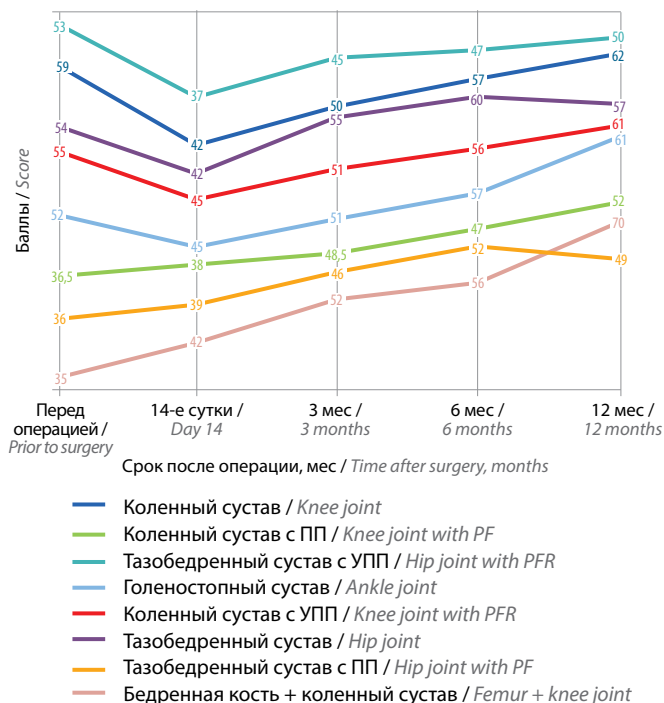


Рис. 6. Динамика качества жизни пациентов, которым проведено эндопротезирование костей и суставов нижней конечности, по опроснику Short Form-36 (SF-36). ПП – патологический перелом; УПП – угроза патологического перелома

Fig. 6. Quality of life dynamics in patients after endoprosthesis of the bones and joints of the lower limb per the Short Form-36 (SF-36). PF – pathological fracture; PFR – pathological fracture risk

Таблица 9. Оценка качества жизни пациентов, которым проведено эндопротезирование костей и суставов нижней конечности, по опроснику The Short Form-36 (SF-36), баллы (медиана) (психологический компонент/физический компонент)

Table 9. Quality of life evaluation after endoprosthesis of the bones and joints of the lower limb per the Short Form-36 (SF-36), score (median) (psychological component/physical component)

| Область эндопротезирования Endoprosthesis area | Число пациентов Number of patients | Перед операцией Prior to surgery | После операции After surgery | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | На 14-е сутки On day 14 | Через 3 мес After 3 months | Через 6 мес After 6 months | Через 12 мес After 12 months |
| Тазобедренный сустав Hip joint | 10* | 19–33/21–38 (25/29) | 15–21/19–28 (18/24) | 19–29/25–36 (23/32) | 20–33/22–39 (25/35) | 19–36/20–41 (24/33) |
| | 1** | 23/30 | 15/22 | 18/27 | 19/28 | 22/28 |
| | 8*** | 12–18/17–26 (15/21) | 13–20/18–27 (16/23) | 15–26/20–29 (21/25) | 15–27/23–34 (24/28) | 16–30/23–35 (22/27) |
| Коленный сустав Knee joint | 8* | 22–33/25–40 (27/32) | 15–22/18–31 (18/24) | 20–28/22–33 (23/27) | 22–31/24–37 (26/31) | 26–36/24–39 (30/32) |
| | 7** | 22–29/26–36 (25/30) | 16–25/19–30 (20/25) | 21–29/21–32 (24/27) | 23–33/24–34 (27/29) | 25–35/27–36 (30/31) |
| | 3 (1**)**** | 22–31/25–37 (26/31) | 14–18/18–23 (17/21) | 19–26/24–33 (22/28) | 22–33/26–34 (26/32) | 25–36/26–39 (29/34) |
| | 3*** | 13–17/20–23 (14/22) | 14–18/19–25 (16/23) | 22–24/23–28 (23/27) | 21–24/22–27 (23/27) | 23–27/24–30 (26/28) |
| Голеностопный сустав Ankle joint | 1** | 24/28 | 19/26 | 23/28 | 26/31 | 29/32 |

*Отсутствие патологического перелома (ПП) в послеоперационный период. **Наличие угрозы ПП в предоперационном периоде. ***Наличие ПП в предоперационном периоде. ****Пациенты, которым проведена экстраартикулярная резекция.

*Absence of pathological fracture (PF) in the postoperative period. **Presence of PF risk in the preoperative period. ***Presence of PF in the preoperative period. ****Patients who underwent extraarticular resection.

Осложнения. Вывих головки сустава в послеоперационном периоде при эндопротезировании плечевого сустава возник у 2 пациентов (у одного – в срок 4 мес, у другого – в срок 6 мес) в результате нарушения режимов реабилитации, по поводу чего проводились попытки закрытого вправления. В связи с отсутствием эффекта от закрытого вправления больным предложена ревизионная операция с целью устранения вывиха. Такое хирургическое вмешательство проведено 1 пациенту, однако значимых функциональных результатов оно достичь не позволило (50 % по шкале MSTS), что негативно сказалось на КЖ (по сравнению с КЖ пациентов без наличия осложнений в послеоперационном периоде). При эндопротезировании тазобедренного сустава также отмечены 5 случаев вывиха головки эндопротеза в раннем и позднем послеоперационных периодах: в срок до 1 мес – у 2 пациентов, до 2 мес – у 1, до 6 мес – у 1, до 8 мес – у 1. Из них у 4 больных вывих обусловлен нарушением двигательного режима. Успешное закрытое вправление выполнено 4 пациентам, однако из-за повторного нарушения двигательного режима наблюдались повторные случаи вывиха головки эндопротеза, устраненные также закрытым способом. Ревизионная операция потребовалась 1 больному.

Наличие привычного вывиха сказывается на функциональных результатах (47–67 % по шкале MSTS),

а также на КЖ пациентов в связи с необходимостью постоянного соблюдения двигательного режима, высокими рисками повторных вывихов, а также умеренным и высоким уровнями КФ (>31 балла). По поводу асептической нестабильности и перипротезного перелома проведены 4 реэндопротезирования, причем 2 из них одному и тому же пациенту из-за наличия остеопороза. Инфицирование ложа эндопротеза потребовало применения консервативной терапии, а также вакуумной аспирационной системы у 4 больных. Одному пациенту через 18 мес выполнено межподвздошно-брюшное вычленение. Из-за рецидива опухолевого процесса проведены 4 калечащих операции через 12 (экзартикуляция), 21 и 23 (межподвздошно-брюшное вычленение) и 33 мес (ампутация на уровне верхней средней трети бедра).

Из 57 (100 %) пациентов перед проведением онкоортопедического лечения работали 37 (65 %). Из них после операции к работе вернулись 26 (46 %) больных, включая 2 пациентов, которые трудоустроились после хирургического вмешательства, а также 6 пациентов, сменивших характер деятельности. Не вышли на работу в связи с ухудшением функционального статуса и/или достижения пенсионного возраста и других причин 13 (30 %) больных (табл. 10).

Ниже представлен клинический случай гиперреабилитации.

Таблица 10. Социальный статус пациентов после онкологического эндопротезирования, n**Table 10.** Patient social status after oncological endoprosthesis, n

| Вид операции Surgery type | До операции Prior to surgery | | После операции After surgery | | |
|---|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------|--|
| | Незанятые Unemployed | Занятые Employed | Незанятые Unemployed | Занятые Employed | Сменили характер работы Change in job type |
| Эндопротезирование костей и суставов верхних конечностей Endoprosthesis of the bones and joints of the upper limbs | 4 | 6 | 5* | 2 | 0 |
| Эндопротезирование костей и суставов нижних конечностей Endoprosthesis of the bones and joints of the lower limbs | 15 | 26 | 15* | 8 | 3 |
| Эндопротезирование суставов тазового кольца Endoprosthesis of the joints of the pelvic ring | 1 | 5 | 0 | 3 | 3 |
| <i>Всего</i> <i>Total</i> | 20 (35) | 37 | 26* | 13 | 6 |

*С учетом пациентов, которые до лечения не работали.

*Including patients who did not work prior to treatment.

Клинический случай

Пациент П., 54 лет, диагноз: хондросаркома правой подвздошной кости, T2N0M0, G2, стадия ПВ. Выполнена резекция костей таза и бедренной кости справа с реконструкцией вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезом (28.06.2016) (рис. 7).

Находился под динамическим контролем, через 12 мес после операции функциональный статус составил 53 % по шкале MSTS. Однако больной в послеоперационном периоде нарушал охранительный режим, режимы реабилитации (избыточная нагрузка в виде приседаний с высокой амплитудой, скручивающих движений, поднятие штанги, выполнение упражнений на пресс с поднятием ног, отжимания).

Через 29 мес с болевым синдромом в надлобковой области госпитализирован в Центр. При обследовании выявлена дислокация вертлужного компонента эндопротеза (рис. 8). 23.11.2018 выполнено лапароскопическое удаление мигрировавшего вертлужного компонента эндопротеза.

В ходе контрольного обследования после удаления мигрировавшего компонента эндопротеза наблюдалась перестройка подвздошной кости с формированием неоартроза (рис. 9), позволившего пациенту сохранить адекватный функциональный статус. Функциональные результаты на момент операции составили 50 % по шкале MSTS, через 64 мес – 53 %.

Таким образом, физическое и психоэмоциональное восстановление пациента после онкологического

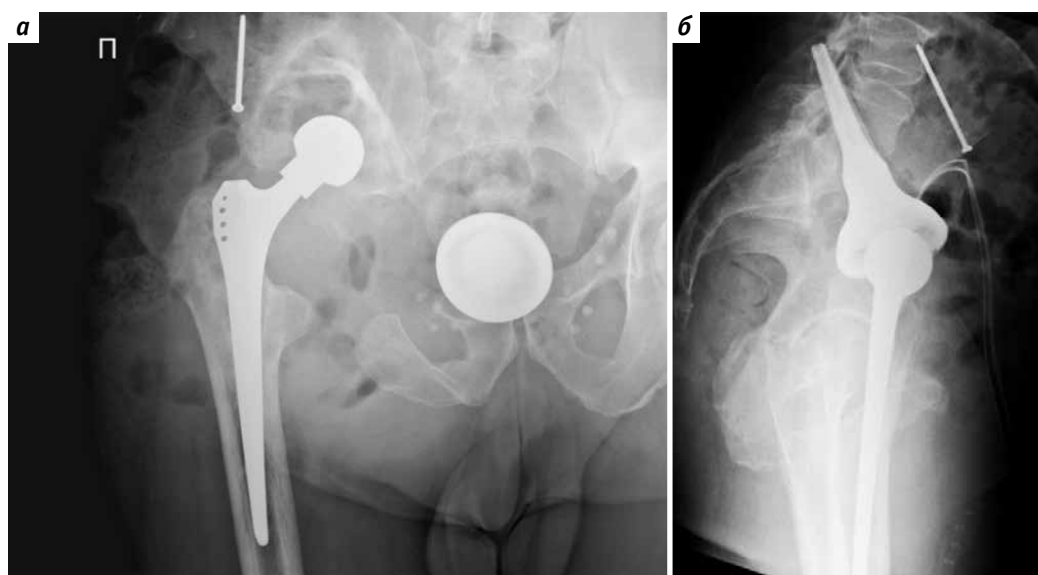


Рис. 7. Рентгенограмма зоны операции: а – прямая проекция; б – боковая проекция

Fig. 7. X-ray of the operation zone: a – frontal projection; б – lateral projection

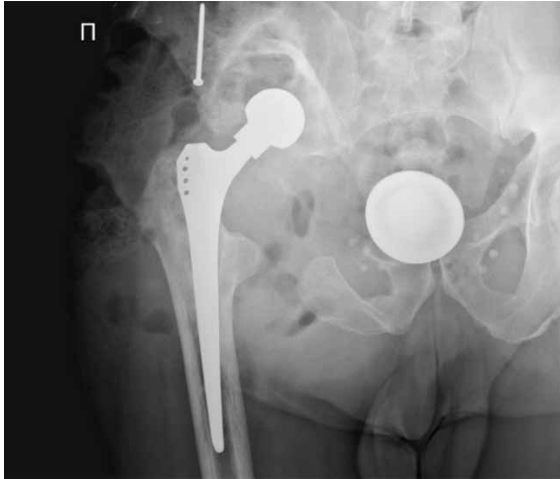


Рис. 8. Рентгенограмма зоны операции. Дислокации вертлужного компонента

Fig. 8. X-ray of the operation zone. Dislocations of the acetabular component

эндопротезирования – это длительный процесс, требующий комплексного подхода. Комплексная адекватная реабилитация позволяет достичь оптимальных функциональных результатов, что, в свою очередь, положительно влияет как на физическую, так и на психологическую составляющую КЖ.

Согласно данным, представленным в табл. 1, 4, 7 и на рис. 1, 3, 5, адекватные реабилитационные меро-

приятия позволяют 72 % пациентам после онкоортопедического вмешательства получить хорошие и отличные функциональные результаты по шкале MSTS (60–97 %) при условии соблюдения охранительного режима. Это положительно влияет на психофизические составляющие КЖ (50–75 баллов по опроснику SF-36) (см. табл. 3, 6, 9; рис. 2, 4, 6). В свою очередь, функциональный статус пациента (функционирование верхних конечностей до операции 30 % по шкале MSTS, через 12 мес – 40–43 %, нижних конечностей – 17–33 и 47–57 % соответственно) зависит от соблюдения охранительного режима в послеоперационном периоде и объема удаляемых тканей (>150 см³ и протяженности резекции >7 см для верхних конечностей; >300 см³ и >14 см – для нижних конечностей), а также от наличия ПП. Нарушение условий охранительного режима, сроков и объема реабилитационных мероприятий, приводящее к возникновению осложнений после операции, а также высокий уровень КФ (>31 балла по «Шкале кинезиофобии Тампа») негативно влияют на функциональные результаты (функционирование верхних конечностей 40–43 % по шкале MSTS; нижних конечностей – 47–57 %), психофизический статус больного (39–50 баллов по опроснику SF-36) и на мотивированность пациентов к выполнению реабилитационной программы в долгосрочной перспективе (см. табл. 2, 5, 8). Адекватно проведенная реабилитация позволяет 46 % больных оставаться социально активными, продолжать работать.



Рис. 9. Рентгенографическая (а) и компьютерно-томографическая (б – прямая проекция; в – боковая проекция) картины сформированного неоартроза через 29 мес после операции

Fig. 9. Radiological (a) and computed tomography (б – frontal projection; в – lateral projection) imaging of the formed neoarthrosis 29 months after surgery

Заключение

Объем удаляемых тканей, протяженность резекции кости, наличие ПП, а также осложнений в позднем послеоперационном периоде влияют как на функциональные результаты, так и на субъективное восприятие состояния собственного здоровья по опроснику SF-36, которое в послеоперационном периоде в большинстве наблюдений находится на более высоком

уровне, чем до онкоортопедического лечения. «Шкала кинезиофобии Тампа» позволяет оценить мотивированность пациента к выполнению реабилитационной программы и оказать должную психологическую поддержку, что снижает КФ, остающуюся на низком и среднем уровнях после эндопротезирования даже в отдаленные сроки после вмешательства. Однако совсем убрать КФ не удастся.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабуха О.С. Качество жизни как основа программ реабилитации онкологических больных. *Международный медицинский журнал* 2010;4:11–13.
Balabukha O.S. Quality of life as the basis of rehabilitation programs for cancer patients. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal = International Medical Journal* 2010;4:11–13. (In Russ.).
2. Грушина Т.И., Тепляков В.В. Физиотерапия при ранней реабилитации больных с костными саркомами после эндопротезирования крупных костей и суставов. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2018;17(4):192–8.
DOI: 10.18821/1681-3456-2018-17-4-192-198
Grushina T.I., Teplyakov V.V. Physiotherapy in early rehabilitation of patients with bone sarcomas after endoprosthetics of large bones and joints. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya = Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation* 2018;17(4):192–8. (In Russ.).
DOI: 10.18821/1681-3456-2018-17-4-192-198
3. Черкасова Е.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Медико-социологическое обоснование реабилитации онкологических больных. *Социологические науки* 2013;2:10–15.
Cherkasova E.A., Krom I.L., Novichkova I.Yu. Medical and sociological justification of rehabilitation of cancer patients. *Sociologicheskie nauki = Social Sciences* 2013;2:10–15. (In Russ.).
4. Котельникова А.В., Кукшина А.А. Апробация методики измерения кинезиофобии у больных с нарушением двигательных функций. *Экспериментальная психология* 2018;11(2):50–62.
Kotelnikova A.V., Kukshina A.A. Approbation of the method of measuring kinesiophobia in patients with impaired motor functions. *Ekspperimental'naya psihologiya = Experimental Psychology* 2018;11(2):50–62. (In Russ.).
5. Ненарокомов А.Ю., Сперанский Д.Л., Аревшатов Э.В., Мудрый А.Ю. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии. *Фундаментальные исследования* 2012;2–2:421–5.
Nenarokomov A.Yu., Speransky D.L., Arevshatov E.V., Mudry A.Yu. Fundamental'nye issledovaniya = Modern concept of quality of life research in oncology. *Fundamental Research* 2012;2–2:421–5. (In Russ.).
6. Худошин Н.А., Абаева О.П., Романов С.В. Динамика качества жизни пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021;17(4):760–4.
Khudoshin N.A., Abaeva O.P., Romanov S.V. Dynamics of quality of life of patients after total hip replacement. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal = Saratov Journal of Medical Science* 2021;17(4):760–4. (In Russ.).
7. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология* 2008;1:36–48.
Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I. et al. Population indicators of quality of life according to the SF-36 questionnaire (results of the multicenter study of quality of life “Mirage”). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2008;1:36–48. (In Russ.).
8. Степанова А.М. Практические рекомендации по реабилитации онкоортопедических больных: обзор литературы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация* 2019;3:73–8. DOI: 10.36425/2658-6843-2019-3-73-78
Stepanova A.M. Practical recommendations for the rehabilitation of oncoorthopedic patients: literature review. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya medicina, medicinskaya reabilitaciya = Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation* 2019;3:73–8. (In Russ.).
DOI: 10.36425/2658-6843-2019-3-73-78
9. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. *Manual and Interpretation Guide*, Lincoln, RI. Quality Metric Incorporated, 2000.
10. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C. et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;286:241–6.
11. Котельникова А.В., Кукшина А.А., Погонченкова И.В. и др. Практическое применение методики «Шкала Тампа» в процессе медицинской реабилитации больных с нарушением двигательных функций: Методические рекомендации. М., 2018. 21 с. Доступно по: <https://niioz.ru/upload/iblock/df2/df29ff5b3f68d1de5ee7baa37fedbc77.pdf>.
Kotelnikova A.V., Kukshina A.A., Pogonchenkova I.V. et al. Practical application of the “Tampa Scale” technique in the process of medical rehabilitation of patients with impaired motor functions: Methodological recommendations. Moscow, 2018. 21 p. (In Russ.). Available at: <https://niioz.ru/upload/iblock/df2/df29ff5b3f68d1de5ee7baa37fedbc77.pdf>.

Вклад авторов

А.П. Ухваркин: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
А.В. Лазукин, А.А. Шапошников: проведение операций, сбор и обработка материала, редактирование статьи;
С.В. Добросоцкий: сбор и обработка материала, редактирование статьи;
Н.В. Степанова: сбор и обработка материала;
В.А. Солодкий: разработка концепции исследования;
В.В. Тепляков: проведение операций, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи.

Authors' contribution

A.P. Ukhvarkin: collection and processing of the material, article writing;
A.V. Lazukin, A.A. Shaposhnikov: surgeries, collection and processing of material, article editing;
S.V. Dobrosotsky: collection and processing of material, article editing;
N.V. Stepanova: collection and processing of material;
V.A. Solodky: development of the research concept;
V.V. Teplyakov: surgeries, developing the concept and design of the study, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Ухваркин / A.P. Ukhvarkin: <https://orcid.org/0000-0001-7659-2557>
А.В. Лазукин / A.V. Lazukin: <https://orcid.org/0000-0002-0430-0719>
А.А. Шапошников / A.A. Shaposhnikov: <https://orcid.org/0000-0001-7441-1150>
С.В. Добросоцкий / S.V. Dobrosotsky: <https://orcid.org/0000-0001-8778-3340>
Н.В. Степанова / N.V. Stepanova: <https://orcid.org/0000-0002-0739-9005>
В.А. Солодкий / V.A. Solodky: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>
В.В. Тепляков / V.V. Teplyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8063-8797>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики и прав пациентов

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 27.06.2022. **Принята к публикации:** 25.07.2022.

Article submitted: 27.06.2022. **Accepted for publication:** 25.07.2022.

Современные подходы к лечению онкологической боли: интервенционное лечение

А.В. Яриков¹⁻³, С.Ф. Кузнецов⁴, А.П. Фраерман³, О.А. Перльмуттер³, Р.М. Кабардаев⁴, А.С. Мухин⁵, В.В. Хиновкер⁶⁻⁸, И.В. Гунькин⁹

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижне-Волжская наб., 2;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23/3;

³ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39»; Россия, 603028 Нижний Новгород, Московское шоссе, 144;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ФГБОУ «Приволжский исследовательский медицинский университет»; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

⁶ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26, корп. 2;

⁷ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 662971, Красноярский край, Железногорск, ул. Кирова, 5;

⁸ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

⁹ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница»; Россия, Республика Мордовия, 430013 Саранск, ул. Победы, 14/5, корп. 1

Контакты: Станислав Федорович Кузнецов kuzstas@gmail.com

В статье представлен обзор литературы по теме интервенционного лечения боли в онкологической практике. Описаны эпидемиология, классификация и механизм онкологической боли. Рассмотрены аспекты применения интервенционных методов лечения болевого синдрома, включающих в себя нейролиз и блокаду. Описаны техника выполнения минимально инвазивных вмешательств, показания и противопоказания к их выполнению, а также связанные с ними осложнения.

Ключевые слова: онкологическая боль, рефрактерная боль, нейропатическая боль, персистирующая боль, нейролиз чревного ствола, импульсная радиочастотная абляция, симпатическая блокада, паллиативная помощь, интервенционное лечение

Для цитирования: Яриков А.В., Кузнецов С.Ф., Фраерман А.П. и др. Современные подходы к лечению онкологической боли: интервенционное лечение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(3):57–69. DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-57-69

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PAIN: INTERVENTIONAL TREATMENT

A.V. Yarikov¹⁻³, S.F. Kuznetsov⁴, A.P. Fraerman³, O.A. Perlmutter³, R.M. Kabardaev⁴, A.S. Mukhin⁵, V.V. Khinovker⁶⁻⁸, I.V. Gunkin⁹

¹Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 2 Nizhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod 603001, Russia;

²N.I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University; 23/3 Gagarina Prospekt, Nizhny Novgorod 603022, Russia;

³City Clinical Hospital No. 39; 144 Moskovskoe Shosse, Nizhny Novgorod 603028, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁵Volga Research Medical University; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603000, Russia;

⁶Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 2, 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

⁷Clinical Hospital No. 51, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 5 Kirova St., Zheleznogorsk, Krasnoyarsk Territory 662971, Russia;

⁸V.F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁹Mordovian Republican Central Clinical Hospital; Bld. 1, 14/5 Victory St., Saransk, Republic of Mordovia 43001, Russia

Contacts: Stanislav Fedorovich Kuznetsov kuzstas@gmail.com

The article presents a review of the literature on the topic of interventional treatment of pain in oncological practice. The epidemiology, classification and mechanism of oncological pain are presented. Aspects of the use of interventional methods of pain syndrome treatment, including neurolysis and blockade, are considered. The technique, indications, contraindications, complications are described for each minimally invasive intervention.

Keywords: oncological pain, refractory pain, neuropathic pain, persistent pain, neurolysis of the abdominal trunk, pulsed radiofrequency ablation, sympathetic blockade, palliative care, interventional treatment

For citation: Yarikov A.V., Kuznetsov S.F., Fraerman A.P. et al. Modern approaches in the treatment of oncological pain: interventional treatment. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(3):57–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-57-69

Введение

Во всем мире наблюдается устойчивая тенденция к росту злокачественных новообразований (ЗНО) [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность болевых синдромом (БС), связанных с онкологическими заболеваниями, составляет 35–96 % [4–6]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что эффективность наркотических анальгетиков, которым отводится главная роль при

проведении паллиативной терапии БС данному контингенту пациентов, отмечается в 35–80 % случаев [7–9].

Международная ассоциация по изучению боли (МАИБ) создала специальную группу, которая в тесном сотрудничестве с представителями ВОЗ разработала новую классификацию хронических болевых синдромов (ХБС) [10, 11] (табл. 1). Данная классификация структурирует этиологию и патогенез ХБС при ЗНО, что позволяет определить дальнейшую тактику лечения [12].

Таблица 1. Классификация хронических болевых синдромов, связанных со злокачественными новообразованиями

Table 1. Classification of chronic pain syndromes associated with malignant neoplasms

| Вид ХБС CPS type | Патогенез Pathogenesis |
|---|---|
| ХБС, обусловленный ЗНО <i>MN-related CPS</i> | |
| Хроническая висцеральная боль Chronic visceral pain | Вызвана первичной опухолью или метастазами, разрушающими и/или деформирующими висцеральные органы в грудной, брюшной или тазовой полостях Caused by the primary tumor or metastases destroying and/or deforming visceral organs in the thoracic, abdominal, or pelvic cavities |
| Хроническая костная боль Chronic skeletal pain | Вызвана первичной опухолью или метастазами, разрушающими и деформирующими костный скелет Caused by the primary tumor or metastases destroying and deforming the skeleton |
| Хроническая нейропатическая боль Chronic neuropathic pain | Возникает при опухолях или метастазах в грудной клетке, повреждающих плечевое сплетение, а также при ЗНО в брюшной полости или тазу, повреждающих пояснично-крестцовое сплетение Develops due to tumors or metastases in the thoracic cage damaging the brachial plexus, as well as due to MN in the abdominal cavity or pelvis damaging the lumbosacral plexus |
| Другой ХБС Other CPS | Возникает в мягких тканях при прорастании в них опухоли или в коже при Т-клеточной лимфоме Develops in the soft tissues due to tumor invasion or in the skin in case of T-cell lymphoma |
| ХБС, обусловленный лечением ЗНО <i>CPS caused by MN treatment</i> | |
| ХБС, связанный с лекарственным лечением ЗНО CPS related to MN drug treatment | Возникает при приеме кортикостероидов ходе терапии остеонекроза головки бедренной кости. Характерна хроническая артралгия, представляющая собой симметричные БС в суставах, чаще всего затрагивающие запястья, руки и колени. Отмечается у 45 % женщин, получающих гормональное лечение рака молочной железы Develops due to osteonecrosis, use of corticosteroids causing CPS, femoral head necrosis. It is characterized by chronic arthralgia presented as symmetrical PS in the joints and usually affects wrists, arms, and knees. It is observed in 45 % of women receiving hormonal treatment for breast cancer |

Окончание табл. 1
End of table 1

| Вид ХБС CPS type | Патогенез Pathogenesis |
|--|--|
| Хроническая полинейропатия, обусловленная ХТ Chronic polyneuropathy caused by CT | <p>Выявляется у 60 % пациентов через 3 мес после начала ХТ и лечения ингибиторами протеинкиназы и у 30 % пациентов через 6 мес после начала терапии. Существовавшая ранее нейропатия является фактором риска развития индуцированной ХТ нейропатии, которая проявляется ХБС колющего или жгучего характера в верхних и нижних конечностях по типу «перчаток и чулок», поражая предплечья и голени, иногда затрагивает и лицо</p> <p>Develops in 60 % of patients 3 months after the start of CT and protein kinase inhibitor treatment and in 30 % of patients after 6 months after the start of therapy. Previous neuropathy is a risk factor for CT-induced neuropathy presenting as CPS of stabbing or burning type in the upper and lower extremities according to the “gloves and stockings” type sometimes affecting forearms and calves, sometimes the face</p> |
| ХБС, обусловленный ЛТ CPS caused by RT | <p>Болевой синдром может появиться в течение нескольких месяцев после окончания ЛТ или спустя несколько лет. В числе факторов риска высокая суммарная доза и большая курсовая доза ЛТ, комбинация ЛТ с оперативным лечением или ХТ. Хотя в целом число случаев возникновения данного вида ХБС снижается, около 2 % пациентов, выживших после лечения рака молочной железы, и до 15 %, выживших после лечения ЗНО головы и шеи, могут испытывать этот вид хронической боли</p> <p>Pain syndrome can develop several months after or even several years the end of RT. Risk factors include high cumulative dose and high course dose, combination of RT with surgical treatment or CT. Though the number of cases decreases, about 2 % of patients surviving after breast cancer treatment and up to 15 % of patients surviving after treatment of MN of the head and neck can experience this type of CPS</p> |
| Хроническая нейропатия, обусловленная ЛТ Chronic neuropathy caused by RT | <p>Вызвана локальным повреждением нервной системы в области ЛТ, проводимой для лечения первичной опухоли или метастазов. Вероятно, она вызывается либо сдавлением нервов вследствие фиброза тканей, либо прямым повреждением нервов и кровеносных сосудов, а также ишемией микрососудистого русла. Хроническая нейропатия возникает через несколько лет после ЛТ и часто является прогрессирующей и необратимой. Наиболее известная форма нейропатии, обусловленной ЛТ, — нейропатия плечевого сплетения, которая может развиться после ЛТ при ЗНО молочной железы или верхушки легкого</p> <p>Caused by local damage of the nervous system in the area of RT of the primary tumor or metastases. Supposedly, it is caused by compression of the nerves due to tissue fibrosis or direct damage of the nerves and blood vessels, as well as ischemia of the microvasculature. Chronic neuropathy develops several years after RT and frequently is progressive and irreversible. The most common type of neuropathy caused by RT is neuropathy of the brachial plexus which can develop after RT for treatment of MN of the breast or pulmonary apex</p> |
| ХБС, обусловленный хирургическим лечением ЗНО CPS caused by MN surgical treatment | <p>Возникает после лечения рака молочной железы (постмастэктомический БС) или рака легкого (постторакастомический БС), но может появиться и после любой операции при ЗНО. Через 9 мес после мастэктомии 63 % женщин отмечали постоянный умеренный БС, а 25 % — постоянный тяжелый БС. Через 3 года после торакастомии по поводу ЗНО легкого у 33 % пациентов наблюдалось наличие БС, причем в 11 % случаев — умеренный БС, в 18 % — тяжелый. В этих ситуациях, вероятно всего, преобладал нейропатический механизм послеоперационного БС</p> <p>Develops after breast cancer treatment (post-mastectomy PS) or lung cancer treatment (post-thoracotomy PS) but can develop after any surgery for MN. Nine months after mastectomy, 63 % of women reported constant mild PS, 25 % constant severe PS. Three years after thoracotomy for treatment of lung cancer, 33 % of patients reported PS, and in 11 % of cases PS was mild, while in 18 % of cases PS was severe. Supposedly, in these situations, neuropathic mechanism of postoperative PS is the main one</p> |
| Другой ХБС, обусловленный лечением ЗНО Other CPS caused by MN treatment | <p>Обусловлен лечением ЗНО, не связан с ЛТ, ХТ или операцией, но его этиология известна (возникает после введения пищевода или ректального стента)</p> <p>Related to MN treatment, is not associated with RT, CT or surgery, but its etiology is known (develops after installation of an esophageal or rectal stent)</p> |

Примечание. БС — болевой синдром; ХБС — хронический болевой синдром; ЗНО — злокачественные новообразования; ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия.

Note. PS — pain syndrome; CPS — chronic pain syndrome; MN — malignant neoplasms; CT — chemotherapy; RT — radiotherapy.

Главной задачей паллиативной помощи при ЗНО является борьба с ХБС, который служит основным фактором, снижающим качество жизни больных [13–15]. Учитывая вышесказанное, в настоящее время все больше клиницистов придают важное значение интервенционным методам обезболивания, которые обеспечивают адекватное купирование БС на длительный период времени, что обеспечивает высокое качество жизни пациентов с ЗНО в терминальных стадиях заболевания [7, 16, 17].

Интервенционные методы лечения – область медицины, связанная с диагностикой и лечением ХБС через минимально инвазивные вмешательства [18–20], которые включают нейролиз и блокаду.

Нейролиз – стойкое выключение ноцицепции посредством деструкции нервных структур (хирургическим, химическим или термальным методами) [21]. Блокада – временное прерывание болевой передачи, для достижения которого используют местный анестетик и глюкокортикостероид [4]. Нейролиз вегетативных нервных сплетений показан пациентам с висцеральным БС при ЗНО органов брюшной полости и малого таза. При выполнении нейролиза довольно трудно прогнозировать объем зоны разрушения. Кроме того, распространение нейролитической субстанции за пределы патологически измененной области может привести к возникновению нежелательных явлений. Введение нейролитических смесей не всегда эффективно, а также в ряде случаев вызывает невриты или повреждения интактных нервов [23].

Интервенционное лечение

Блокада/нейролиз звездчатого ганглия. Звездчатый ганглий образован вариабельным слиянием 1-го (иногда также 1, 3 и 4-го) грудного и нижнего (иногда и среднего) шейного ганглия [24]. Ганглий обычно располагается вдоль латеральной границы C_7 и T_1 , в ряде случаев доходит до нижнего края C_6 или распространяется ниже T_4 . Основная его масса лежит кзади от сонных и позвоночных артерий и кзади и медиальнее купола легкого. Из-за близости нескольких структур высокого риска блокада обычно выполняется на уровне поперечных отростков C_6 или C_7 , чтобы обеспечить достаточное распространение в каудальном направлении. Схема блокады представлена на рис. 1. Ее проведение показано пациентам с ЗНО при наличии у них боли, иррадиирующей в верхнюю конечность [25]. Эффективность такой блокады значительно повышается при комбинации с торакальной симпатической блокадой.

В настоящее время нейролиз звездчатого узла выполняют с помощью радиочастотной абляции (РЧА). Пациент находится в положении лежа на спине (между его лопатками кладут небольшой валик или подушку, чтобы улучшить разгибание шеи). Больного необходимо попросить открыть рот, чтобы мышцы шеи расслабились. После этого проводится пальпация перстневидного хряща (выявляется его месторасположение) для оценки уровня расположения поперечного отростка C_6 , затем определяется пульсация сонной артерии. Далее сонную артерию смещают в латеральном направлении и с помощью иглы длиной 5 см с коротким

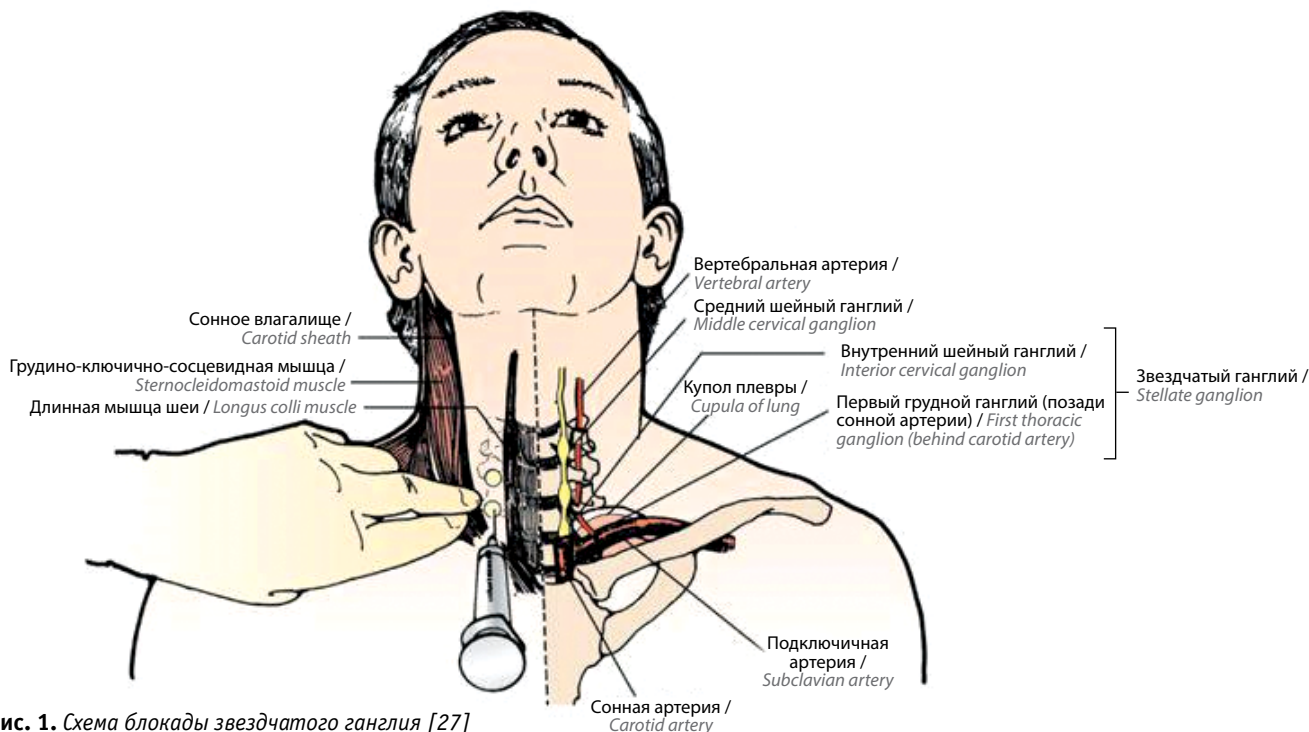


Рис. 1. Схема блокады звездчатого ганглия [27]

Fig. 1. Diagram of stellate ganglion block [27]

срезом вводят препарат между *m. sternocleidomastoideus* и трахеей. Игла проводится до кости (бугорка позвонка C_6). Затем иглу оттягивают назад на 3–5 мм для предотвращения введения лекарственного средства в длинную мышцу шеи. После этого вводится пробная (тестовая) доза 0,5–1,0 мл, чтобы исключить возможность внутрисосудистой инъекции, поскольку введение даже 0,5 мл местного анестетика может спровоцировать развитие судорог и потерю сознания. После пробной дозы вводят 8–12 мл местного анестетика или выполняют РЧА [26].

Основными осложнениями этой процедуры являются пневмоторакс, миграция раствора в позвоночный канал, охриплость, ощущение инородного тела в горле, связанное с блокадой возвратного гортанного нерва, затруднение дыхания, обусловленное блокадой диафрагмального нерва, и синдром Горнера. Противопоказаниями к РЧА служат предшествующая контралатеральная пневмонэктомия, сопровождающаяся повышенным риском развития пневмоторакса, и недавно перенесенный инфаркт миокарда.

Симпатический нейролиз/блокада Th_2 – Th_3 . Процедуру выполняют в положении больного лежа на животе под рентгенологическим контролем. Нейролиз проводят или химически (2–3 мл фенола или этилового спирта), или с помощью РЧА [28]. Основным осложнением этого метода является пневмоторакс [29]. Противопоказаниями служат дыхательная недостаточность и аневризма грудной аорты [30].

Блокада/нейролиз межреберных нервов. Эту процедуру применяют для снятия БС при переломе ребер, межреберной невралгии различного генеза и метастазировании в ребра [31]. Ее выполняют в положении пациента лежа на животе, позволяющем идентифицировать ребра пальпацией межреберных промежутков со спины. При классическом подходе блокаду *n. intercostalis* проводят сзади, в реберный угол, латеральнее по отношению к крестцово-позвоночной группе мышц под контролем рентгена или ультразвукового исследования (УЗИ) [32].

Иглу вводят до упора в нижний край ребра, продвигают вниз и делают инъекцию местного анестетика. Однако непродолжительный срок действия анестезии при обычной межреберной блокаде ограничивает ее применение, так как продолжительное обезболивание требует многократных повторных инъекций препарата, что доставляет пациенту существенные неудобства и повышает опасность пневмоторакса [33]. Данные проблемы были устранены с помощью применения метода продолжительной межреберной блокады, предложенного в 1981 г Е. О'Kelly и R. Garry [34].

Повторные инъекции больших доз местных анестетиков (10–20 мл) через катетер, введенный в одно из межреберий, способны обеспечить длительную анальгезию большого числа грудных дерматомов. Одно-

временно с обезболиванием заметно улучшается и вентиляционная функция легких [35, 36]. Также возможно проведение РЧА и химического нейролиза. Противопоказание: пневмоторакс.

Симпатический нейролиз/блокада Th_{10} – Th_{12} . Данную процедуру применяют при каузалгии, синдроме Рейно и болевых формах хронического панкреатита [37, 38]. В основе концепции управления абдоминальным ХБС с помощью блокады лежат исследования хирурга из Германии М. Kappis, который экспериментально и клинически показал, что болевые импульсы от органов верхнего этажа брюшной полости проходят через спланхнические нервы, и предложил блокировать их чрескожно на уровне Th_{10} – Th_{12} позади ножек диафрагмы [39]. Обширная симпатэктомия на нижнегрудном уровне была эффективна в 70 % случаев. В состав *tr. coeliacus* входят преганглионарные симпатические волокна от большого (корешки спинномозговых нервов Th_5 – Th_{10}), малого (спинномозговых нервов Th_{10} – Th_{11}) и самого нижнего (Th_{11} – Th_{12}) внутренностных нервов, которые переключаются на клетках *tr. coeliacus* после их прохождения в заднее средостение и пересечения ножки диафрагмы [26].

Возможны следующие осложнения: ортостатическая гипотензия, боли в спине, диарея, кровотечение, расслоение и разрыв аорты, плеврит, пневмоторакс, инфицирование и появление неврологической симптоматики (из-за спазма сегментарных артерий).

Блокада/нейролиз чревного ствола. Первоначально для нейролиза *tr. coeliacus* широко использовался рентгенологический контроль. Однако из-за плохой анатомической дифференцировки таких структур, как аорта, *tr. coeliacus*, поджелудочная железа, желудок, кишечник, забрюшинные лимфатические узлы, и возможности развития осложнений вследствие неправильного хода иглы под рентген- или УЗИ-контролем со временем стали терять свои позиции. К настоящему времени основная часть процедур выполняется с помощью навигации на базе компьютерной томографии (КТ-навигации) [40, 41], которая позволяет:

- определить уровень расположения и анатомию *a. truncus coeliacus* и *a. mesenterica superior* — основных ориентиров локализации *tr. coeliacus*;
- оценить распространение ЗНО, выявить наличие увеличенных лимфатических узлов, костной деструкции, мышечной инвазии;
- спланировать процедуру (наметить цель, выбрать наиболее безопасную точку пункции и траекторию продвижения иглы);
- корректно расположить иглу по отношению к окружающим структурам (висцеральным органам, нервам и магистральным сосудам);
- определить характер распространения нейролитика в ретропанкреатическом пространстве относительно *a. truncus coeliacus* и *a. mesenterica superior*.

Нейролиз *tr. coeliacus* выполняется при ЗНО верхних отделов желудочно-кишечного тракта (дистальный отдел пищевода, желудок, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, почки, надпочечники, селезенка, печень, желчный пузырь и желчные протоки) и приводит к эффективному обезболиванию, а также снижению общего объема системной фармакотерапии и связанных с ней побочных эффектов [3, 42]. Основная мишень блокады чревного сплетения – ноцицептивные волокна, а цель – купирование висцерального абдоминального БС, устойчивого к лекарственному лечению. Нейролиз *tr. coeliacus* применяется при висцеральных БС, отсутствии эффекта от консервативного лечения и возникновении нежелательных явлений, связанных с приемом анальгетиков. В табл. 2 представлены варианты доступа к *tr. coeliacus* [30].

Передний доступ предполагает пассаж иглы через печень, желудок, кишечник, поджелудочную железу. Преимуществами такого подхода являются использование только 1 иглы, быстрота, легкость проведения манипуляции и уменьшение частоты периоперационного дискомфорта, возникающего при более длительном заднем доступе [43]. Задний доступ является классическим. Наиболее частый вариант блокады и нейролиза *tr. coeliacus* из этого доступа – паравертебральный билатеральный антекуральный. После позиционирования иглы в нее вводят 1,0–1,5 мл контрастного препарата (йогексола, омнипака), который позволяет визуализировать инфильтрируемую область. Через 5–10 мин начинается введение нейролитика (раствора этилового спирта) со скоростью не более 2,0 мл/мин. Схема данной блокады представлена на рис. 2.

Некоторые факторы, включая анатомическую локализацию ЗНО, могут влиять на эффективность

блокады. Например, ее результаты были лучше при ЗНО головки поджелудочной железы по сравнению с поражением тела или хвоста этой железы. Нейролиз *tr. coeliacus* должен осуществляться на ранних стадиях заболевания. Это позволит достичь максимального эффекта и избежать технических сложностей, связанных с распространением ЗНО [23]. Чревный нейролиз относительно безопасен: если выбрано правильное место манипуляции, используется тонкая игла (22G) и строго соблюден протокол процедуры, тяжелые нежелательные явления возникают менее чем в 1–2 % случаев [18]. Осложнения данного вида нейролиза: боль во время и после процедуры, ортостатическая гипотензия, диарея, химический перитонит, артериальная диссекция, местная гематома, плеврит, транзиторная гематурия, локальный тканевый некроз (мышц), появление неврологической симптоматики (нижнего парапареза), пневмоторакс, импотенция, формирование ретроперитонеального абсцесса [44, 45]. Противопоказаниями к данной манипуляции являются механическая кишечная непроходимость, анатомические изменения, затрудняющие выполнение процедуры: большие мягкотканые образования в ретроперитонеальном пространстве, аневризма и тромбоз аорты.

М.А. Силаев и соавт. проанализировали опыт проведения 500 процедур блокады и нейролиза *tr. coeliacus* у пациентов с панкреатогенным ХБС (из них 218 больных с ЗНО поджелудочной железы). Ближайший хороший эффект от процедуры в виде снижения интенсивности ХБС более чем на 50 % от исходной в течение 10 сут после нее был достигнут у 159 (73 %) пациентов. Из них у 80 больных отслежены долгосрочные эффекты нейролиза *tr. coeliacus*. При средней продолжительности жизни 11,30 нед (максимально 31 нед) средняя продолжи-

Таблица 2. Варианты доступа к *tr. coeliacus*

Table 2. Variants of access to *tr. coeliacus*

| Доступ Access | Вариант Variant |
|-------------------------------------|---|
| Задний доступ Anterior access | Билатеральный паравертебральный Bilateral paravertebral |
| | Трансаортальный Transaortic |
| | Чрездисковый Transdiscal |
| Передний доступ Posterior access | Чрескожный чреспеченочный Transcutaneous transhepatic |
| | Чрескожный чрезжелудочный (левый латеральный) Transcutaneous transgastric (left lateral) |
| | Эндосонографический (через стенку желудка) Endosonographic (through the gastric wall) |

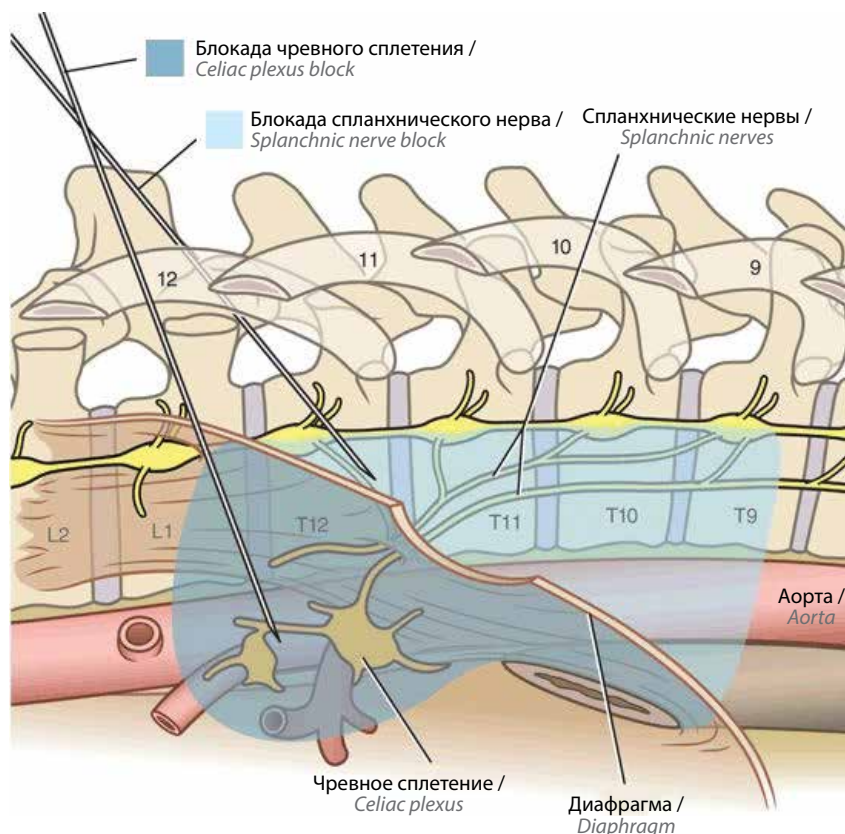


Рис. 2. Схема транскруальной блокады чревного сплетения и спланхических нервов с использованием местного анестетика или нейролитического раствора [27]

Fig. 2. Diagram of transcrural block of the celiac plexus and splanchnic nerves using local anesthesia or neurolytic solution [27]

тельность адекватной аналгезии составила 6,41 нед (максимально 26 нед). Восми (10 %) пациентам до момента смерти не требовалось анальгетиков, 34 (42,5 %) — для поддержания адекватного обезболивания были нужны анальгетики 1-й и 2-й ступеней. У 38 (47,5 %) больных с течением времени возникла необходимость в назначении препаратов 3-й ступени [42].

Нейролиз/блокада подчревного сплетения (*p. hypogastricus inferior*). Данная процедура проводится при ЗНО нисходящей, сигмовидной и прямой кишки, органов малого таза, мочевого пузыря, простаты, яичников, матки, влагалища [46]. Подчревное сплетение получает преганглионарные симпатические волокна от аорты и симпатических нервов, берущих начало в сегментах L₂ и L₃, а также преганглионарные парасимпатические волокна от сегментов S₂ и S₃. В поясничном отделе расположение ганглия может быть интраспинальным, интрафораминальным и экстрафораминальным. В большинстве случаев ганглии занимают интрафораминальное расположение, за исключением ганглия S1, который у 80 % населения располагается интраспинально [47, 48]. Процедуру можно выполнять из бокового доступа, 2 иглами,

стараясь достичь уровня L₅–S₁ под рентген-контролем [49]. Данный вид блокады представлен на рис. 3. Также ее осуществляют интрадискально. *P. hypogastricus inferior* получает большую часть ноцицептивной афферентной информации от тазовых органов и может рассматриваться в качестве идеальной мишени для блокады при локализации ЗНО в области малого таза.

К осложнениям процедуры относятся травма сосудов, забрюшинная гематома, послеоперационное инфицирование, а также дисцит при применении чрездискового доступа.

Блокада/нейролиз непарного ганглия. Данная процедура используется при ХБС в областях таза или промежности [50]. Она эффективна в течение 2–4 мес и может повторяться при рецидиве ХБС [21]. Нейролиз выполняют с помощью РЧА или химически. На рис. 4 показана траектория иглы через крестцово-копчиковый диск к непарному ганглию. Побочными эффектами являются онемение и дизестезии промежности [51].

Периферические и плексусные блокады/нейролизы. Данные процедуры могут использоваться, когда БС возникает в области иннервации одного или нескольких периферических нервов [52]. Блокады периферических

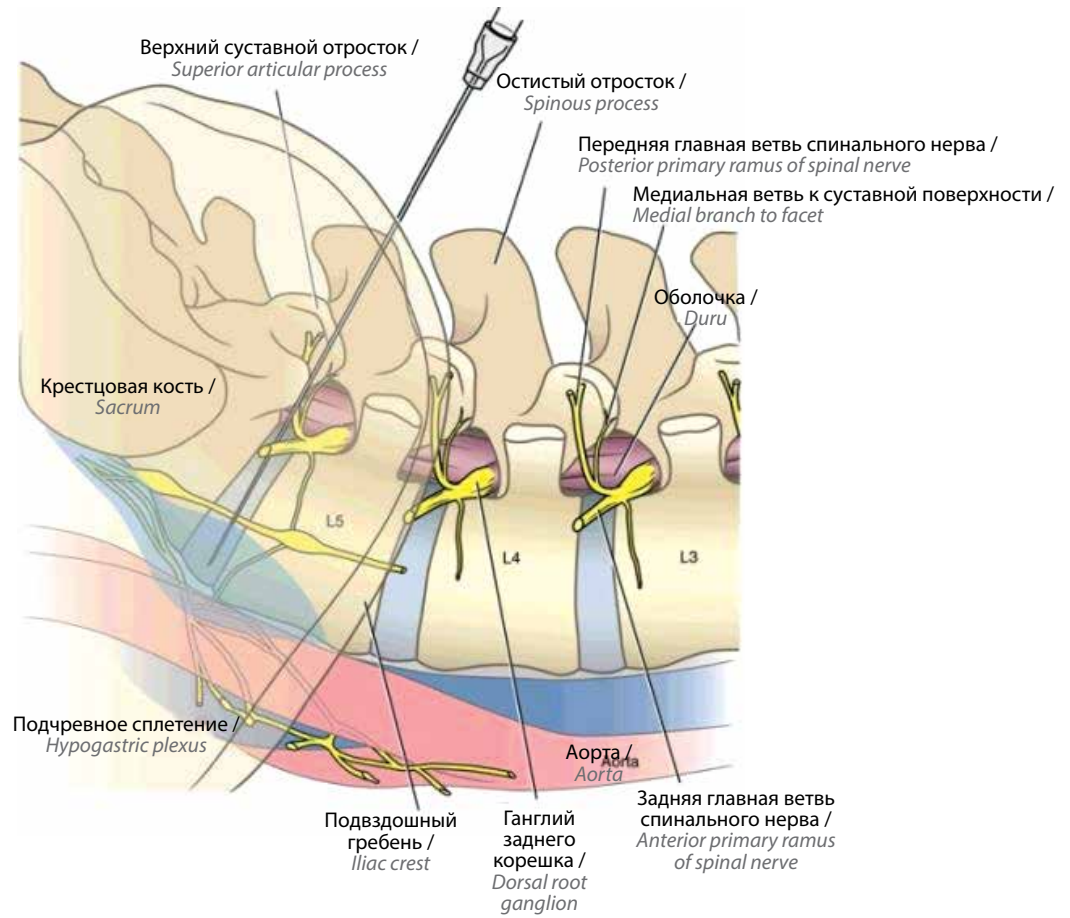


Рис. 3. Схема блокады подчревного сплетения [27]
Fig. 3. Diagram of hypogastric plexus block [27]

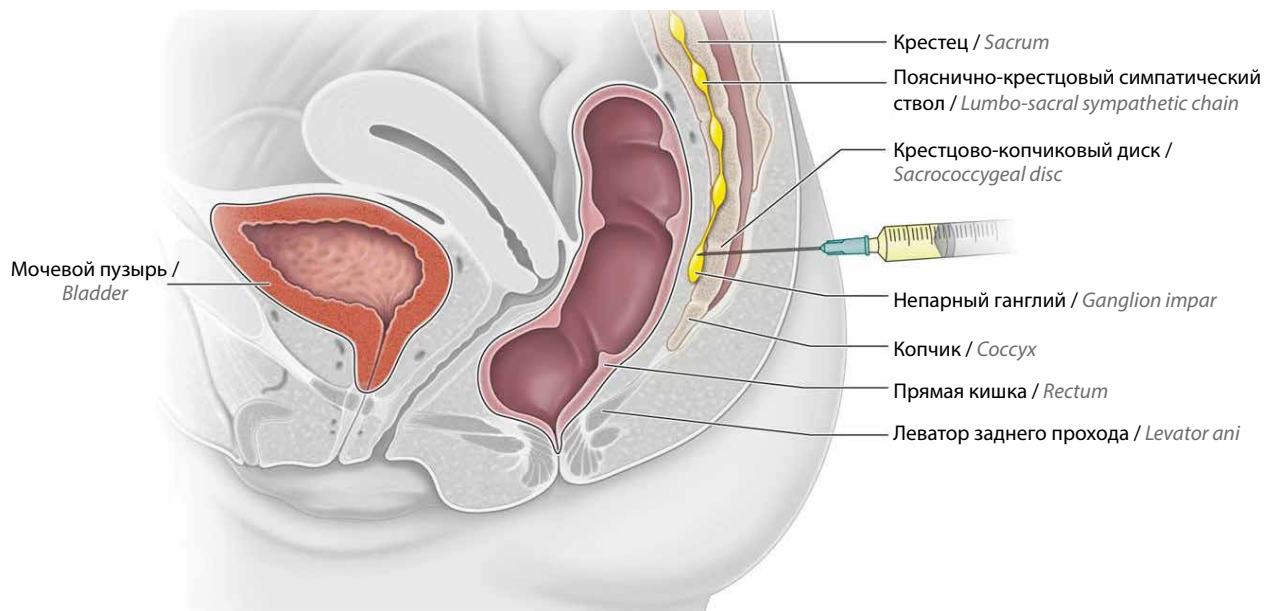


Рис. 4. Блокада непарного ганглия (ганглия Вальтера) [27]
Fig. 4. Ganglion impar block (Walther ganglion) [27]

нервов легки в исполнении, но приводят только к кратковременному ослаблению БС [53]. Они редко используются в качестве монотерапии, всегда являются частью системной комбинированной анальгезии и сочетаются с мультимодальным подходом, применяемым ко всем БС при ЗНО [54]. Введение нейролитических смесей не всегда эффективно и в ряде случаев вызывает невриты или повреждения интактных нервов, что у пациентов с хорошим прогнозом может привести к развитию более тяжелых симптомов, чем исходящий БС. Радиочастотная абляция периферических нервов при нейропатических ХБС, связанных с ЗНО, является эффективной противоболевой малоинвазивной операцией [50].

Импульсная радиочастотная абляция корешков. Данная процедура позволяет воздействовать на смешанные нервы, прерывая импульсацию по ним и не затрагивая двигательные порции нервных волокон [56, 57]. Это делает возможным отключение импульсации ХБС от определенной зоны на любом уровне: от отдельного нерва до сплетения или чувствительных дорсальных ганглиев спинного мозга на срок до нескольких месяцев [58, 59]. Для проведения импульсной РЧА необходимо предварительно выполнить тестовую блокаду корешка [60, 61]. Радиочастотное воздействие с нагревом тканей $>42^{\circ}\text{C}$ вызывает тотальную деструкцию нервных волокон, и только высокочастотная невротомия с температурой $<42^{\circ}\text{C}$ оказывает избирательное воздействие на болевые волокна [62, 63]. Экспериментально доказано, что нагрев тканей $>45^{\circ}\text{C}$, который может быть достигнут при использовании термической радиочастотной невротомии, вызывает деструкцию

миелинизированных волокон как малого, так и большого диаметра [64, 65]. При этом коагуляционный некроз нервной ткани происходит без какой-либо селективности ноцицептивных волокон.

Стимуляция спинного и головного мозга может способствовать более долгосрочному обезболиванию, но трудоемка, дорога, чревата развитием инфекционных осложнений. Кроме того, часто возникает дислокация электродов [66–68]. К тому же анальгетический эффект стимуляции может значительно уменьшаться и даже исчезать с течением времени [69, 70]. В отличие от описанных выше методов, импульсная РЧА – минимально инвазивный метод, простой, дешевый, не сопровождающийся осложнениями и имеющий высокий потенциал для долговременного купирования БС [47]. Клинический анализ результатов использования термической РЧА для лечения нейропатической боли показал, что эта процедура малоперспективна в связи с тем, что нейроабляция может привести к продолжительному моторному дефекту и деафферентационной боли.

Заключение

Интервенционные методы играют большую роль в лечении ХБС у определенной группы пациентов с ЗНО. Оптимизация использования этих методик во многом зависит от подготовленности специалистов, выполняющих их, технической оснащенности, возможности дальнейшего контроля и наблюдения за больными. Все эти обстоятельства в совокупности позволяют избавить от боли значительную группу пациентов с ЗНО, которым не помогают традиционные методы лекарственного обезбоживания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хиновкер В.В., Спасова А.П., Корячкин В.А., Заболотский Д.В. Хроническая боль, связанная со злокачественным новообразованием. Современные термины и классификация. Медицинская наука и образование Урала 2021;22(1):146–51. Khinovker V.V., Spasova A.P., Koryachkin V.A., Zabolotsky D.V. Chronic pain associated with malignant neoplasm. Modern terms and classification. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals 2021;22(1):146–51. (In Russ.).
- Яриков А.В., Бояршинов А.А., Лобанов И.А. и др. Множественная миелома: эпидемиология, этиология, диагностика и современные аспекты хирургического лечения. Поволжский онкологический вестник 2021;12(2):53–64. Yarikov A.V., Boyarshinov A.A., Lobanov I.A. et al. Multiple myeloma: epidemiology, etiology, diagnosis and modern aspects of surgical treatment. Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Volga Oncological Bulletin 2021;12(2):53–64. (In Russ.).
- Зотов П.Б., Федоров Н.М., Ощепков В.Н. и др. Хронический болевой синдром в паллиативной онкологии: проблемы преподавания. Научный форум. Сибирь 2017;3(2):58–9. Zotov P.B., Fedorov N.M., Oshchepkov V.N. et al. Chronic pain syndrome in palliative oncology: problems of teaching. Nauchnyj forum. Sibir' = Scientific Forum. Siberia 2017;3(2):58–9. (In Russ.).
- Кучер А.С., Рытенкова А.Ю. Регионарная анестезия как компонент паллиативной помощи. В кн.: Молодежь XXI века: шаг в будущее: Материалы XXI региональной научно-практической конференции: В 4 т. Благовещенск, 2020. С. 133–134. Kucher A.S., Rytenkova A.Yu. Regional anesthesia as a component of palliative care. In the book: Youth of the XXI century: a step into the future: Materials of the XXI regional scientific and practical conference: In 4 vol. Blagoveshchensk, 2020. Pp. 133–134. (In Russ.).
- Люлин С.В., Ивлиев Д.С., Балаев П.И. и др. Результаты хирургического лечения метастатических поражений позвоночника с применением малоинвазивных методов лечения, в том числе 3D-видеоэндоскопических технологий. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2021;85(4):49–57. Lyulin S.V., Ivliev D.S., Balaev P.I. et al. The results of surgical treatment of metastatic spinal lesions using minimally invasive methods of treatment, including 3D-video endoscopic technologies. Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko 2021;85(4):49–57. (In Russ.).

6. Юдин С.В., Истомин И.П. Некоторые социально-экономические факторы риска онкологической патологии. Тихоокеанский медицинский журнал 2008;4(34):79–81.
Yudin S.V., Istomin I.P. Some socio-economic risk factors of oncological pathology. Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal 2008;4(34):79–81. (In Russ.).
7. Гафаров Х.О., Шакиров М.Н., Столяренко П.Ю., Мангутов И.Х. Интервенционный метод обезболивания у неоперабельных онкостоматологических больных. Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения 2015;3:12–5.
Gafarov H.O., Shakirov M.N., Stolyarenko P.Yu., Mangutov I.H. Interventional method of anesthesia in inoperable oncostomatological patients. Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravooohraneniya = Bulletin of Postgraduate Education in Healthcare 2015;3:12–5. (In Russ.).
8. Корячкин В.А., Спасова А.П., Хиновкер В.В. и др. Современная терминология хронической боли. Регионарная анестезия и лечение острой боли 2021;15(1):9–17.
Koryachkin V.A., Spasova A.P., Khinovker V.V. et al. Modern terminology of chronic pain. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli = Regional Anesthesia and Treatment of Acute Pain 2021;15(1):9–17. (In Russ.).
9. Яриков А.В., Ермолаев А.Ю., Смирнов И.И. и др. Метастатическое поражение позвоночника: диагностика и тактика хирургического лечения. Поволжский онкологический вестник 2019;10(3):16–27.
Yarikov A.V., Ermolaev A.Yu., Smirnov I.I. et al. Metastatic spinal lesion: diagnosis and tactics of surgical treatment. Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Volga Oncological Bulletin 2019;10(3):16–27. (In Russ.).
10. Treede R.D., Rief W., Barke A. et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain 2015;156(6):1003–7.
DOI: 10.1097/j.pain.000000000000160
11. Корячкин В.А., Спасова А.П., Хиновкер В.В. Нейропатическая боль. Инновационная медицина Кубани 2021;2(22):58–64.
Koryachkin V.A., Spasova A.P., Khinovker V.V. Neuropathic pain. Innovacionnaya medicina Kubani = Innovative Medicine of Kuban 2021;2(22):58–64. (In Russ.).
12. Зотов П.Б. Хроническая боль в паллиативной онкологии: клинические аспекты оценки интенсивности алгий. Тюменский медицинский журнал 2015;17(4):35–41.
Zotov P.B. Chronic pain in palliative oncology: clinical aspects of assessing the intensity of algias. Tyumenskij medicinskij zhurnal = Tyumen Medical Journal 2015;17(4):35–41. (In Russ.).
13. Гафаров Х.О. Усовершенствованный метод пролонгированной регионарной блокады ветвей тройничного нерва как интервенционный метод обезболивания для онкостоматологических больных. Хирург 2014;11:44–9.
Gafarov H.O. Improved method of prolonged regional blockade of trigeminal nerve branches as an interventional method of anesthesia for oncostomatological patients. Hirurg = Surgeon 2014;11:44–9. (In Russ.).
14. Балаев П.И., Люлин С.В., Мещерягина И.А. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных с метастатическим поражением позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2016;3:22–5.
Balaev P.I., Lyulin S.V., Meshcheryagina I.A. Minimally invasive surgical interventions in the treatment of patients with metastatic spinal lesion. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opakholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2016;3:22–5. (In Russ.).
15. Ермолаев А.Ю., Яриков А.В., Алейник А.Я. и др. Роль хирургического лечения при метастатическом поражении позвоночника. Нейрохирургия 2022;24(2):78–93.
Ermolaev A.Yu., Yarikov A.V., Oleinik A.Ya. et al. The role of surgical treatment in metastatic spinal injury. Neirohirurgiya = Neurosurgery 2022;24(2):78–93. (In Russ.).
16. Люлин С.В., Ивлиев Д.С., Овсянкин А.В. и др. Оценка качества жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника, оперированных с применением 3D-видеоассистируемой технологии. В кн.: Травматология, ортопедия и восстановительная медицина Дальнего Востока: достижения, проблемы, перспективы. VI съезд травматологов-ортопедов Дальневосточного федерального округа совместно со Всероссийской научно-практической конференцией с международным участием: Сб. науч. тр. Под ред. А.М. Миронова. Чита, 2021. С. 69–73.
Lyulin S.V., Ivliev D.S., Ovsyankin A.V. et al. Assessment of the quality of life of patients with metastatic spinal lesion operated using 3D video-assisted technology. In: Traumatology, Orthopedics and restorative medicine of the Far East: achievements, problems, prospects. VI Congress of Traumatologists-Orthopedists of the Far Eastern Federal District in conjunction with the All-Russian Scientific and Practical Conference with International participation: collection of scientific papers. Ed. by A.M. Mirimanov. Chita, 2021. Pp. 69–73. (In Russ.).
17. Зотов П.Б., Ральченко С.А., Хисматуллина А.Б. и др. Хронический болевой синдром в паллиативной онкологии: клинические аспекты лекарственной терапии. Тюменский медицинский журнал 2015;17(3):42–7.
Zotov P.B., Galchenko S.A., Khismatullina A.B. et al. Chronic pain syndrome in palliative oncology: clinical aspects of drug therapy. Tyumenskij medicinskij zhurnal = Tyumen Medical Journal 2015;17(3):42–7. (In Russ.).
18. Яриков А.В., Фраерман А.П., Мухин А.С. и др. Принципы организации мультидисциплинарных клиник и центров лечения боли. Авиценна 2021;89:20–8.
Yarikov A.V., Fraerman A.P., Mukhin A.S. et al. Principles of organization of multidisciplinary clinics and pain treatment centers. Avicenna = Avicenna 2021;89:20–8. (In Russ.).
19. Хиновкер В.В., Юшкова В.В., Федоров Д.А. Демографические характеристики пациентов центра лечения боли. Регионарная анестезия и лечение острой боли 2019;13(4):10–6.
Khinovker V.V., Yushkova V.V., Fedorov D.A. Demographic characteristics of patients of the pain treatment center. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli = Regional Anesthesia and Acute Pain Treatment 2019;13(4):10–6. (In Russ.).
20. Евдокимова Е.Ю., Жестовская С.И., Потылицына Е.А. Чрескожная биопсия под УЗ-контролем в диагностике опухолевых заболеваний костно-мышечной системы. Лучевая диагностика и терапия 2017;3(8):87–8.
Evdokimova E.Yu., Zhestovskaya S.I., Potylitsyna E.A. Percutaneous biopsy under ultrasound control in the diagnosis of tumor diseases of the musculoskeletal system. Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation Diagnostics and Therapy 2017;3(8):87–8. (In Russ.).
21. Свирский Д.А., Антипин Э.Э., Бочкарева Н.А. и др. Криоанальгезия. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова 2020;4:58–73.
Svirsky D.A., Antipin E.E., Bochkareva N.A. et al. Cryoanalgesia. Literature review. Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova = Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov 2020;4:58–73. (In Russ.).
22. Пятко В.Э. Терапия хронической боли в онкологии. Дальневосточный медицинский журнал 2001;S4:34–40.
Pyatko V.E. Therapy of chronic pain in oncology. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal = Far Eastern Medical Journal 2001;S4:34–40. (In Russ.).
23. Яриков А.В., Шпагин М.В., Смирнов И.И. и др. Принципы организации противоболевой помощи. Врач 2021;32(2):22–6.
Yarikov A.V., Shpagin M.V., Smirnov I.I. et al. Principles of the organization of analgesic care. Vrach = Doctor 2021;32(2):22–6. (In Russ.).
24. Грачев В., Маринкин И., Святенко И., Батырев В. Основные инвазивные методы диагностики и лечения боли. Danish Scientific Journal 2021;45–1:15–26.
Grachev V., Marinkin I., Svyatenko I., Batyrev V. The main invasive methods of pain diagnosis and treatment. Danish Scientific Journal 2021;45–1:15–26. (In Russ.).
25. Пятко В.Э., Кучер А.Ю. Блокады опиатами верхнего шейного симпатического ганглия в терапии орофациального хронического болевого синдрома. Здравоохранение Дальнего Востока 2004;S2:92.
Pyatko V.E., Kucher A.Yu. Opiate blockade of the upper cervical sympathetic ganglion in the treatment of orofacial chronic pain syndrome. Zdravooohranenie Dal'nego Vostoka = Healthcare of the Far East 2004;S2:92. (In Russ.).

26. Грачев В.И., Маринкин И.О., Матвиенко В.В., Челищева М.Ю. Основные инвазивные методы диагностики и лечения боли. *J Sci Lyon* 2020;10–1:30–41. Grachev V., Marinkin I., Svyatenko I., Batyrev V. The main invasive methods of pain diagnosis and treatment. *Danish Scientific Journal* 2021;45–1:15–26. (In Russ.).
27. Anesthesia key. Fastest Anesthesia & intensive care & emergency medicine insight engine. Sympathetic blockade. Available at: <https://aneskey.com/sympathetic-blockade/>.
28. Rathmell J.P. Atlas of Image-guided intervention in regional anesthesia and pain medicine. 2nd edn. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
29. Силаев М.А., Селиванова М.В., Лифенцов И.Г. Роль блокады и нейролиз асимпатических структур в паллиативной терапии хронической боли. *Вестник Челябинской областной клинической больницы* 2008;1:48–58. Silaev M.A., Selivanova M.V., Lifentsev I.G. The role of blockade and neurolysis of sympathetic structures in palliative therapy of chronic pain. *Vestnik Chelyabinskoy oblasti klinicheskoy bol'nicy = Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital* 2008;1:48–58. (In Russ.).
30. Силаев М.А., Селиванова М.В., Новиков П.В. и др. Опухоли поджелудочной железы: диагностика, лечение, прогноз. *Сибирский онкологический журнал* 2006;2:51–5. Silaev M.A., Selivanova M.V., Novikov P.V. et al. Pancreatic tumors: diagnosis, treatment, prognosis. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2006;2:51–5. (In Russ.).
31. Тимербаев В.Х., Лесник В.Ю., Генев П.Г. Хронический болевой синдром после операций на грудной клетке. Регионарная анестезия и лечение острой боли 2014;8(1):14–20. Timerbaev V.Kh., Lesnik V.Yu., Genov P.G. Chronic pain syndrome after chest surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli = Regional Anesthesia and Acute Pain Treatment* 2014;8(1):14–20. (In Russ.).
32. Яриков А.В., Дубских А.О., Смирнов И.И. и др. Современные подходы в лечении онкологической боли. *Поволжский онкологический вестник* 2021;12(3):8–23. Yarikov A.V., Dubских A.O., Smirnov I.I. et al. Modern approaches in the treatment of oncological pain. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Volga Oncological Bulletin* 2021;12(3):8–23. (In Russ.).
33. Тимербаев В.Х., Генев П.Г., Лесник В.Ю. Проблема обезболивания в торакальной хирургии и пути решения. *Общая реаниматология* 2011;7(5):48–58. Timerbaev V.Kh., Genov P.G., Lesnik V.Yu. The problem of anesthesia in thoracic surgery and solutions. *Obshchaya reanimatologiya = General Resuscitation* 2011;7(5):48–58. (In Russ.).
34. O'Kelly E., Garry R. Continuous pain relief formultiple fracturedribs. *Br J Anaesth* 1981;53:989–91.
35. Bergh N., Dottore V., Axison L. Effects of intercostal blockade on lung function after thoracotomy. *Act Anaesthesiol Scand* 1966;24:85–93. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1966.tb01107.x
36. Илюкевич Г.В., Дугин А.В., Пермяков И.В. Регионарные методы анестезии при операциях в торакальной онкохирургии. *Экстренная медицина* 2015;1(13):59–75. Ilyukevich G.V., Dugin A.V., Permyakov I.V. Regional methods of anesthesia during operations in thoracic oncosurgery. *Ekstrennaya medicina = Emergency Medicine* 2015;1(13):59–75. (In Russ.).
37. Погребняков В.Ю. Интервенционная радиология в лечении острого панкреатита и его осложнений. *Забайкальский медицинский вестник* 2008;2:81–7. Pogrebnyakov V.Yu. Interventional radiology in the treatment of acute pancreatitis and its complications. *Zabaikal'skij medicinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin* 2008;2:81–7. (In Russ.).
38. Мидленко В.И., Кузнецов И.А., Фадеев Б.М. и др. Возможности сегментарной новокаиновой блокады грудного симпатического ствола в комплексном лечении больных острым панкреатитом. *Дальневосточный медицинский журнал* 1997;1:68–71. Midlenko V.I., Kuznetsov I.A., Fadeev B.M. et al. Possibilities of segmental novocaine blockade of the thoracic sympathetic trunk in the complex treatment of patients with acute pancreatitis. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 1997;1:68–71. (In Russ.).
39. Kappis M. Erfahrungen Mit Localanesthesiabei Bauchoperationen. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Circle* 1914;43:87. (In German).
40. Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С. и др. Применение интраоперационных средств нейровизуализации и системы навигации в хирургическом лечении первичных и метастатических опухолей позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2016;80(2):5–14. Konovalov N.A., Nazarenko A.G., Asyutin D.S. et al. The use of intraoperative neuroimaging and navigation systems in the surgical treatment of primary and metastatic spinal tumors. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko* 2016;80(2):5–14. (In Russ.).
41. Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С. и др. Комплексная оценка исходов хирургического лечения пациентов с метастатическими поражениями позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2015;79(3):34–44. Konovalov N.A., Nazarenko A.G., Asyutin D.S. et al. Comprehensive assessment of the outcomes of surgical treatment of patients with metastatic spinal lesions. *Voprosy Neirohirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko* 2015;79(3):34–44. (In Russ.).
42. Силаев М.А., Лифенцов И.Г. Малоинвазивные методы в лечении боли. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2018;2:34–41. Silaev M.A., Lifentsov I.G. Minimally invasive methods in the treatment of pain. *Palliativnaya medicina i reabilitaciya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2018;2:34–41. (In Russ.).
43. Силаев М.А., Селиванова М.В., Лифенцов И.Г., Новиков Г.А. Блокада и невролиз чревного сплетения. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2006;3:5–13. Silaev M.A., Selivanova M.V., Lifentsov I.G., Novikov G.A. Blockade and neurolysis of the abdominal plexus. *Palliativnaya medicina i reabilitaciya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2006;3:5–13. (In Russ.).
44. Силаев М.А., Лифенцов И.Г., Надточий Н.Б. и др. КТ-контролируемые блокада и нейролиз чревного сплетения в терапии хронической абдоминальной боли и возможности их оптимизации. *Российский журнал боли* 2020;18(1):45–58. Silaev M.A., Liventsov I.G., Nadtochiy N.B. et al. CT-controlled blockade and neurolysis of the abdominal plexus in the treatment of chronic abdominal pain and the possibility of their optimization. *Rossiskij zhurnal boli = Russian Journal of Pain* 2020;18(1):45–58. (In Russ.).
45. Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Нечипай А.М. и др. Эндоскопический трансгастральный нейролизис чревного сплетения: варианты эффекта при хроническом болевом синдроме в верхнем этаже брюшной полости. *Поволжский онкологический вестник* 2016;2:4–13. Burdyukov M.S., Yurichev I.N., Nepochai A.M. et al. Endoscopic transgastric neurolysis of the abdominal plexus: variants of the effect in chronic pain syndrome in the upper floor of the abdominal cavity. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik = Volga Oncological Bulletin* 2016;2:4–13. (In Russ.).
46. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3S2–2):167–86. Kogonia L.M., Novikov G.A., Orlova R.V. et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2021;11(3S2–2):167–86. (In Russ.).
47. Генев П.Г., Смирнова О.В., Тимербаев В.Х. Успешное применение импульсной радиочастотной абляции ганглиев спинномозговых нервов при лечении пациента с хронической нейропатической болью в культе ампутированной конечности. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2016. Т. 10. № 1. С. 60–4. (In Russ.).
48. Марцынишина К.Ю., Булыщенко Г.Г., Гайворонский А.И. и др. Пункционная радиочастотная абляция в лечении вертеброгенных болевых синдромов. *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2019;4(68):22–7. Marcynishina K.Yu., Bulyschenko G.G., Gaivoronsky A.I. et al. Punc-

- ture radiofrequency ablation in the treatment of vertebro-genic pain syndromes. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2019;4(68):22–7. (In Russ.).
49. Силаев М.А., Лифенцов И.Г., Привалов С.А. Физические принципы радиочастотной терапии боли. *Вестник Челябинской областной клинической больницы* 2019;1(43):10–6. Silaev M.A., Lifentsov I.G., Privalov S.A. Physical principles of radiofrequency pain therapy. *Vestnik Chelyabinskoy oblasti klinicheskoy bol'nicy = Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital* 2019;1(43):10–6. (In Russ.).
 50. Брюзгин В.В. Интервенционные методы лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;2:10–21. Bryuzgin V.V. Interventional methods of treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2010;2:10–21. (In Russ.).
 51. Яриков А.В., Перльмуттер О.А., Соснин А.Г. и др. Кокцигодия: этиология, диагностика и лечение. *Врач* 2021;32(1):18–22. Yarikov A.V., Perlmutter O.A., Sosnin A.G. et al. Coccygodynia: etiology, diagnosis and treatment. *Vrach = Doctor* 2021;32(1):18–22. (In Russ.).
 52. Олешенко И.Г., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Погорельчук В.В. Обеспечение эффективности и безопасности периферических блокад. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2021;6(6–1):105–12. Oleshchenko I.G., Zabolotsky D.V., Koryachkin V.A., Pogorelchuk V.V. Ensuring the effectiveness and safety of peripheral blockades. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2021;6(6–1):105–12. (In Russ.).
 53. Яриков А.В., Шпагин М.В., Павлова Е.А. и др. Принципы организации мультидисциплинарных клиник и центров лечения боли (анализ современной литературы и собственный опыт). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии* 2022;4:287–303. Yarikov A.V., Shpagin M.V., Pavlova E.A. et al. Principles of organization of multidisciplinary clinics and pain treatment centers (analysis of modern literature and own experience). *Vestnik neurologii, psichiatrii i neirohirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 2022;4:287–303. (In Russ.).
 54. Газенкампф А.А., Хиновер В.В., Пелипецкая Е.Ю., Пожарицкая Д.В. Организация лечения хронического болевого синдрома на примере Испанской системы здравоохранения. *Сибирское медицинское обозрение* 2019;3(117):16–23. Gazenkampf A.A., Khinovker V.V., Pelipetskaya E.Yu., Pozharitskaya D.V. Organization of treatment of chronic pain syndrome on the example of the Spanish healthcare system. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2019;3(117):16–23. (In Russ.).
 55. Сидорович Р.Р., Боярчик В.П., Алексеєв В.В., Терехов В.С. Нейрохирургическое лечение пациентов с постоянной некупирующейся болью при посттравматических моно- и полиневропатиях с применением радиочастотной абляции. В кн.: *Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии: Сборник материалов XVIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов*. Под ред. В.А. Снежицкого, С.А. Лихачева. Гродно, 2019. С. 80–82. Sidorovich R.R., Boyarchuk V.P., Alekseev V.V., Terekhov V.S. Neurosurgical treatment of patients with permanent non-canceling pain in posttraumatic mono- and polyneuropathies using radiofrequency ablation. In: *Successes of modern clinical neurology and neurosurgery: Collection of materials of the XVIII Republican Scientific and Practical Conference with international participation for young specialists*. Ed. by V.A. Snezhitsky, S.A. Likhachev. Grodno, 2019. Pp. 80–82. (In Russ.).
 56. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А. и др. Диагностика и интервенционное лечение болевых синдромов после оперативных вмешательств по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2018;82(5):55–61. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A. et al. Diagnosis and interventional treatment of pain syndromes after surgical interventions for degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of Neurosurgery named after N.N. Burdenko* 2018;82(5):55–61. (In Russ.).
 57. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А. и др. Радиочастотная импульсная абляция спинальных ганглиев в лечении послеоперационного корешкового болевого синдрома. *Гений ортопедии* 2018;24(3):349–56. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A. et al. Radiofrequency pulsed ablation of spinal ganglia in the treatment of postoperative radicular pain syndrome. *Genij ortopedii = The Genius of Orthopedics* 2018;24(3):349–56. (In Russ.).
 58. Корячкин В.А., Хиновер В.В., Газенкампф А.А., Федоров Д.А. Интервенционные методы лечения хронической и острой корешковой боли. *Современные проблемы науки и образования* 2019;6:190. Koryachkin V.A., Khinovker V.V., Gazenkampf A.A., Fedorov D.A. Interventional methods of treatment of chronic and acute root pain. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2019;6:190. (In Russ.).
 59. Чагава Д.А., Древаль О.Н., Ким В.Э. Наш опыт использования пульса радиочастотной абляции в лечении невралгии полового нерва. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*;2020;12(1):44–7. Chagava D.A., Dreval O.N., Kim V.E. Our experience of using pulse radiofrequency ablation in the treatment of genital nerve neuralgia. *Rossiiskij neirohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov* 2020;12(1):44–7. (In Russ.).
 60. Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю. Лечение больного с радикулопатическим болевым синдромом с применением импульсной радиочастотной невротомии заднего ганглия корешка спинномозгового нерва. *Клиническое наблюдение и обзор литературы*. *Неврологический журнал* 2015;20(1):28–33. Egorov O.E., Evzikov G.Yu. Treatment of a patient with radiculopathic pain syndrome using pulsed radiofrequency neurotomy of the posterior ganglion of the spinal nerve root. *Clinical observation and literature review*. *Neurologicheskij zhurnal = Neurological Journal* 2015;20(1):28–33. (In Russ.).
 61. Ивлиев Д.С., Люлин С.В., Балаев П.И. Метастатические поражения позвоночника. Современные аспекты диагностики и лечения. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2020;12(1):32–43. Ivliev D.S., Lyulin S.V., Balaev P.I. Metastatic lesions of the spine. Modern aspects of diagnosis and treatment. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin = Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors* 2020;12(1):32–43. (In Russ.).
 62. Люлин С.В., Овсянкин А.В., Ивлиев Д.С., Балаев П.И. Диагностика и хирургическое лечение метастатических поражений позвоночника: возможности и перспективы. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова* 2020;12(2):69–78. Lyulin S.V., Ovsyankin A.V., Ivliev D.S., Balaev P.I. Diagnosis and surgical treatment of metastatic spinal lesions: opportunities and prospects. *Rossiiskij neirohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov* 2020;12(2):69–78. (In Russ.).
 63. Павлов Б.Б., Фищенко Я.В. Наш опыт применения пульсовой радиочастотной абляции ганглиев задних спинальных корешков (PRF DRG) в лечении поясничных радикулопатий. *Травма* 2019;20(4):55–60. Pavlov B.B., Fishchenko Ya.V. Our experience in the use of pulse radiofrequency ablation of the ganglia of the posterior spinal roots (PRF DRG) in the treatment of lumbar radiculopathies. *Travma = Trauma* 2019;20(4):55–60. (In Russ.).
 64. Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю., Розен А.И. Импульсная радиочастотная невротомия ганглиев задних корешков спинномозговых нервов — альтернативный метод лечения радикулярного болевого синдрома у больных с противопоказаниями к оперативному лечению. *Серия клинических наблюдений и обзор литературы*. *Нейрохирургия* 2015;3:73–8.

- Egorov O.E., Evzikov G.Yu., Rosen A.I. Pulsed radiofrequency neurotomy of the ganglia of the posterior roots of spinal nerves is an alternative method of treatment of radicular pain syndrome in patients with contraindications to surgical treatment. A series of clinical observations and a literature review. *Nejrohirurgiya = Neurosurgery* 2015;3:73–8. (In Russ.).
65. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А., Хлебков В.В. Диагностика и дифференцированное лечение послеоперационных болевых синдромов после хирургии дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника. Системный анализ и управление в биомедицинских системах 2018;17(2):302–11. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A., Khlebov V.V. Diagnosis and differentiated treatment of postoperative pain syndromes after surgery of degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah = System Analysis and Management in Biomedical Systems* 2018;17(2):302–11. (In Russ.).
66. Шабалов В.А., Исагулян Э.Д. Нейромодуляция – современные методы хирургии боли. Тихоокеанский медицинский журнал 2008;1(31):16–21. Shabalov V.A., Isagulyan E.D. Neuromodulation – modern methods of pain surgery. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal* 2008;1(31):16–21. (In Russ.).
67. Дунц П.В., Пак О.И., Елицкий А.С., Горбаренко Р.С. Опыт применения хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга. Тихоокеанский медицинский журнал 2012;3(49):88–91. Dunts P.V., Pak O.I., Yelitsky A.S., Gorbarenko R.S. Experience in the use of chronic epidural stimulation of the spinal cord. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal* 2012;3(49):88–91. (In Russ.).
68. Джафаров В.М., Дмитриев А.Б., Денисова Н.П. и др. Возможности нейрохирургического лечения «тяжелой» хронической нейропатической боли. Российский журнал боли 2019;17(1):26–33. Jafarov V.M., Dmitriev A.B., Denisova N.P. et al. Possibilities of neurosurgical treatment of “severe” chronic neuropathic pain. *Rossiiskij zhurnal boli = Russian Journal of Pain* 2019;17(1):26–33. (In Russ.).
69. Исагулян Э.Д., Славин К.В., Томский А.А. и др. Хроническая электростимуляция спинного мозга у пациентов с хронической болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(8):160–6. Isagulyan E.D., Slavin K.V., Tomsky A.A. et al. Chronic electrical stimulation of the spinal cord in patients with chronic pain. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after C.C. Korsakov* 2020;120(8):160–6. (In Russ.).
70. Исагулян Э.Д., Шабалов В.А. Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении синдрома оперированного позвоночника. Хирургия позвоночника 2014;4:41–8. Isagulyan E.D., Shabalov V.A. Chronic electrical stimulation of the spinal cord in the treatment of the operated spine syndrome. *Hirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2014;4:41–8. (In Russ.).

Вклад авторов

А.В. Яриков: написание текста статьи, сбор и обработка материала, редактирование; С.Ф. Кузнецов, Р.М. Кабардаев, А.П. Фраерман, О.А. Перльмуттер, А.С. Мухин, В.В. Хинюккер, И.В. Гункин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование.

Author's contributions

A.V. Yarikov: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing, article writing; S.F. Kuznetsov, R.M. Kabardaev, A.P. Fraerman, O.A. Perlmutter, A.S. Mukhin, V.V. Khinovker, I.V. Gunkin: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Яриков / A.V. Yarikov: <https://orcid.org/0000-0002-4437-4480>
 С.Ф. Кузнецов / S.F. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0003-2877-5759>
 А.П. Фраерман / A.P. Fraerman: <https://orcid.org/0000-0003-3486-6124>
 О.А. Перльмуттер / O.A. Perlmutter: <https://orcid.org/0000-0002-7934-1437>
 Р.М. Кабардаев / R.M. Kabardaev: <https://orcid.org/0000-0003-4146-1513>
 А.С. Мухин / A.S. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0003-2336-8900>
 В.В. Хинюккер / V.V. Khinovker: <https://orcid.org/0000-0002-3162-6298>
 И.В. Гункин / I.V. Gunkin: <https://orcid.org/0000-0001-6241-3474>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.06.2022. **Принята к публикации:** 13.07.2022.

Article submitted: 16.06.2022. **Accepted for publication:** 13.07.2022.

Семинар по вопросам импортозамещения в травматологии и ортопедии

Seminar on import substitution in traumatology and orthopedics

22 июня 2022 г. в Самарском государственном медицинском университете (СамГМУ) состоялся семинар «Импортозамещение в травматологии и ортопедии». Основная задача мероприятия — выработать актуальное решение для дальнейшего внедрения и масштабирования инновационных проектов по эндопротезированию в онкологии, травматологии и ортопедии. В решении этой задачи вуз является признанным экспертом на всероссийском уровне.



Председатели конференции (слева направо): академик РАН М.Д. Алиев, академик РАН Г.П. Котельников, д.м.н. А.С. Бенья, профессор РАН А.В. Колсанов

Ректор СамГМУ профессор РАН Александр **Владимирович Колсанов** подчеркнул, что университет занимается темой импортозамещения уже с 2014 г., когда была создана соответствующая инфраструктура и начали активно внедряться собственные разработки. Упор был сразу сделан на прикладную науку и конкретные разработки для реального сектора экономики. «Создание эндопротезов — повод, по которому мы сегодня собрались, одно из ключевых направлений для университета. Тема конференции актуальна, ведь без импортозамещения, импортоопережения и технологического суверенитета дальнейшее развитие невозможно. Вуз создал НИИ бионики, развиваются крупные направления: создание индивидуальных эндопротезов из керамики, 3D-печать и создание индивидуальных эндопротезов мелких суставов из титана с примесью хрома. По этой технологии мы до недавнего времени использовали 3D-печать наших партнеров из других городов, но теперь мы закупили современный принтер для печати титаном. Вскоре мы открываем собственное

серийное производство в СамГМУ. И там же развернутся две технологические цепочки по эндопротезированию суставов».



Академик РАН Г.П. Котельников

Академик РАН, председатель Совета ректоров вузов Самарской области **Геннадий Петрович Котельников** отметил крайне высокие на сегодняшний день требования к созданию онкологического эндопротеза. Наличие технологических ресурсов, производственных мощностей и колоссальный научный задел приблизят к реализации масштабного и важного проекта для российской медицины в целом и онкологии в частности.



Академик РАН М.Д. Алиев

«Убежден, что хирургия опухолей костей будет имплантационной, — отметил академик РАН **Мамед Джавадович Алиев**. — Завтра это будут биологические имплантаты, выращенные в лабораторных условиях. 3D-биопринтинг — один из этапов, который может

помочь в решении поставленной задачи. На сегодняшний день инновационные разработки на стыке специальностей вызывают интерес не только у молодых ученых, но и у бизнесменов, готовых инвестировать в производство».



Директор НИИ бионики и персонализированной медицины СамГМУ А. Н. Николаенко (слева)

«Безусловно, нам нужны те продукты, которые будут абсолютно сопоставимы по качеству с лучшими практиками, с которыми ранее имели дело наши специалисты, — подчеркнул министр здравоохранения Самарской области **Армен Сисакович Беньян**. — Создание технологических площадок, новые разработки медуниверситета и их внедрение в практическую

деятельность — важные направления нашего взаимодействия».

Андрей Николаевич Николаенко, директор НИИ бионики и персонализированной медицины СамГМУ, отметил: «Одной из важных тем семинара стала наша новая разработка механизма детского онкологического протеза. Механизм раздвижной и неинвазивный. Он необходим, так как ребенок растет и протез должен расти вместе с ним. Он подходит для детей с 3–5 лет и до 16–17 включительно. Мы хотим назначить ответственных за дальнейшую разработку проекта и обсудить текущие проблемы. Мы первые в России, кто начал такой масштабный социально значимый проект».



Участники семинара

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

При направлении статьи в редакцию журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу journaleesg@yandex.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.