

На правах рукописи

КУПАРАДЗЕ
ИРАКЛИ

РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ И СТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СОЛИТАРНЫМИ
МЕТАСТАЗАМИ ПОЗВОНОЧНИКА

3.1.8. – травматология и ортопедия

3.1.6. – онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук профессор **Пташников Дмитрий Александрович**
доктор медицинских наук профессор **Топузов Эльдар Эскендерович**

Официальные оппоненты:

Мушкин Александр Юрьевич – доктор медицинских наук профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник

Мусаев Эльмар Расим оглы – доктор медицинских наук профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» Московский городской центр опухолей костей, мягких тканей и кожи, руководитель

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» сентября 2022 года в 11 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.008.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, дом 8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России и на сайте <http://dissovet.rniito.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 99.0.008.02
кандидат медицинских наук

Денисов А.О.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема диагностики и лечения онкологической патологии позвоночника становится в последнее время более актуальной вследствие возрастающего числа пациентов, а также сложности и длительности их лечения. При этом частота метастатического поражения позвоночника растет как на фоне общего старения населения в мире, так и в результате увеличения продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями (Коновалов Н.А. с соавт., 2016; Laufer I. et al., 2012; Barzilai O. et al., 2019). Позвоночник, благодаря своему анатомическому положению, физиологическим особенностям, сложной биомеханике и богатой васкуляризации, является одной из основных мишеней для развития вторичного неопластического процесса. Главными клиническими симптомами метастатического поражения позвоночника являются боль и неврологический дефицит. Развитие у пациентов с метастатическим поражением позвоночника компрессии спинного мозга и болевого синдрома приводит к резкому ухудшению качества жизни, а в случае отсутствия лечения – к необратимому неврологическому дефициту (Балаев П.И. с соавт., 2016; Jacobs W.B. et al., 2001; Deng Z. et al., 2015).

Степень разработанности темы исследования

В современной онкологической вертебрологии существуют практические рекомендации и общепринятые схемы хирургического лечения пациентов с первичным опухолевым и множественным метастатическим поражением позвоночника (Bilsky M. et al., 2006; Fisher C.G. et al., 2010; Paton et al., 2011; Laufer I. et al., 2013). Однако показания к оперативному лечению пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника, а также его необходимый объем остаются одними из самых обсуждаемых и противоречивых вопросов в литературе соответствующего профиля (Laufer I., Iorgulescu J.B. et al., 2013; Moussazadeh N. et al., 2014; Deng Z. et al., 2015; Chang S.Y. et al., 2020). Расширение объема оперативного вмешательства согласно классическим представлениям влияет на продолжительность жизни пациентов и обеспечивает

наиболее эффективный локальный контроль опухоли (Kambin P. et al., 2000; Tomita K. et al., 2001; Patchell et al., 2005). В то же время радикальная резекция пораженного позвонка является одним из самых травматичных хирургических вмешательств, сопряженным со значительным количеством осложнений, при этом обеспечивающим удаление опухоли по всем онкологическим принципам только в случаях расположения очага внутри тела позвонка (Gasbarrini A. et al., 2004; Laufer I. et al., 2013). Применение паллиативных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств в литературе традиционно связывают с повышенным риском развития продолженного роста опухолевого очага и высокой частотой повторных операций (Patchell R.A. et al., 2005; Gerszten P.C. et al., 2009; Massicotte E. et al., 2012). Кроме того, по мнению некоторых авторов, хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника увеличивает смертность на 6,3% и приводит к осложнениям в 23% случаев (Klimo P. Jr. et al., 2005). В то же время эффективность современной лучевой терапии, достигающая, по некоторым сообщениям, 90% в локальном контроле опухоли, еще больше усложняет определение тактики ведения пациентов соответствующего профиля (Rades D. et al., 2007; Garg A.K. et al., 2012; Joaquim A.F. et al., 2013). Таким образом, с развитием на современном этапе химиотерапевтического и радиологического методов лечения появляется необходимость переоценки значимости хирургического вмешательства, его оптимального объема и срока проведения в комплексном лечении пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника.

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в области диагностики и лечения онкологических заболеваний, пациенты с метастатическим поражением позвоночника по-прежнему относятся к группе с высокой смертностью. В значительной степени это обусловлено отсутствием четких показаний для проведения оперативного вмешательства и выбора его оптимального объема, а также противоречивостью рекомендаций по дальнейшему лечению пациентов у онкологов-химиотерапевтов и радиологов (Коновалов Н.А. с соавт., 2016; Gasbarrini A. et al., 2004; Wibmer C. et al., 2011; Deng Z. et al., 2015; Barzilai O. et al., 2019). Кроме того, в литературе отсутствует

единое мнение относительно факторов, оказывающих влияние на локальный контроль опухоли и продолжительность жизни пациентов данного профиля после хирургического лечения (Laufer I. et al., 2013; Chan N.K. et al., 2014; Bate B.G. et al., 2015; Deng Z. et al., 2015). В целом анализ научных публикаций по теме исследования показывает, что, несмотря на разнообразие методов лечения и высокую частоту проведения оперативных вмешательств, нет устойчивой тенденции к улучшению качества жизни пациентов, а также не разработан единый алгоритм оптимальной тактики комплексного лечения пациентов с солитарными метастазами позвоночника. Практическая важность этих нерешенных вопросов определила цель и задачи диссертационного исследования.

Цель исследования – Обоснование рациональной тактики хирургического лечения в комплексной терапии пациентов с солитарными метастатическими поражениями позвоночника.

Задачи исследования

1. Проанализировать эпидемиологию развития солитарного метастаза, поражающего позвоночник, и определить очаговые клиничко-рентгенологические признаки данной патологии.
2. Оценить эффективность паллиативных декомпрессивно-стабилизирующих операций в комплексной терапии пациентов с солитарными метастазами позвоночника.
3. Исследовать эффективность тотальной спондилэктомии в комплексной терапии пациентов с солитарными метастазами позвоночника.
4. Провести сравнительную оценку эффективности между паллиативными декомпрессивно-стабилизирующими операциями и тотальной спондилэктомии в комплексной терапии пациентов с солитарными метастазами позвоночника.
5. Обосновать и предложить алгоритм выбора тактики комплексного лечения пациентов с солитарными метастазами позвоночника.

Научная новизна исследования

1. В результате эпидемиологического анализа получены новые сведения о первичной структуре солитарных метастазов позвоночника.

2. Получены новые сведения о наиболее значимых факторах, оказывающих влияние на локальный контроль опухоли и продолжительность жизни пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника.

3. Определена и подтверждена статистически эффективность стереотаксической радиотерапии в локальном контроле опухоли в послеоперационном периоде.

4. Обоснован и предложен оригинальный алгоритм выбора оптимальной тактики комплексного лечения профильных пациентов с учетом радиочувствительности опухоли, эпидуральной компрессии нервных структур, механической стабильности позвоночника и соматического статуса больного.

Практическая значимость

1. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника позволил уточнить показания к выполнению радикальных спондилэктоми и декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств различной травматичности.

2. Выявленные факторы риска развития локальных рецидивов метастатических очагов и низкой выживаемости, а также определение их значимости позволили своевременно выполнить радикальные и декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства и, соответственно, снизить долю неудовлетворительных исходов хирургического лечения.

3. Определенный в ходе исследования фактор риска развития местных рецидивов опухолей позволил оптимизировать дальнейшее этапное лечение профильных пациентов после хирургического вмешательства.

4. Разработанный алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника, обоснованный и предложенный на основании анализа мировой литературы и результатов собственных исследований, ориентирован на предупреждение неудовлетворительных результатов и направлен на повышение эффективности хирургического этапа лечения.

Методология и методы исследования

В ходе диссертационного исследования проведен анализ результатов комплексной терапии 183 пациентов с солитарными метастазами позвоночника, которым был выполнен хирургический этап лечения в клиниках ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ФГБУ «НИИО им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2010 по 2018 год. Были определены эпидемиологическая структура и основные клинико-рентгенологические характеристики солитарного метастатического поражения позвоночника, а также проведена сравнительная оценка эффективности различных вариантов хирургических вмешательств в комплексном лечении пациентов данного профиля. Для этого все пациенты первичной когорты были разделены на две группы в зависимости от объема оперативного вмешательства. В первую группу вошло 54 пациента, которым была выполнена радикальная резекция пораженного позвонка единым блоком с протезированием передней опорной колонны и задней инструментальной фиксацией. Во вторую группу вошли 129 пациентов после паллиативных декомпрессивно-стабилизирующих операций из заднего доступа.

В обеих группах изучались показатели продолжительности хирургического вмешательства, интраоперационной и дренажной кровопотери, сроков активизации и госпитализации, а также частота и характер осложнений оперативного лечения. Кроме того, проведен анализ динамики болевого синдрома, неврологического дефицита, функционального статуса и качества жизни пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, а также определены средняя продолжительность жизни пациентов и частота развития локальных рецидивов. Проведен анализ факторов, оказывающих возможное влияние на данные параметры у пациентов изучаемого профиля, и определены достоверные факторы риска, влияющие на продолжительность жизни и риски развития локальных рецидивов. Результатом анализа эффективности различных вариантов хирургического этапа лечения, а также изучения факторов, влияющих на продолжительность жизни и риски развития локальных рецидивов, явилась разработка усовершенствованной диагностической программы и алгоритма

выбора рациональной тактики хирургического лечения пациентов с солитарными метастазами позвоночника.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Радикальная резекция позвонка и декомпрессивно-стабилизирующее оперативное вмешательство у пациентов с солитарным метастатическим поражением являются высокоэффективными методами лечения, позволяющими достигать стабильности позвоночника, снижения уровня болевого синдрома и регресса неврологического дефицита.

2. Локальный рецидив метастатического очага и неврологический дефицит степени В-С по Frankel являются значимыми факторами, повышающими вероятность развития летального исхода у профильных пациентов.

3. Радикальное хирургическое лечение по сравнению с декомпрессивно-стабилизирующим вмешательством является более эффективной методикой локального контроля опухоли, однако сопровождающееся при этом более высокой частотой развития осложнений раннего послеоперационного периода, бóльшей продолжительностью операции, объемом интраоперационной кровопотери и длительностью стационарного лечения.

4. Сочетание декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств с последующей стереотаксической радиотерапией у пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника уменьшает вероятность продолженного роста опухоли и позволяет снизить вероятность развития осложнений, обусловленных травматичностью хирургического лечения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность положений и выводов диссертационного исследования определяется выполненным критическим обзором современных научных публикаций, проведенным анализом клинического материала (183 случая хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника) в соответствии с поставленными задачами, а также адекватной статистической обработкой полученных данных.

Основные результаты диссертационного исследования доложены на VIII всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Санкт-Петербург, 2020) и на научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию Ташкентской медицинской академии «Инновационные подходы в медицине» (Ташкент, 2022).

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертационных исследований, 3 статьи – в сборниках научных трудов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии и в практическую работу клиники травматологии и ортопедии ФГБОУ «ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, в практическую работу клиники ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, а также при обучении на базе указанного центра клинических ординаторов, аспирантов и травматологов-ортопедов, проходящих усовершенствование по программам дополнительного образования.

Личное участие автора в получении результатов

Диссертант принимал непосредственное участие в подборе, переводе и анализе публикаций по тематике диссертации, осуществил разработку клинической части исследования. Автор лично участвовал в обследовании и оперативном лечении, ведении пациентов. Диссертант произвел сбор и анализ первичной информации и ее статистическую обработку, сформировал единую базу собранных материалов, осуществил интерпретацию основных результатов проведенных исследований, написал все главы диссертационного исследования и его автореферат. Все клинические и рентгенологические показатели, а также отдаленные результаты хирургического лечения были изучены и проанализированы непосредственно диссертантом.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав (обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, трех глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы из 137 источников (22 отечественных и 115 иностранных авторов). Работа содержит 27 рисунков и 31 таблицу.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, освещены его научная новизна и практическая ценность, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе представлен критический анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника. Освещены данные о целях данного этапа лечения, различных подходах и возможных осложнениях у пациентов данного профиля. Проанализированы данные об отдаленных исходах лечения пациентов с описанной патологией. Установлено, что на сегодняшний день продолжается дискуссия о наличии определенных факторов риска локального прогрессирования метастатических очагов и продолжительности жизни пациентов после хирургического этапа лечения. При этом научно обоснованный и общепризнанный алгоритм предоперационного обследования и выбора оптимальной тактики хирургического лечения профильных пациентов отсутствует. Это и определило цель и задачи настоящей диссертационной работы.

Во второй главе представлены клинический материал и методы диссертационного исследования, построенного на анализе результатов комплексной терапии 183 пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника, которым был выполнен хирургический этап лечения в клиниках ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ФГБУ «НИИО им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2010 по 2018 год.

Пациенты, вошедшие в данное исследование, имели единичное экстрадуральное метастатическое поражение позвоночника с подтвержденным онкологическим анамнезом. Пациенты с наличием первичного опухолевого очага были исключены из исследования, так же, как и пациенты, оперированные без уточненного первичного вида опухоли. Кроме того, в исследование вошли пациенты, которым выполнялось оперативное лечение с прямой декомпрессией нервных структур и использованием стабилизирующих систем. Необходимость использования фиксирующей конструкции была обусловлена не только наличием непосредственно нестабильности, но и нарушением опорной функции позвоночника вследствие удаления опухоли и декомпрессии нервных структур.

Хирургическое лечение выполнялось по двум общепринятым методикам. В первом варианте объем операции включал удаление пораженного позвонка единым блоком (блок-резекция – en bloc) с протезированием межтеловым имплантатом и задней стабилизацией системами транспедикулярной фиксации. Второй вариант лечения заключался в расширенной ламинэктомии с циркулярной декомпрессией дурального мешка и фиксацией транспедикулярными системами. Инструментальная фиксация применялась на протяжении от 2 до 6 позвоночно-двигательных сегментов для стабилизации от одного до трех позвонков, смежных с пораженным. Период наблюдения составлял от момента оперативного вмешательства на позвоночнике до летального исхода или последнего контрольного осмотра.

В качестве критериев исключения были предложены наличие неоперированной первичной опухоли, неуточненного первичного очага, прочих метастазов, ранее перенесенных операций на позвоночнике, а также отсутствие данных полноценного предоперационного обследования. Также в работу не вошли пациенты с декомпенсированной соматической патологией (класс 4-5 по ASA), параплегией более 24 часов и наличием противопоказаний к проведению МРТ. Кроме проводимого хирургического этапа, все пациенты, вошедшие в данную работу, получали специфическую терапию основного онкологического заболевания.

Таким образом, пациенты, вошедшие в настоящее исследование, были отобраны согласно описанным выше критериям включения и исключения, что позволило нам сформировать полноценную когорту из 183 человек.

В третьей главе, отражены результаты проведенного анализа структуры входящих потоков пациентов, были определены основные характеристики солитарного метастатического поражения на основании изучения первичного онкологического процесса и преимущественного распространения вторичных очагов в различных отделах позвоночника. Была изучена зависимость локализации метастатического поражения от вида первичной опухоли. Кроме того, были определены основные клинико-рентгенологические проявления описанной патологии и оценены результаты предоперационного обследования пациентов. Оценка данного статуса проводилась с использованием современных шкал анализа неврологического дефицита по Frankel, общего состояния пациента по ASA и функционального статуса по ECOG-ВОЗ.

Результаты анализа структуры входящих потоков пациентов показали, что солитарное метастатическое поражение позвоночника было представлено в большинстве случаев метастазами рака молочной железы (43,2%) и почки (25,7%). Оценка преимущественного распространения вторичных очагов в различных отделах позвоночника в зависимости от вида первичной опухоли показала, что наиболее часто метастатические очаги выявлялись в грудном отделе позвоночника (70,5%). В этот отдел метастазировало подавляющее большинство новообразований почки (68,1%), молочной железы (84,8%) и легкого (93,7%) (табл. 1).

Анализ метастазов по типу опухолевого поражения выявил в большинстве случаев эпидуральное и паравертебральное распространение опухоли (77%), что могло свидетельствовать как о позднем обращении пациентов за медицинской помощью, так и о быстром локальном прогрессировании. Значимой зависимости типа опухолевого роста от вида первичной опухоли и локализации метастатического очага выявлено не было.

Распределение вторичных очагов в зависимости от вида первичной опухоли
(n=183)

Вид первичной опухоли	Отдел позвоночника			
	Шейный (C1-C7)	Грудной (Th1-Th12)	Пояснично-крестцовый (L1-S5)	Все отделы
Рак почки	0	32 (68,1%)	15 (31,9%)	47 (25,7%)
Рак молочной железы	2 (2,5%)	67 (84,8%)	10 (12,7%)	79 (43,2%)
Рак легкого	1 (6,3%)	15 (93,7%)	0	16 (8,7%)
Рак предстательной железы	0	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (6%)
Рак толстой кишки	0	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (8,2%)
Рак матки	0	2 (16,7%)	10 (83,3%)	12 (6,6%)
Рак кожных покровов	0	3 (100%)	0	3 (1,6%)
Всего	3 (1,6%)	129 (70,5%)	51 (27,9%)	183 (100%)

По результатам проведенного анализа также была выявлена статистически значимая корреляция локализации метастатического очага и типа распространения опухоли с тяжестью неврологического дефицита и уровнем болевого синдрома в нижних конечностях. Так, поражение грудного отдела позвоночника и эпидуральный тип распространения опухоли с большей вероятностью приводили к тяжелым неврологическим нарушениям ($p=0,001$). При этом локализация метастатического очага в поясничном отделе статистически значимо сопровождалась более выраженным болевым синдромом в спине ($p=0,021$). Данные результаты объясняются анатомическими особенностями расположения спинного мозга и различной стабильностью изучаемых отделов позвоночника.

В четвертой главе исследования мы провели анализ основных интраоперационных показателей раннего послеоперационного периода, структуры и частоты развития осложнений хирургического этапа, а также оценку эффективности лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника в целом.

Для этого на данном этапе работы общая когорта пациентов была разделена на 2 группы в зависимости от объема проведенного оперативного лечения. I группу составили 54 пациента, которым было выполнено радикальное оперативное лечение в объеме резекции пораженного позвонка единым блоком с передним корпородезом при помощи протеза тела позвонка и задней транспедикулярной фиксации. Во II группу были включены 129 пациентов после паллиативных декомпрессивно-стабилизирующих операций из заднего доступа. Проведенный анализ в рамках предварительной оценки сопоставимости исследуемых групп не выявил статистически значимой разницы распределения пациентов по возрасту, полу, неврологическому статусу, функциональной активности, тяжести общего состояния и качеству жизни до оперативного лечения в обеих группах сравнения.

Сравнительный анализ основных интраоперационных показателей выявил бóльшую продолжительность оперативного вмешательства у пациентов группы радикальной резекции по сравнению с группой декомпрессивно-стабилизирующего хирургического лечения ($p=0,001$). Кроме того, был выявлен больший объем интраоперационной кровопотери в группе радикальной резекции ($p=0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ основных интраоперационных показателей

Показатель	I группа (n=54)	II группа (n=129)	P значение
Продолжительность операции, мин.	226,0 ± 37,9	155,0 ± 29,7	0,001
Объем интраоперационной кровопотери, мл	838,0 ± 475,0	623,0 ± 289,5	0,001
Объем дренажной кровопотери, мл	262,0 ± 71,3	273,0 ± 75,8	0,354

При анализе основных показателей раннего послеоперационного периода было выявлено статистически значимое различие между основными исследуемыми группами в продолжительности периода стационарного лечения ($p=0,001$) (табл. 3).

Основные показатели раннего послеоперационного периода

Показатель	I группа (n=54)	II группа (n=129)	P значение
Средние сроки активизации, сут.	2,7 ± 0,7	2,4 ± 0,9	0,065
Средние сроки госпитализации, сут.	28,7 ± 6,6	22,1 ± 3,7	0,001

Анализ структуры и частоты развития послеоперационных осложнений в данных группах показал, что частота инфекционных осложнений области хирургического вмешательства была значимо выше в группе пациентов с декомпрессивно-стабилизирующим лечением – 38 (29,5%) против 8 (14,8%); $p=0,038$. Кроме того, у пациентов данной группы чаще определялась ликворея в послеоперационном периоде – 28 (21,7%) против 4 (7,4%); $p=0,021$. Данные осложнения, по всей видимости, могут быть следствием большей частоты интраоперационного повреждения ТМО у пациентов второй группы: 49 (37,9%) против 12 (22,2%); $p=0,040$), что, по всей видимости, связано с меньшим объемом резервного пространства вследствие эпидурального распространения опухоли и более частым рубцово-спаечным процессом с вовлечением ТМО.

Анемия средней и тяжелой степеней в раннем послеоперационном периоде значимо чаще была диагностирована в группе пациентов радикального хирургического лечения – 19 (35,2%) против 21 (16,3%); $p=0,001$. Кроме того, частота развития таких осложнений, как гемоторакс и пневмония, также статистически значимо была выше в первой группе пациентов ($p=0,001$). Данные различия, по всей видимости, обусловлены техническими особенностями удаления тела позвонка при радикальном варианте хирургического лечения, связанными с близким расположением плевральных полостей и нередким вовлечением париетальной плевры в паравертебральный спаечный процесс.

Частота возникновения местного рецидива опухоли в отдаленном послеоперационном периоде статистически значимо была выше у пациентов группы декомпрессивно-стабилизирующего хирургического лечения – 34 (26,4%) против 4 (7,4%); $p=0,004$.

Следующей частью данного этапа была сравнительная оценка динамики болевого синдрома, неврологического дефицита и качества жизни пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Динамика болевого синдрома в спине показала уменьшение болей на момент первого контрольного осмотра и статистически значимо отличалась в исследуемых группах через 6 месяцев после операции (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ динамики болевого синдрома в спине

Группа	Оценка по ВАШ, баллы				
	до операции	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
I группа (n=54)	6,1 ± 1,9	3,8 ± 1,1	3,7 ± 1,0	3,3 ± 0,7	3,3 ± 0,7
II группа (n=129)	6,0 ± 2,0	4,1 ± 1,3	4,2 ± 1,3	4,3 ± 1,0	3,9 ± 1,0
P значение	0,788	0,148	0,017	0,001	0,023

Неврологический дефицит регрессировал в обеих группах после оперативного лечения и в динамике статистически отличался к первому году послеоперационного периода наблюдения ($p = 0,017$) (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ динамики неврологического дефицита

Группа	Неврологический дефицит по Frankel				
	до операции	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
I группа (n=54)	3,1 ± 1,2	3,7 ± 0,9	4,1 ± 0,9	4,6 ± 0,6	4,9 ± 0,3
II группа (n=129)	3,1 ± 1,0	3,9 ± 0,8	4,2 ± 0,7	4,1 ± 1,0	4,5 ± 1,1
P значение	0,794	0,263	0,613	0,017	0,113

Качество жизни пациентов обеих групп прогрессивно улучшалось после хирургического вмешательства, но после 6 месяцев статистически значимо было выше у пациентов I группы, что связано, по всей видимости, с увеличением частоты локальных рецидивов у пациентов II группы (табл. 6).

Сравнительный анализ динамики качества жизни

Группа	Качество жизни по ODI				
	до операции	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
I группа (n=54)	37,1 ± 4,2	31,6 ± 4,1	22,5 ± 4,9	18,4 ± 3,8	19,6 ± 4,1
II группа (n=129)	37,9 ± 3,7	30,8 ± 4,4	26,6 ± 4,2	32,1 ± 4,0	33,2 ± 3,9
P значение	0,169	0,203	0,001	0,001	0,001

Следующим этапом были определены средняя продолжительность жизни пациентов в обеих группах и частота развития локальных рецидивов. Данные показатели являлись ключевыми в оценке эффективности хирургического этапа лечения, вследствие чего были изучены факторы, оказывающие на них свое влияние.

Анализ общей выживаемости пациентов при помощи метода Kaplan – Meier показал, что медиана продолжительности жизни у пациентов группы радикального хирургического лечения составила 21 месяц, в то время как в группе паллиативного декомпрессивно-стабилизирующего этот показатель был равен 18 месяцам. Однако, несмотря на выявленную тенденцию, при сравнении данных обеих групп на основании критерия Log-rank статистически значимых различий в продолжительности жизни в зависимости от типа операции не выявлено ($p=0,095$).

При дальнейшем анализе были оценены факторы, оказывающие возможное влияние на выживаемость пациентов общей когорты. К таким факторам относились наличие локального рецидива опухоли, выраженный неврологический дефицит, проведение в послеоперационном периоде стереотаксической радиотерапии, а также пол и возраст пациентов. Для определения независимой значимости данных факторов с учетом возможной взаимной корреляции был проведен анализ выживаемости при помощи регрессионной модели Кокса (табл. 7).

Анализ факторов влияющих на выживаемость

Факторы	Значение p	Отн. шансов	95% ДИ
Пол	0,949	0,99	0,65 – 1,50
Возраст	0,398	0,99	0,97 – 1,01
Локальный рецидив	0,017	1,64	1,09 – 2,46
СРТ	0,420	0,84	0,55 – 1,28
Неврологический дефицит	0,001	2,29	1,51 – 3,45

По результатам данного анализа было подтверждено влияние выраженного неврологического дефицита ($p=0,001$) и локального рецидива опухоли ($p=0,017$) на выживаемость пациентов. Продолженный рост опухоли повышает вероятность развития летального исхода в 1,64 раза ($p = 0,017$; отн. шансов: 1,64; 95% доверительный интервал 1,09 – 2,46), а неврологический дефицит степени В-С по Frankel увеличивает данную вероятность в 2,3 раза ($p = 0,001$; отн. шансов: 2,29; 95% доверительный интервал 1,51 – 3,45). Анализ выживаемости Kaplan – Meier показал, что медиана продолжительности жизни пациентов с неврологическим дефицитом уровня В-С по Frankel составляла 16 месяцев, в то время как у пациентов с менее выраженным неврологическим дефицитом (D-E степенью по Frankel) была равна 27 месяцам ($p = 0,001$). Влияние появления локального рецидива опухоли на среднюю продолжительность жизни также было подтверждено статистически при помощи анализа Kaplan – Meier. Так медиана продолжительности жизни пациентов с выявленным локальным рецидивом составляла 15 месяцев, без локального прогрессирования опухоли - 21 месяц ($p = 0,004$). Кроме того, при помощи регрессионного анализа Кокса была проведена оценка факторов, влияющих на развитие локального рецидива (табл. 8).

Таблица 8

Анализ факторов риска локального рецидива

Факторы	Значение p	Отн. шансов	95% ДИ
Возраст	0,582	0,99	0,94 – 1,04
СРТ	0,017	3,59	1,26 – 10,23
Тип первичной опухоли	0,747	1,04	0,81 – 1,33

По результатам данного анализа была подтверждена статистическая значимость фактора проведения стереотаксической радиотерапии в послеоперационном периоде ($p = 0,017$): проведение СРТ в послеоперационном периоде уменьшало вероятность развития локального рецидива опухоли более чем в 3,5 раза ($p = 0,017$; отн. шансов: 3,59; 95% ДИ 1,26–10,23).

В пятой главе представлен алгоритм выбора оптимальной тактики лечения для пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника. Данный алгоритм для удобства восприятия поделен на две блок-схемы. Первая часть описывает тактику принятия решения при наличии симптоматического солитарного метастаза, клинически проявляющегося признаками компрессии нервных структур (рис. 1).

В случаях, когда солитарное метастатическое поражение протекает бессимптомно или единственным клиническим проявлением является болевой синдром, выбор наиболее рациональной тактики лечения предложен в следующей части алгоритма (рис. 2).

Предложенный алгоритм позволяет комплексно подходить к выбору тактики лечения пациентов соответствующего профиля, основываясь на ключевых патологических проявлениях метастатического поражения, основных характеристиках опухоли и общем состоянии пациента. С учетом развития перспективных методов лечения радикальное хирургическое вмешательство рекомендуется в исключительных случаях. Кроме того, в данном алгоритме не используется оценка продолжительности жизни, что обусловлено значительными изменениями в выживаемости на фоне применяемых современных методов комплексного лечения у пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника.

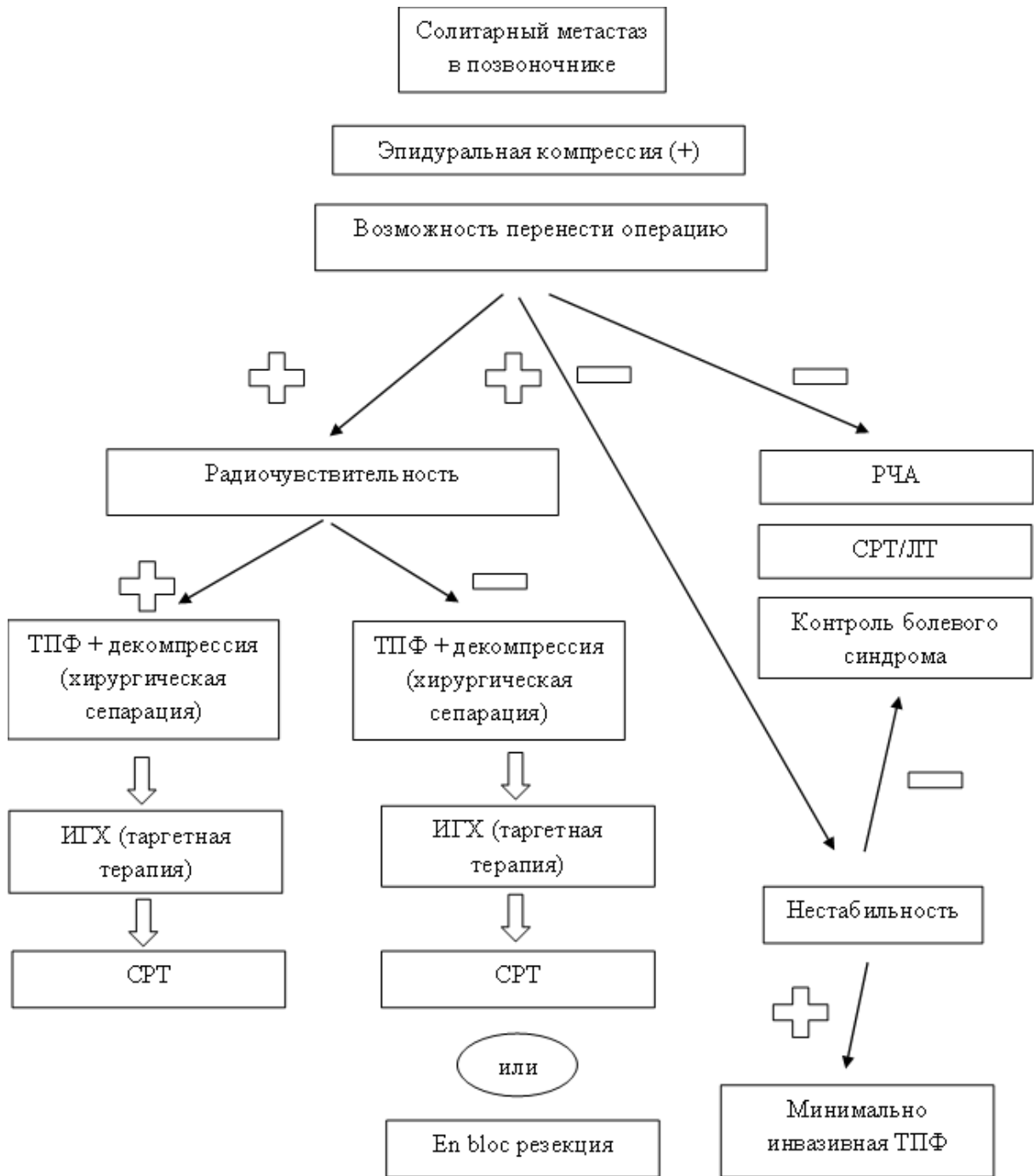


Рис. 1. Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с симптоматическим солитарным метастатическим поражением позвоночника

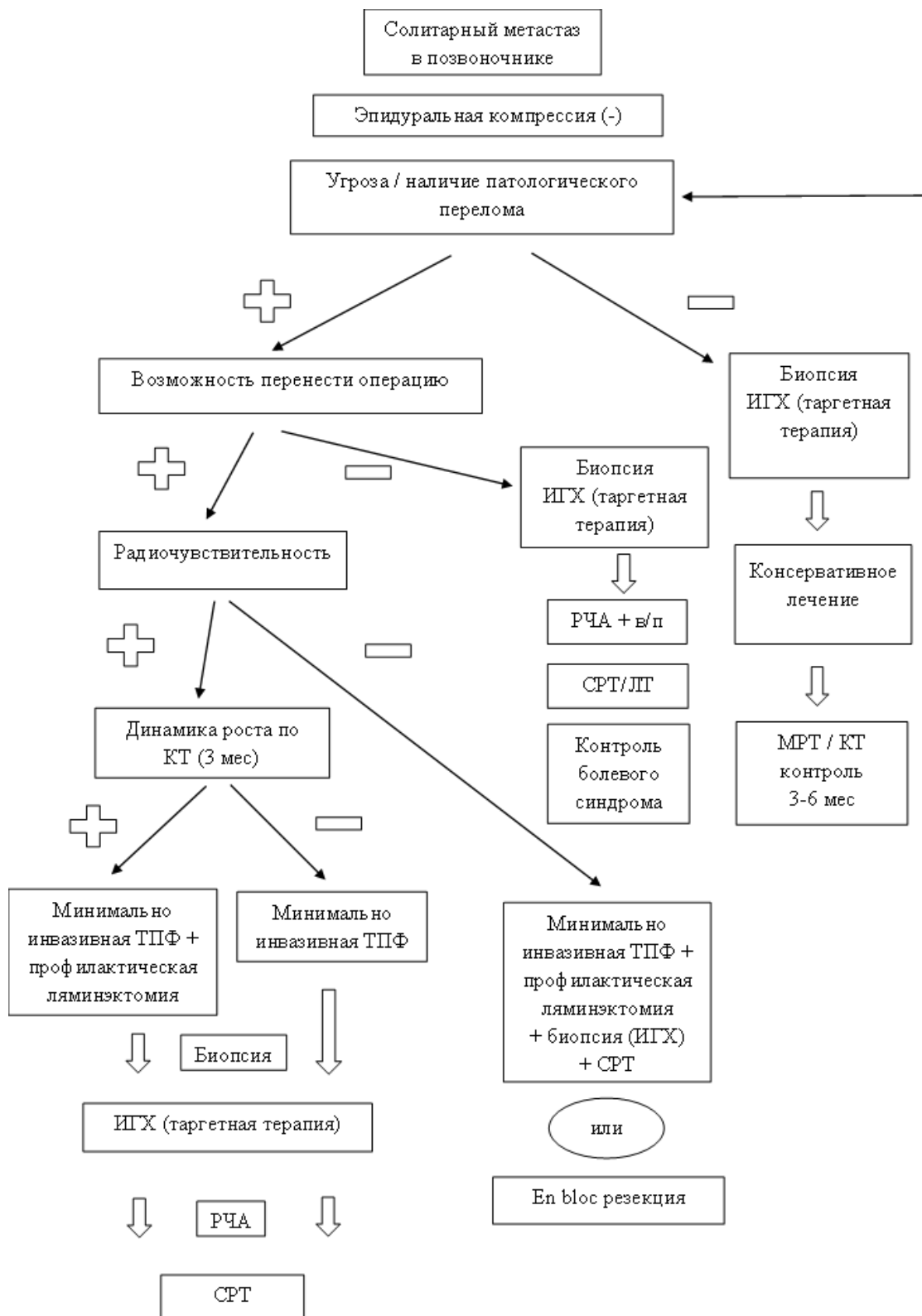


Рис. 2. Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с бессимптомным солитарным метастатическим поражением позвоночника

В заключении подведены общие итоги проведенной работы, кратко обсуждены полученные результаты, а также представлены сведения по решению всех пяти задач диссертационного исследования и реализации его цели.

ВЫВОДЫ

1. Солитарные метастатические поражения позвоночника в изученной когорте профильных пациентов были представлены, в большинстве случаев, метастазами рака молочной железы (43,2%) и почки (25,7%) с эпидуральным и паравертебральным распространением опухоли (77%) и преимущественной локализацией в грудном отделе позвоночника (70,5%).

2. Декомпрессивно-стабилизирующее хирургическое лечение способствует снижению уровня болевого синдрома (с 6,0 до 3,9 баллов по ВАШ), регрессу неврологического дефицита (с С до D-E по Frankel) и улучшению качества жизни пациентов (с 37,9 до 33,2 баллов по ODI) в течение 24 месяцев после операции. Однако частота возникновения местного рецидива опухоли достигает при этом варианте лечения 26,4%.

3. Радикальное хирургическое лечение пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника приводит к значимому снижению болевого синдрома (с 6,1 до 3,3 баллов по ВАШ), регрессу неврологического дефицита (с С до D-E по Frankel) и улучшению качества жизни пациентов (с 37,1 до 19,6 баллов по ODI) в течение 24 месяцев после операции, является эффективной методикой локального контроля опухоли с частотой местного рецидива 7,4%, однако относится к высокотравматичным оперативным вмешательствам с высокой частотой осложнений раннего послеоперационного периода и может быть рекомендовано пациентам с предшествующей лучевой терапией в анамнезе или с поражением 2-х и более уровней.

4. Локальный рецидив метастатического очага и выраженный неврологический дефицит степени В-С по Frankel являются значимыми факторами, влияющими на продолжительность жизни и повышающими вероятность развития летального исхода в 1,6 ($p=0,017$) и 2,3 ($p=0,001$) раза соответственно.

5. Проведение стереотаксической радиотерапии в послеоперационном периоде у пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника уменьшает вероятность продолженного роста опухоли в 3,5 раза ($p = 0,017$) и позволяет добиться статистически сопоставимой продолжительности жизни пациентов в обеих группах (21 месяц после радикального и 18 месяцев после паллиативного декомпрессивно-стабилизирующего лечения).

6. Разработанный алгоритм оптимизации тактики лечения пациентов с солитарными метастатическими поражениями позвоночника позволяет повысить эффективность хирургического этапа за счет уточнения показаний к различным оперативным вмешательствам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предоперационное планирование лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника, кроме стандартного обследования, должно включать оценку радиочувствительности опухоли, динамику роста очага, угрозы патологического перелома и возможности пациента перенести хирургическое вмешательство необходимого объема.

2. Патогистологический анализ опухолевой ткани метастатического очага с иммуногистохимическим анализом для определения возможности проведения таргетной терапии является обязательным вне зависимости от типа первичной опухоли и объема планируемого хирургического лечения.

3. Радикальное хирургическое вмешательство у пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника может рекомендоваться пациентом с предшествующей лучевой терапией в анамнезе или с поражением 2-х и более уровней в связи с ограниченной эффективностью радиохирургического лечения.

4. Для транспедикулярной стабилизации у пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника рекомендуется использовать минимально инвазивные системы чрескожной фиксации с целью снижения травматичности операционного доступа.

ОСНОВНЫЕ ПЕЧАТНЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Фадеев Е.М., Усиков В.В., Хайдаров В.М., Филиппов К.В., Купарадзе И.М. Хирургическое лечение больных при злокачественных опухолевых поражениях позвоночника // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 12. – С. 97–101.**

2. **Ptashnikov D., Zaborovskii N., Kostrickii S., Mikaylov D., Masevnin S., Smekalenkov O., Kuparadze I. Metastasectomy and Targeted Therapy for Patients With Spinal Metastases of Renal Cell Carcinoma // Int. J. Spine Surg. – 2020. – Vol. 14, N 6. – P. 982-988. doi: 10.14444/7147.**

3. **Реконструктивные и стабилизирующие вмешательства в комплексной терапии пациентов с солитарными метастазами позвоночника/ Купарадзе И., Фадеев Е.М., Усиков В.В., Хмара В.М., Карагезов Г., Имомалиев Б.Т.. // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022 Vol.24. №6 pp.94-99.**

4. **Масевнин С.В., Пташников Д.А., Левченко Е.В., Заборовский Н.С., Купарадзе И. Соматическая патология как фактор риска задержки оперативного лечения у пациентов с метастатическим поражением позвоночника // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 3. – С. 416–420.**