

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н., профессор Д.А. Пташников
д.м.н., профессор Э.Э. Топузов

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЛИТАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ПОЗВОНОЧНИКА	13
1.1. Эпидемиология метастатического поражения позвоночника	13
1.2. Диагностика метастатического поражения позвоночника	16
1.3. Выбор тактики лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника	16
1.4. Возможности современного химиотерапевтического лечения	18
1.5. Возможности радиологического лечения	18
1.6. Цели хирургического лечения	24
1.7. Принципы хирургического лечения	30
1.8. Возможности минимально инвазивного хирургического лечения	32
1.9. Резюме	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Структура и общая характеристика диссертационного исследования	36
2.2. Общая характеристика пациентов	38
2.3. Методы обследования больных	41
2.3.1. Магнитно-резонансная томография	41
2.3.2. Рентгенологическое обследование	42
2.3.3. Компьютерная томография	44
2.3.4. Радионуклидные методы диагностики скелета	46
2.3.4.1. Остеосцинтиграфия	46
2.3.4.2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография	47
2.3.4.3. Позитронно-эмиссионная томография	48
2.4. Статистический анализ полученных данных	51

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СОЛИТАРНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА	53
3.1. Эпидемиология солитарных метастатических опухолей позвоночника	53
3.2. Оценка вертебро-неврологического статуса	59
3.3. Изучение влияния особенностей опухолевого поражения на основные клинические проявления	61
3.4. Обсуждение полученных результатов	65
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЛИТАРНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА	67
4.1. Особенности техники декомпрессивно-стабилизирующего хирургического вмешательства	68
4.1.1. Техника и декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства с использованием минимально инвазивных методик	72
4.2. Особенности техники радикального хирургического вмешательства	75
4.2.1. Особенности радикального хирургического вмешательства на грудном отделе позвоночника	75
4.2.2. Особенности радикального хирургического вмешательства на поясничном отделе позвоночника	79
4.3. Оценка эффективности хирургического лечения	83
4.3.1. Анализ основных интраоперационных показателей	84
4.3.2. Анализ основных показателей раннего послеоперационного периода	85
4.3.3. Анализ основных осложнений хирургического лечения	87
4.3.4. Анализ динамики основных показателей качества жизни	89
4.4. Анализ результатов лечения пациентов	91
4.4.1. Сравнительный анализ выживаемости пациентов	91

4.4.2. Анализ факторов влияющих на выживаемость пациентов	92
4.5. Обсуждение полученных результатов	95
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ	99
5.1. Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения для пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116
ПРИЛОЖЕНИЕ	130

ВВЕДЕНИЕ

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 (Мушкин А.Ю. с соавт., 2012; Коновалов Н.А. с соавт., 2016; Laufer I. et al., 2012; Barzilai O. et al., 2019).

Позвоночник, благодаря своему анатомическому положению, физиологическим особенностям, сложной биомеханики 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 клиники 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.V. 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 (Мусаев Э.Р. с соавт., 2016; 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 (Кулага А.В.,

Мусаев Э.Р., 2018; 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). Но 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 (Кабардаев Р.М., Мусаев Э.Р., 2018; Gasbarrini 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; Massicotte E. et al., 2012; Gerszten P.C. et al., 2009). 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 90% в локальном контроле опухоли, еще больше усложняет определение тактики ведения пациентов соответствующего профиля (Мушкин М.А., Дулаев А.К., Мушкин А.Ю., 2018; Rades D. et al., 2007; Garg A.K. et al., 2012; Joaquim A.F. et al., 2013).

Таким образом, с развитием на современном этапе возможностей 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. При этом, 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 профильной литературе отсутствует единое мнение относительно факторов, оказывающих влияние на локальный контроль опухоли и продолжительность жизни пациентов данного профиля после хирургического лечения (Мусаев Э.Р. с соавт., 2016; 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 профильных публикаций показывает, что, несмотря на разнообразие представленных методов лечения и высокую частоту проведения оперативных вмешательств, нет устойчивой тенденции к увеличению качества жизни пациентов, а также не выделено единого алгоритма оптимальной тактики комплексного лечения пациентов с солитарными метастазами позвоночника.

Практическая важность этих нерешенных вопросов определили 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 структуру входящих потоков пациентов с солитарными метастатическими поражениями позвоночника 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 спондилэктомией 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 анализа входящих потоков пациентов 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 диссертационного исследования

1. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника позволил уточнить показания к выполнению радикальных спондилэктомий 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 «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» МЗ РФ, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ФГБУ «НИИО им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в период с 2010 по 2018 год.

При этом были определены эпидемиологическая структура и основные клиничко-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 частоты и характера осложнений оперативного лечения. Кроме того, проведен анализ динамики болевого синдрома, неврологического дефицита, функционального статуса и качества жизни пациентов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, а также определены средняя продолжительность жизни пациентов и частота развития локальных рецидивов. Выполнен анализ факторов, оказывающих возможное влияние на данные параметры у пациентов изучаемого профиля и определены достоверные факторы риска, влияющие на продолжительность жизни и вероятность 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 сопровождается при этом более высокой частотой развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, большими

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.

Апробация и реализация диссертационной работы

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу клиники ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России и ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Материалы диссертации используются также при обучении на базе указанных организаций 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 данных литературы по исследуемой тематике, осуществил разработку клинической части исследования. Автор лично участвовал в обследовании, оперативном лечении и 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.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЛИТАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ПОЗВОНОЧНИКА

1.1. Эпидемиология метастатического поражения позвоночника

Метастатическое поражение костей рассматривается на сегодняшний день как один из основных факторов, значительно снижающих качество жизни пациентов с онкологическим процессом. При этом данная патология становится более актуальной на фоне общего старения населения в мире и увеличения продолжительности жизни пациентов соответствующего профиля в результате улучшения методов комплексного лечения онкологических заболеваний (Коновалов Н.А. с соавт., 2016; Laufer I. et al., 2012; Barzilai O. et al., 2019).

Метастатическое поражение является наиболее распространенной онкологической патологией позвоночника. Вторичный характер имеют примерно 90% новообразований, обнаруживаемых при визуализации позвоночника (Jacobs W.B. et al., 2001). По данным исследований, частота первичных опухолей позвоночника не превышает 4,6% (Миронова Ю.А. с соавт., 2012; Орлов В.П. с соавт., 2014; Коновалов Н.А. с соавт., 2015).

Позвоночник является третьей по частоте локализацией метастатических очагов после легких и печени (Усиков В.Д. с соавт., 2008; Жуковец А.Г. с соавт., 2012; Миронова Ю.А. с соавт., 2012; Кострицкий С.В. с соавт., 2013; Hosono N. et al., 1995; Krishnaney A.A. et al., 2004), а в структуре костных метастазов имеет долю более 70% (Коновалов Н.А. с соавт., 2015; Aaron A.D. et al., 1994). Симптоматические метастазы в позвоночник часто являются первым клиническим проявлением у 12–20% больных раком, тогда как у 5–36% пациентов, а по некоторым данным, у 40% больных с системной злокачественной патологией выявляется метастатическое поражение позвоночника (Schiff D. et al., 1997; Klimo P. Jr. et al., 2004). Кроме того, согласно некоторым исследованиям, у 30–70% пациентов с первичной опухолью при вскрытии обнаруживаются метастазы в позвонках (Wong D.A. et al., 1990; Jacobs W.B. et al., 2001). Также Е.

Ziu с соавторами (2020) отмечают, что среди умерших пациентов с раком молочной железы или простаты частота метастатического поражения позвоночника достигает 70–90%.

Высокая частота данной патологии обусловлена преимущественно гематогенным метастазированием большинства злокачественных опухолей, богатой васкуляризацией тел позвонков и значительной протяженностью позвоночного столба (Балаев П.И. с соавт., 2016; Deng Z. et al., 2015). При этом очаги вторичного поражения наиболее часто локализуются в задних отделах тел позвонков и реже в передних отделах и ножках позвонков (Kim D. et al., 2013).

Метастазы в позвоночник чаще всего представлены костными вариантами, но не ограничиваются поражением исключительно костной ткани и примерно в 20% случаев опухоль выходит за границы позвонка, нередко с инвазией в просвет позвоночного канала и сдавлением нервных структур. При этом, у 5–10% пациентов с онкологической патологией развивается метастатическая компрессия спинного мозга (Bilsky M.H. et al., 1999; Jacobs W.B. et al., 2001). В 94–98% случаев метастатическое поражение позвоночника имеет вертебральный и эпидуральный характер распространения. Инtradуральные экстремедуллярные и интрамедуллярные очаги вторичного генеза встречаются значительно реже – на их долю приходится 5–6% и 0,5–1% спинальных метастазов соответственно (Spratt D.E. et al., 2017).

Распространение метастатического поражения позвоночника значительно отличается в зависимости от вида первичной опухоли и в процентном соотношении представлено в таблице 1.

При этом наиболее распространенными источниками метастатического поражения позвоночника являются рак молочной железы (21%), рак легких (19%) и рак простаты (7,5%) (Ziu E. et al., 2020). Кроме того, данные виды онкологической патологии метастазируют в позвоночный столб на ранних стадиях заболевания, что в значительной степени обуславливает высокую частоту встречаемости метастазов данных типов опухолей.

Распределение пациентов с метастатическим поражением позвоночника по виду первичной опухоли (Коновалов Н.А. с соавт., 2015; Ibrahim A. et al., 2008; Hagberg K.W. et al., 2013)

Вид первичной опухоли	Частота встречаемости метастатического поражения позвоночника в популяции, %
Рак лёгкого	12,80
Гематологические опухоли	5,44
Рак молочной железы	1,90
Рак желудка	1,77
Рак предстательной железы	1,49
Рак печени	1,08
Метастаз без первичного очага	0,81
Другие метастатические опухоли	5,31

По локализации метастатического поражения вторичные очаги чаще встречаются в грудном отделе, реже в поясничном и наиболее редко – в шейном отделе позвоночника (Silverberg E.V. et al., 1990; Mundy G.R. et al., 2002; Laufer I. et al., 2012). При этом доля поражения грудного отдела достигает 60–80%, поясничного – 15–30%, шейного – 8,1–10,0% (Миронова Ю.А. с соавт., 2012; Балаев П.И. с соавт., 2016; Kim D. et al., 2013).

В грудной отдел позвоночника наиболее часто метастазируют рак легкого (через легочные вены) и рак молочной железы (через анастомоз между непарной веной и венозным сплетением Бэтсона). Рак предстательной железы чаще дает метастазы в пояснично-крестцовый отдел позвоночника через тазовое венозное сплетение. Метастатическое поражение на нескольких уровнях встречается более чем у половины пациентов (Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., 2016).

Наибольшая частота выявления метастатического поражения позвоночника приходится на возраст от 40 до 65 лет, что соответствует возрасту наиболее высокого риска развития онкологических заболеваний (Jacobs W.B. et al., 2001).

1.2. Диагностика метастатического поражения позвоночника

В последнее время в обследовании пациентов с онкологической патологией отмечается тенденция к прогрессивному увеличению числа диагностических критериев. В настоящий момент общепризнано, что комплексный подход к диагностике метастатического поражения позвоночника с использованием современных систем оценки ключевых параметров позволяет получать объективную картину состояния пациента, прогнозировать дальнейшее течение патологического процесса и определять тактику лечения. Вместе с тем существование на сегодняшний день множества оценочных методик, шкал и опросников для пациентов данного профиля, а также противоречивые результаты оценки их объективности в определенной степени усложняют процесс обследования и в конечном итоге – выбор тактики лечения для практикующих врачей (Barzilai O. et al., 2019).

Ключевые параметры, используемые для комплексной оценки состояния пациентов с метастатическим поражением позвоночника, включают определение качества жизни (HRQoL, ODI), механической стабильности позвоночника (SINS), неврологического и функционального статуса (Frankel, McAfee, ECOG), степени эпидурального распространения опухоли (Tomita), а также гистологической картины и геномного профиля опухоли. Кроме того, с использованием данных параметров производится определение прогноза выживаемости как основного фактора, влияющего на выбор тактики лечения.

1.3. Выбор тактики лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника

Совершенствование и широкое использование современных диагностических инструментов, внедрение таргетной терапии,

радиохирургических и других инновационных методов произвело революцию в лечении метастатического поражения позвоночника. Наряду с улучшением результатов лечения пациентов данного профиля, огромное количество знаний и широкий спектр современных методик чрезвычайно усложнили парадигмы лечения. Лечение метастатического поражения позвоночника требует усилий мультидисциплинарной команды, включающей хирургов, радиологов, химиотерапевтов, специалистов противоболевой терапии и реабилитации, а также интервенционных радиологов.

Несмотря на то, что в литературе широко распространено мнение относительно необходимости лечения симптоматических метастазов, вопрос о предпочтительном протоколе лечения еще требует обсуждения. Современная онкология предлагает множество вариантов лечения, включая лучевую терапию, хирургическое вмешательство, химиотерапию, иммунотерапию и гормональную терапию (Deng Z. et al., 2015). Существуют различные показания для определения тактики лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника. Структура принятия решений состоит из оценки неврологического статуса, онкологических критериев, механических факторов и общего состояния пациента. Независимо от этого, целями лечения являются уменьшение болевого синдрома, устранение механической нестабильности, восстановление или поддержание неврологической функции, локальный контроль метастатических очагов и улучшение качества жизни. Несколько десятилетий назад для пациентов с метастазами было предложено только два варианта лечения – лучевая терапия или оперативное вмешательство. В настоящее время широко распространено лечение на основании комплексной оценки, включающее комбинацию традиционной хирургии, стандартной лучевой терапии, таргетной химиотерапии, а также новых технологий, таких как стереотаксическая радиохирургия (SRS), и современных минимально инвазивных методик (радиочастотная абляция, чрескожная вертебропластика (ВП), чрескожная транспедикулярная фиксация), которые в определенной степени увеличивают продолжительность и качество жизни пациентов.

1.4. Возможности современного химиотерапевтического лечения

Считается, что биологическая терапия, включающая на сегодняшний день молекулярную таргетную терапию и иммунотерапию, играет важную роль в современном лечении злокачественной онкологической патологии. Определить показания для конкретного варианта данной терапии позволяет анализ генетических подтипов гистологического материала первичной опухоли (Choi D. et al., 2017). В пересмотренной прогностической системе, предложенной Н. Katagiri с соавторами (2014), оценена эффективность молекулярной таргетной терапии при соответствующих результатах генетического анализа первичной опухоли. Так, например, метастазы рака легкого на фоне лечения таргетными препаратами были обозначены как примеры опухоли умеренного роста, в то время как метастазы рака легкого без применения таргетных препаратов относились к примерам опухолей агрессивного роста (Katagiri H. et al., 2014). Анализ генетического профиля и включение его результатов в системы выбора оптимальной тактики лечения становятся определенным трендом, что соответствует эволюции молекулярной генетики (Chang S.Y. et al., 2020).

1.5. Возможности радиологического лечения

Лучевая терапия традиционно считается наиболее эффективным и наименее инвазивным методом локального контроля опухолевых очагов. Ионизирующее облучение способствует необратимому повреждению молекул ДНК и нарушению структуры злокачественных клеток, что подавляет возможность деления или приводит к их гибели. Однако перед проведением лучевой терапии необходимо оценить чувствительность опухоли к облучению. Гистологический тип опухоли является наиболее важной характеристикой, влияющей на данную чувствительность. Лимфома, семинома, хориокарцинома и миелома считаются радиочувствительными гистологическими вариантами (Gerszten P.C. et al., 2009; Maranzano E. et al., 2005; Rades D. et al., 2006), в то время как солидные опухоли, такие как метастазы рака почки, щитовидной железы, гепатоцеллюлярного рака, толстой кишки, немелкоклеточного рака легкого, саркома и меланома являются

радиорезистентными вариантами (Rades D. et al., 2002; Rades D. et al., 2006). Однако в литературе описаны и некоторые радиочувствительные солидные опухоли, такие как рак молочной железы, предстательной железы, яичников, мелкоклеточный рак легких и нейроэндокринные карциномы (Vacci G. et al., 1982). Кроме чувствительности к облучению ведущее значение в эффективности лечения радиологическими методами принадлежит типу применяемой лучевой терапии и соблюдению такого основного принципа, как подведение к опухоли максимально возможной дозы с минимальным повреждением окружающих тканей.

Конвенциональная лучевая терапия — это традиционная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с использованием простых методик облучения опухолевых очагов (прямоугольные поля облучения с применением стандартных защитных свинцовых блоков, которыми экранируют здоровые органы и ткани). При этом выбор границ лечебного поля осуществляется на основе проекции на кожу пациента, а само планирование облучения выполняется на основе одного или нескольких поперечных срезов, изготовленных на основе поперечных компьютерных томограмм. Из-за относительной узости пространства позвоночного канала, непосредственной близости спинного мозга и тяжести последствий лучевого поражения нервных структур разовая доза, которую можно применить с помощью конвенциональной лучевой терапии, значительно ограничена. В настоящее время справиться с этим ограничением и при этом реализовать основной принцип лучевой терапии позволяют трехмерная конформная лучевая терапия (3D-CRT – three-dimensional conformal radiation therapy) и модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT – intensity modulated radiation therapy).

Методика 3D-CRT позволяет производить облучение с нескольких направлений с применением полей сложной формы. Данные поля образованы при помощи многолепесткового коллиматора, лепестки которого во время облучения остаются неподвижными. Благодаря использованию индивидуальных полей

облучения, форма которых соответствует форме опухолевого очага, удается избежать излишнего облучения здоровых тканей.

Методика IMRT, благодаря возможности управления интенсивностью облучения, улучшает конформность и гомогенность дозы, а при необходимости позволяет получать значительные градиенты дозы облучения, в результате чего значительно уменьшается лучевая нагрузка на окружающие опухолевый очаг ткани.

На сегодняшний день благодаря внедрению в клиническую практику новых технологий лучевой терапии для лечения метастатического поражения позвоночника рекомендуется применять радиотерапию под визуальным контролем (РВК, image guided radiation therapy – IGRT), стереотаксическую радиохимию (СРХ, stereotactic radiosurgery – SRS) или стереотаксическую радиотерапию (СРТ, stereotactic body radiation therapy – SBRT) (Хмелевский Е.В. с соавт., 2018). Данные методики сочетают в себе визуализацию и облучение, при этом съёмка пациента осуществляется непосредственно на лечебном столе перед радиотерапией. С помощью визуального контроля высокие дозы излучения могут быть доставлены в опухолевые очаги с непосредственной близостью к спинному мозгу и при относительно низких рисках повреждения нервных структур (Laufer I. et al., 2013).

Традиционная ДЛТ использовалась в качестве первичного и адъювантного лечения метастатических опухолей позвоночника на протяжении десятилетий и на сегодняшний день продолжает проводиться пациентам с радиочувствительными вариантами опухоли. При данной методике широкополосное излучение обычно доставляется в малых аддитивных дозах, таких как 30 Гр за 10 фракций; при этом доза, доставляемая к опухоли, ограничена дозой, которую могут переносить окружающие органы, в частности, спинной мозг (Lovellock D.M. et al., 2010). Эффективность данной методики была доказана снижением болевого синдрома и удовлетворительными результатами локального контроля опухоли (Gerszten P.C. et al., 2009; Maranzano E. et al., 2005; Rades D. et al., 2006). Так, D. Rades с соавторами изучили результаты лечения

1852 пациентов с метастазами в позвоночнике и обнаружили, что локальный контроль и выживаемость более всего были связаны с гистологическим типом опухоли (2006). Наиболее благоприятным вариантом по гистологическому типу в этом исследовании являлись метастазы рака молочной железы, простаты и лимфома (Rades D. et al., 2006). Кроме того, данная методика достаточно давно и широко применяется в случаях компрессии спинного мозга мягкотканым компонентом радиочувствительной опухоли из-за способности ДЛТ вызывать гибель митотических клеток в опухоли с уменьшением ее объема и, как следствие, декомпрессию спинного мозга (Bilsky M.H. et al., 1999).

Пациенты с радиорезистентными опухолями позвоночника зачастую направляются на хирургическое лечение в надежде улучшить локальный контроль роста из-за плохого ответа на стандартную ДЛТ. Однако С. Greco с соавторами (2011) показали, что однократная доза высокоточной радиотерапии под визуальным контролем может эффективно использоваться для местного контроля роста метастатических очагов независимо от гистологического варианта и органа-мишени при условии применения достаточно высоких доз (> 22 Гр) ионизирующего излучения. Кроме того, все больше данных свидетельствует о том, что, несмотря на радиорезистентные гистологические варианты, устойчивый локальный контроль опухоли может быть достигнут с помощью СРХ (Chan N.K. et al., 2014; Bate V.G. et al., 2015).

Основные принципы этого метода были сформулированы известным шведским нейрохирургом Ларсом Лекселлом еще в 50-х гг. XX века. Суть данного метода заключается в применении стереотаксической техники для подведения высокой дозы ионизирующего излучения к опухолевому очагу за один сеанс с высокой степенью точности.

По определению Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), стереотаксическая радиохирургия — это высокоточное однократное облучение с конвергенцией множества лучей в изоцентре с высоким градиентом дозы на патологические очаги малого размера с обязательным применением стереотаксической рамы. При этом излучение от каждого источника в

отдельности не оказывает повреждающего действия на ткани вне видимых границ опухоли, но сходясь в изоцентре, они дают суммарное излучение, достаточное для того, чтобы вызвать соответствующие изменения в онкологическом очаге.

Серия исследований эффективности радиохирургического лечения онкологического поражения позвоночника показала, что СРХ высокими дозами дает более 85% положительных рентгенологических и клинических результатов вне зависимости от гистологии опухоли (Gerszten P.C. et al., 2009; Chan N.K. et al., 2014; Bate V.G. et al., 2015). Эти результаты показывают, что по сравнению с обширными хирургическими вмешательствами СРХ может быть методикой выбора лечения первой линии (Bilsky M.H. et al., 2009).

В целом осложнения СРХ менее серьезны и могут быть представлены дисфагией, эзофагитом, мукозитом, парестезиями, преходящим ларингитом и преходящим радикулитом (Chang E.L. et al., 2007; Yamada Y. et al., 2008). Одно многоцентровое исследование показало, что только у 0,5% пациентов после СРХ онкологических очагов позвоночника развилась радиационно-индуцированная миелопатия (Gibbs I.C. et al., 2009). Еще одним описанным осложнением СРХ является отсроченный компрессионный перелом тела позвонка (Rose P.S. et al., 2009; Boehling N.S. et al., 2012; Cunha M.V.R. et al., 2012).

Предполагаемая максимальная безопасная доза облучения на один участок спинного мозга составляет 14 Гр. (Yamada Y. et al., 2008). Однако для радиорезистентных опухолей с эпидуральной компрессией спинного мозга высокой степени все еще требуется хирургическая декомпрессия из-за ограничений лучевой нагрузки на спинной мозг. Эпидуральную компрессию можно лечить с помощью СРХ, однако это увеличивает риск возникновения радиационно-индуцированной миелопатии и побочных эффектов. При увеличении доз радиационный перелом позвоночника является наиболее серьезным и распространенным побочным эффектом СРХ (Chan N.K. et al., 2014). Помимо применения данной методики лечения у пациентов с радиорезистентными опухолями и высокой степенью эпидуральной компрессии спинного мозга, СРХ обеспечивает адекватный локальный контроль опухолевого

роста, снижение уровня болевого синдрома или восстановление неврологических функций для всех остальных пациентов с метастатическим поражением позвоночника (Gerszten P.C. et al., 2007; Wang X.S. et al., 2012; Garg A.K. et al., 2012; Amdur R.J. et al., 2009; Ahmed K. et al., 2012).

В настоящее время клинические данные применения СРХ при опухолях позвоночника состоят в основном из серий отдельных исследований (Ryu S. et al., 2011; Amdur R.J. et al., 2009; Sharp H.J. et al., 2012; Suppli M.H. et al., 2016). Также не существует клинических рекомендаций по применению СРХ на основании рандомизированных исследований для лечения пациентов с эпидуральной компрессией спинного мозга, тем не менее эти методы широко используются вне протоколов (Pan H. et al., 2011; Suppli M.H. et al., 2016).

Одним из наиболее распространенных подходов с использованием СРХ в лечении пациентов с метастатическим поражением позвоночника является применение радиохирургического лечения после проведенного оперативного декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства. При этом хирургическое лечение не преследует цели максимального удаления объема опухолевой ткани, а посредством циркулярной декомпрессии создает свободное пространство на границе опухоли и твердой мозговой оболочкой для снижения рисков развития лучевой миелопатии при последующем СРХ лечении. Многие авторы исследовали влияние установленных имплантатов на физические свойства излучения, проходящего через них (Cheung J.Y. et al., 2003; Cheung J.Y. et al., 2005; Stenson K.M. et al., 2005; Patone H. et al., 2006; Spirydovich S. et al., 2006; Shimozato T. et al., 2010; Rakowski J.T. et al., 2012). При этом проведенные исследования не показали значимого снижения дозы излучения или других эффектов, оказывающих влияние на формирование суммарной дозы или эффективность радиохирургического лечения в целом. Позднее Т. Furuuа с соавторами (2020) в масштабном мультицентровом исследовании показали, что доза излучения может быть рассчитана с точностью до $\pm 5\%$, несмотря на наличие металлических имплантатов в непосредственной близости к зоне патологического очага.

1.6. Цели хирургического лечения

Лечение метастатического поражения позвоночника остается паллиативным и помимо традиционных целей, таких как локальный контроль опухоли, проводится для уменьшения различных симптомов и улучшения качества жизни.

Улучшение адъювантной терапии привело к уменьшению количества хирургических операций при метастатическом поражении в пользу лучевой терапии (Toma C.D. et al., 2007). Однако в последующем развитие хирургических методик и инструментария вернули оперативное вмешательство на передний план среди вариантов лечения. В то же время цели хирургического вмешательства сместились от онкологического контроля к преимущественно паллиативному контролю болевого синдрома, сохранению или восстановлению неврологической функции и механической стабильности (Laufer I. et al., 2012).

Роль хирургического вмешательства является вспомогательной по отношению к лучевой терапии и/или химиотерапии, что во многом определяется типом первичной опухоли (Rao P.J. et al., 2014). Современные возможности лучевой терапии позволяют эффективно контролировать локальный рост опухолевой ткани, но не влияют на стабильность позвоночника. Нестабильность позвоночника, вызванная неопластическим процессом, является одним из основных факторов, значительно снижающих качество жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника и, как правило, проявляется болевым синдромом, связанным с движением, прогрессирующей деформацией и неврологическими нарушениями (Fisher C.G. et al., 2010). Показаниями к хирургическому вмешательству при метастатическом поражении позвоночника на сегодняшний день являются выраженный болевой синдром, не купируемый не операционными методами, такими как лучевая терапия, химиотерапия или гормональная терапия; локальный рост опухоли, устойчивый к лучевой терапии, химиотерапии или гормональной терапии; пациенты, достигшие предела толерантности спинного мозга после предшествующей лучевой терапии; нестабильность позвоночника, проявляющаяся в виде патологического перелома, прогрессирующей деформации или неврологического дефицита; клинически

значимая компрессия нервных структур, особенно костной тканью (Deng Z. et al., 2015; Kowalski J.M. et al., 2000; Tomita K. et al., 2001).

Пациентам с метастазами в позвоночник может быть проведен широкий спектр хирургических вмешательств, начиная от радикального удаления опухоли и заканчивая ограниченной декомпрессией с использованием минимально инвазивных методик. Для определения тактики хирургического лечения предложено большое количество различных шкал и среди них шкала Takuhashi представляется наиболее полноценной (табл. 2).

Шкала включает в себя шесть блоков, оценивающих общее состояние пациента, вид первичной опухоли, количество позвоночных и экстрапозвоночных костных метастазов, операбельность висцеральных метастазов и степень неврологического дефицита.

Основным критерием в этой системе оценок является ожидаемая выживаемость пациентов (Tokuhashi Y. et al., 2005). Интерпретируя данные, полученные по шкале Tokuhashi, можно оценить прогнозируемую продолжительность жизни пациента и на ее основании определить возможность и объем оперативного вмешательства.

Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года, у которых обычно благоприятный гистологический тип опухоли, хорошие функциональные и неврологические показатели и ограниченное количество метастазов, рекомендуется эксцизионная операция. Пациентам с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев рекомендуется проводить симптоматическое консервативное лечение или паллиативное хирургическое вмешательство. Для пациентов с промежуточным значением продолжительности жизни (6–12 месяцев) рекомендуется паллиативное хирургическое вмешательство или в некоторых случаях резекция опухоли (Коновалов Н.А. с соавт., 2016; Deng Z. et al., 2015).

Шкала прогноза выживаемости Tokuhashi

Название блока	Признак	Кол-во баллов
Общее состояние по шкале Карновского	Плохое состояние (10–40%)	0
	Удовлетворительное состояние (50–70%)	1
	Хорошее состояние (80–100%)	2
Количество экстрапозвоночных метастазов	≥3	0
	1–2	1
	1	2
Количество поражённых тел позвонков	≥3	0
	1–2	1
	1	2
Метастазы во внутренние органы	Невозможно удалить	0
	Возможно удалить	1
	Нет	2
Первичный очаг	Лёгкие, остеосаркома, желудок, мочевого пузыря, пищевод, поджелудочная железа	0
	Печень, желчный пузырь, не верифицированный	1
	Другие	2
	Почки мочеточники	3
	Прямая кишка	4
	Щитовидная железа, молочная железа, простата, саркома мягких тканей	5
Степень выраженности неврологических нарушений по шкале Frankel	А – параплегия с полным нарушением чувствительности (клиника полного поперечного поражения спинного мозга); В – параплегия с частичными чувствительными нарушениями	0
	С – парапарез с выраженным нарушением двигательных функций; D – парапарез с незначительным ограничением двигательных функций	1
	Е – отсутствие неврологических осложнений либо наличие минимальных неврологических симптомов	2

В то же время С. Wibmer (2011) с соавторами проанализировали прогностическую ценность оценочной системы Tokuhashi в целом, а также всех параметров отдельно, включенных в эту систему, и обнаружили, что количество метастазов в позвоночнике не оказывает значимого влияния на показатели выживаемости пациентов.

К. Tomita с соавторами (2001) определяли тактику хирургического лечения на основании гистологического типа опухоли, скорости ее роста, а также основных характеристик костных и висцеральных метастазов. А. Gasbarrini с соавторами (2004) представили краткую практическую блок-схему хирургической стратегии при метастатическом поражении позвоночника, в которой на основании оценки состояния пациента и основных параметров онкологической патологии предлагают дифференцированное лечение от паллиативного обезболивания до радикальной резекции.

Несмотря на то, что описанные системы выбора оптимальной тактики лечения широко используются для прогнозирования выживаемости пациентов с метастатическим поражением позвоночника, недавние исследования показали, что степень точности этих классических систем (Tomita и Tokuhashi) со временем снижается, особенно при патологии с наиболее неблагоприятным прогнозом, такой как рак легких (Hessler C. et al., 2011; Tabouret E. et al., 2015; Zoccali C. et al., 2016; Nater A. et al., 2018). Такая закономерность развивается вследствие неспособности этих систем отражать улучшение выживаемости на фоне происходящих изменений в системном лечении злокачественной патологии (Morgen S.S. et al., 2013).

Согласно классическим оценочным системам (Tomita и Tokuhashi), стратегия удаления может варьировать от ограниченного выскабливания внутри очага поражения (внутриочаговая резекция) до полного иссечения опухоли широким краем. В зависимости от локализации опухоли и цели операции также применяются различные доступы, включая передний, задний или боковой, или их комбинации. Тело позвонка является наиболее часто поражаемым элементом, вследствие чего передний доступ – наиболее прямой путь к патологическому

очагу. С другой стороны, задние доступы к позвоночнику обеспечивают прямой доступ к спинному мозгу. Подавляющее большинство современных хирургических вмешательств по поводу метастатического поражения позвоночника включает его инструментальную стабилизацию. Современные системы задней стабилизации обычно включают многоуровневую транспедикулярную фиксацию с использованием титановых полиаксиальных винтовых систем (Fourney D.R. et al., 2001; Rao P.J. et al., 2014). Стабильность передней опорной колонны достигается с помощью различных титановых межтеловых кейджей, нередко с использованием полиметилметакрилатного (ПММА) костного цемента (York J.E. et al., 1999). В дополнение к традиционным открытым хирургическим методикам на сегодняшний день широкое распространение получают современные методы, включающие комбинацию чрескожной фиксации и малоинвазивных методов декомпрессии.

В качестве альтернативы данным системам, основанным на совокупности классификаций и не отражающим последние достижения в лечении онкологических заболеваний, несколько авторов предложили систему выбора тактики, основанную на принципиальных подходах. Эти системы не оценивают пациента или среднюю выживаемость, а предоставляют рекомендации относительно наиболее целесообразного лечения на основании интеграции быстро развивающихся методов лечения, включающих таргетную терапию, радиохимию и минимально инвазивные хирургические методики.

Система выбора оптимальной тактики лечения по неврологическим, онкологическим, механическим и системным (neurologic, oncologic, mechanical, and systemic – NOMS) параметрам впервые была опубликована в 2006 году (Bilsky M. et al., 2006). Данная система основана на анализе четырех вышеуказанных принципиальных составляющих с использованием новых мультимодальных методов лечения, включающих СРХ и минимально инвазивные хирургические методы (Laufer I. et al., 2013). В качестве неврологической оценки использовалась система градаций, разработанная Bilsky с соавторами (2006), в которой авторы выделяли низкую степень компрессии без миелопатии и высокую степень с

миелопатией. Декомпрессивное хирургическое вмешательство рекомендовалось в случае компрессии спинного мозга высокой степени и развития миелопатии. Оценка онкологической составляющей проводилась на основании чувствительности опухоли к лучевой терапии. Механический компонент оценивался по шкале неопластической нестабильности позвоночника (SINS) и определял необходимость хирургической стабилизации независимо от неврологического или онкологического статуса (Fisher C.G. et al., 2010). Системный статус оценивался для определения способности пациента перенести предложенное лечение. Если общее состояние и сопутствующая патология пациента не позволяли выполнить операцию, рекомендовалось проведение лучевой терапии. При этом объем хирургического этапа лечения, рекомендуемый данной системой, ограничивается изолированной стабилизацией или декомпрессивно-стабилизирующим вмешательством (Мушкин М.А., Дулаев А.К., Мушкин А.Ю., 2018).

Позднее G.R. Paton с соавторами (2011) представили систему LMNOP как усовершенствование лечебно-диагностического подхода NOMS. В этой модификации авторы добавили два дополнительных ключевых аспекта: локализацию метастазов и ответ пациента на предыдущую терапию. Авторы подчеркнули, что ответ первичного рака на предыдущие методы лечения, включая химиотерапию и лучевую терапию, считается одним из самых важных факторов при выборе соответствующего лечения пациентов данного профиля. Авторы отмечают, что пациенты с метастазами в позвоночнике при первоначальном выявлении первичного рака (синхронный метастаз), которым будет проведено комплексное лечение, с большей вероятностью будут иметь лучший прогноз, чем пациенты с метастатическим поражением позвоночника, прошедшие лечение первичного очага в анамнезе (метахронные метастазы). Различия в средней продолжительности жизни между пациентами с синхронными и метахронными метастазами в позвоночнике были подтверждены в последующих исследованиях (Chang S.Y. et al., 2019; Park J.S. et al., 2019). Таким образом, для пациентов с синхронным метастатическим поражением

позвоночника можно рассмотреть более агрессивный подход, включающий хирургическое лечение (Chang S.Y. et al., 2020).

На сегодняшний день наиболее перспективной прогностической моделью считается сочетание традиционных систем, основанных на классификациях, которые стремятся оценить прогнозируемую продолжительность жизни и систем, основанных на принципиальных подходах, которые на основании данных о выживаемости могут предложить наиболее подходящий вариант лечения (Chang S.Y. et al., 2020).

1.7. Принципы хирургического лечения

Хирургическое вмешательство может обеспечивать механическую стабильность, предотвращать угрозу патологических переломов, уменьшать циркулярную компрессию спинного мозга, а также создавать условия для полноценного облучения всего объема опухоли, снижая при этом риски повреждения нервных структур. В то же время радиологическое лечение может обеспечивать эффективный локальный контроль опухоли наименее инвазивным способом. Таким образом, сочетание хирургического и радиологического методов является на сегодняшний день одним из передовых и наиболее перспективных методов лечения метастатического поражения позвоночника. Сепарационная хирургия — это относительно новая методика, суть которой заключается в резекции только минимального объема опухоли, необходимого для разделения опухоли и дурального мешка, с оставлением большей части опухолевой массы для последующего радиологического лечения (Moussazadeh N. et al., 2014). С помощью традиционного хирургического лечения достаточно сложно обеспечить должный локальный контроль опухоли из-за анатомических ограничений, агрессивного роста опухоли и зачастую невозможности удаления очага по принципам отрицательного края резекции (Laufer I. et al., 2013).

Выполнение циркулярной декомпрессии во время хирургического вмешательства с созданием небольшого пространства в 2–3 мм между ТМО и опухолью позволяет безопасно проводить радиохирургическое лечение всего

объема опухолевого очага. Операция в данном объеме выполняется как правило с помощью заднебоковой ламинэктомии с односторонней или двусторонней фасетэктомией с использованием высокоскоростного бора (Wang J.C. et al., 2004; Laufer I. et al., 2013).

I. Laufer с соавторами (2013) в своем исследовании сравнили локальный контроль метастатических очагов у 186 пациентов с эпидуральной компрессией спинного мозга опухолевой тканью, получавших лечение одним сеансом (24 Гр) СРХ, тремя сеансами с высокой дозой (средняя общая доза 27 Гр в 3 фракциях, диапазон общей дозы 24–30 Гр) СРХ и радиотерапевтического лечения низкими дозами (медиана суммарной дозы 30 Гр в 5 или 6 фракциях, диапазон суммарной дозы 18–36 Гр). Авторы описывают значительное улучшение локального контроля при использовании гипофракционированного СРХ лечения высокими дозами (4,1% кумулятивной частоты местного прогрессирования через 1 год, $P = 0,04$) по сравнению с радиотерапевтическим лечением низкими дозами (22,6% местного прогрессирования за 1 год). Они также обнаружили отсутствие статистически значимой связи между гистологической чувствительностью к радиотерапии, предыдущим облучением, степенью предоперационной или послеоперационной компрессии спинного мозга и степенью локального контроля роста опухоли. Таким образом, у пациентов с радиорезистентными опухолями, вызывающими выраженную компрессию спинного мозга, хирургическое вмешательство в объеме резекции эпидурального компонента опухоли с проведением последующей СРХ является на сегодняшний день преобладающей современной тенденцией, позволяющей избежать рисков, связанных с обширной или радикальной резекцией опухоли. Данная тенденция во многом изменила цели хирургического лечения, которые заключаются на сегодняшний день в максимально безопасном и эффективном создании пространства для последующего облучения опухоли.

R.A. Patchell с соавторами еще в 2005 году показали, что хирургическая декомпрессия с последующей ЛТ дает значительно лучшие результаты по сравнению с одной ЛТ. J.P. Rock с соавторами (2006) сообщили о 92% уровне

локального контроля у пациентов, получавших радиохирургические вмешательства после открытого оперативного лечения. D. Rades с соавторами (2011) обнаружили, что неврологические функции восстанавливаются лучше у пациентов после хирургического вмешательства и последующей лучевой терапии по сравнению с изолированной лучевой терапией.

1.8. Возможности минимально инвазивного хирургического лечения

Традиционная открытая хирургия имеет ряд серьезных недостатков, включающих значительную стоимость, нагрузку на систему здравоохранения и отсрочку в получении послеоперационной лучевой и/или химиотерапии (Arrigo R.T. et al., 2011). С целью уменьшения данных последствий традиционного лечения последние два десятилетия непрерывно разрабатываются минимально инвазивные подходы (Gerszten P.C. et al., 2009). Минимально инвазивная хирургия обеспечивает достижение хирургических целей декомпрессии нервных структур и стабильности позвоночника, а также снижает частоту осложнений, характерных для обширных операций на позвоночнике (Валиев А.К., Мусаев Э.Р. с соавт., 2012). Рядом авторов показано, что использование данной техники обеспечивает уменьшение продолжительности операции, снижает кровопотерю, время пребывания в больнице и частоту осложнений (Kambin P. et al., 2000; Adamson T.E. et al., 2001; Massicotte E. et al., 2012).

Кроме того, в лечении пациентов с метастатическим поражением позвоночника широко применяются такие методики интервенционной минимально инвазивной хирургии, как чрескожная вертебропластика (ЧВП), чрескожная кифопластика (ЧКП), радиочастотная абляция (РЧА), криоабляция и трансартериальная эмболизация (Salapura V. et al., 2014). Для симптоматических патологических компрессионных переломов без явной нестабильности позвоночника или значительного поражения задних элементов широко используются ЧВП или ЧКП (Burton A.W. et al., 2003; Bartolozzi B. et al., 2006; Yimin Y. et al., 2013). E. Mendel с соавторами (2009) провели систематический обзор литературы, в результате которого были даны строгие рекомендации по

использованию ЧВП или ЧКП при симптоматических остеолитических опухолях позвоночника. Наиболее частым осложнением ЧВП и ЧКП является выход цемента за пределы тела позвонка, который в большинстве случаев не проявляется клинически и не требует какого-либо лечения (Omid-Kashani F. et al., 2014).

Радиочастотная абляция также широко применяется при лечении метастатического поражения позвоночника. В данной методике используется электромагнитный ток с частотой 300–500 кГц для создания движений молекулярного трения, которые приводят к повышению температуры и диффузии в опухоли.

Для того чтобы достичь необратимой гибели клеток из-за коагуляционного некроза клеточных белков, температура в опухоли должна подниматься выше 70°C. У 70–90% пациентов с метастазами в позвоночнике отмечается значительное уменьшение болевого синдрома после РЧА (Palussiere J. et al., 2012). При этом комбинация данного метода с введением костного цемента рассматривается как один из наиболее эффективных вариантов лечения небольших симптоматических опухолевых очагов с угрозой или наличием патологического перелома позвонка (Ofluoglu O. et al., 2009; Palussiere J. et al., 2012).

1.9. Резюме

По результатам обзора мировой литературы по данной тематике был сделан вывод о том, что солитарное метастатическое поражение позвоночника является системным заболеванием. При этом целью лечения данной патологии является прежде всего уменьшение болевого синдрома, стабилизация структур позвоночника, устранение угрозы патологического перелома, восстановление неврологической функции или предотвращение прогрессирования неврологического дефицита и улучшение качества жизни.

Современные технологии позволяют использовать различные подходы к решению этой проблемы, включая хирургическое вмешательство, лучевую

терапию и фармакологическую терапию. Среди них наиболее популярными и эффективными являются хирургия и лучевая терапия.

Оперативное лечение может обеспечить стабилизацию позвоночника и декомпрессию спинного мозга, но локальный контроль опухоли зависит от эффективной лучевой терапии. С помощью стандартной ЛТ можно добиться двухлетнего периода местного контроля метастатического очага более чем в 80% случаев радиочувствительных опухолей (Rades D. et al., 2007). Однако эффективность данного лечения в случае радиорезистентного гистологического типа составляет менее 50% за двухлетний период (Rades D. et al., 2004).

До появления методов лучевой терапии под визуальным контролем для лечения радиорезистентных опухолей требовалось более агрессивное хирургическое лечение, что сопровождалось увеличением количества осложнений. СРХ продемонстрировала локальный контроль до 90%, даже в случаях таких радиорезистентных гистологических вариантов, как меланома и почечно-клеточная карцинома (Garg A.K. et al., 2012; Joaquim A.F. et al., 2013). Потребность в обширной циторедуктивной хирургии для лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника снизилась за последние 10 лет в связи с высокой эффективностью локального контроля опухоли при помощи СРХ. В настоящее время происходит изменение парадигмы хирургического лечения от максимальной резекции к «сепарационной» хирургии, отделяющей опухоль от твердой мозговой оболочки для последующего проведения лучевой терапии после процедуры (Laufer I., Iorgulesu J.V. et al., 2013).

Своевременная диагностика и правильный выбор тактики лечения чрезвычайно важны для оптимизации результатов лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника. Однако, несмотря на то, что в мировой литературе предложено множество различных схем принятия решений, их валидность и эффективность еще предстоит проверить с помощью большего числа случаев и клинических испытаний.

Таким образом, анализ литературы показал, что нет достаточного количества исследований, оценивающих эффективность различных методик

лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника, особенно в сравнительном плане. Кроме того, среди авторов нет единого мнения относительно факторов риска локального прогрессирования метастатических очагов и продолжительности жизни пациентов после хирургического этапа лечения. При этом используемые на сегодняшний день алгоритмы выбора тактики лечения пациентов описанного профиля не уделяют должного внимания данным факторам риска. Таким образом, отсутствие единых подходов к определению тактики лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением, а также противоречивые результаты исследований эффективности хирургического этапа, описанные в мировой литературе, требуют проведения целенаправленного анализа данного вопроса, направленного на повышение эффективности лечения пациентов соответствующего профиля.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура и общая характеристика диссертационного исследования

Структура проведенного диссертационного исследования основана на изучении ближайших и отдаленных результатов хирургического этапа лечения пациентов с солитарными метастазами позвоночника. При этом основополагающим было не только определение эпидемиологической и клинико-рентгенологической характеристик солитарного метастатического поражения позвоночника, но и проведение сравнительной оценки эффективности различных вариантов хирургических вмешательств в комплексном лечении пациентов данного профиля.

Первым этапом, в ходе проведения эпидемиологического анализа, 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, на данном этапе были определены основные клинико-рентгенологические проявления солитарного метастатического поражения позвоночника и оценены результаты предоперационного обследования больных. Оценка данного статуса проводилась с использованием современных шкал неврологического дефицита по Frankel, общего состояния пациента по ASA и функционального статуса по ECOG-ВОЗ.

На втором этапе диссертационной работы проведена оценка эффективности хирургического этапа лечения. Для этого пациенты первичной когорты были разделены на 2 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. Пациенты,

которым было выполнено минимально инвазивное пункционное лечение, на данном этапе были исключены из исследования. Предварительный анализ распределения пациентов по возрасту, полу, неврологическому статусу, тяжести общего состояния и функциональному статусу не выявил статистически значимых различий между первой и второй группами, что позволило в дальнейшем проводить сравнительную оценку результатов лечения. Так, в обеих группах изучались показатели продолжительности хирургического вмешательства, интраоперационной и дренажной кровопотери, сроков активизации и госпитализации, а также частоты и характера осложнений оперативного лечения. Кроме того, был проведен анализ динамики болевого синдрома, неврологического дефицита и качества жизни пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

На третьем этапе исследования для полноценной оценки эффективности лечения была определена средняя продолжительность жизни пациентов в обеих группах и частота развития локальных рецидивов. Кроме того, был проведен анализ факторов, оказывающих возможное влияние на данные параметры у пациентов изучаемого профиля, а также определена их значимость. Также в ходе этого этапа был выполнен сравнительный анализ полученных в обеих группах данных, что позволило сделать объективные выводы об эффективности различных вариантов хирургического лечения в комплексной терапии пациентов с солитарными метастазами позвоночника. Анализ совокупности данных параметров проводился непосредственно диссертантом с исследованием результатов хирургического лечения и статистическим анализом его эффективности.

На четвертом этапе работы были окончательно оценены в сравнительном плане результаты различных вариантов хирургического этапа лечения, а также изучены факторы, влияющие на продолжительность жизни и риски развития локальных рецидивов, что позволило сформулировать и обосновать алгоритм определения оптимального варианта оперативного вмешательства у пациентов с солитарными метастазами позвоночника.

2.2. Общая характеристика пациентов

Возраст пациентов составлял от 38 до 70 лет (в среднем $57,4 \pm 6,5$), при этом женщин было – 79,2%, а мужчин – 20,8%. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3

Распределение пациентов по возрасту и полу

Пол	Возраст, лет				Итого	
	30–40	41–50	51–60	61–70	абс. ч.	%
Женщины	2	17	89	37	145	79,2
Мужчины	0	3	24	11	38	20,8
Всего	2	20	113	48	183	100

Все пациенты, вошедшие в данную работу, соответствовали следующим критериям включения: подтвержденное единичное экстрадуральное опухолевое поражение позвоночника с онкологическим анамнезом; проведенное оперативное лечение с прямой декомпрессией нервных структур и использованием стабилизирующих систем; параплегия менее 24 часов; наличие МРТ пораженного отдела позвоночника; проведение комплексного лечения онколога (ХТ, ЛТ) в соответствии с установленным диагнозом. Необходимость использования фиксирующей конструкции у пациентов данного профиля была обусловлена не только наличием непосредственно нестабильности, но и нарушением опорной функции позвоночника вследствие удаления опухоли и декомпрессии нервных структур.

Таким образом, в общую когорту вошли больные с солитарным метастатическим поражением позвоночника, которым был выполнен хирургический этап комплексного лечения в клиниках ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России и ФГБУ «НИИО им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2010 по 2018 год.

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 для стабилизации на протяжении от одного до трех позвонков, смежных с пораженным. Период наблюдения составлял от момента оперативного вмешательства на позвоночнике до летального исхода или последнего контрольного осмотра.

Критериями исключения являлось наличие неоперированной первичной опухоли; проведенное лечение без уточненного первичного вида опухоли; наличие прочих метастазов; отсутствие данных полноценного предоперационного обследования; наличие декомпенсированной соматической патологии (4-5 класс по ASA) и противопоказаний к проведению МРТ (табл. 4).

Таблица 4

Классификация физического статуса
Американской ассоциации анестезиологов (ASA)

Класс	Физическое состояние
1	Практически здоровые лица
2	Пациент с сопутствующим системным заболеванием умеренной степени
3	Пациент с тяжелым, но компенсированным заболеванием
4	Пациент с тяжелым некомпенсируемым заболеванием, которое представляет постоянную угрозу его жизни
5	Возможность смерти в ближайшие сутки

На догоспитальном этапе всем пациентам проведено обследование, направленное на исключение продолженного роста в области первичного опухолевого очага и исключения прочих вторичных образований кроме солитарного метастатического очага в позвоночнике. В рамках предоперационного планирования на госпитальном этапе выполнялось МРТ

пораженного отдела позвоночника. На основании данных предоперационного обследования оценивалась степень нестабильности позвоночника согласно классификации SINS (табл. 5).

Таблица 5

Классификация неопластической шкалы нестабильности позвоночника (SINS) по данным Исследовательской группы по онкологии позвоночника (SOSG) (Fisher C.G. et al., 2010).

Критерии	Баллы
Локализация	
переходный отдел (затылок – C2, C7-T1, T11-L1, L5-S1)	3
подвижная часть позвоночника (C2-C6, L2-L4)	2
сегменты с ограниченной подвижностью (T3-T10)	1
неподвижные сегменты (S2-S5)	0
Боль	
есть	3
периодическая, но не механическая	2
нет	0
Поражение позвоночника	
литическое	2
смешанное (литическое / бластическое)	1
бластическое	0
Форма позвоночника	
Подвывих, смещение позвонков	4
деформация de novo (сколиоз, кифоз)	2
норма	0
Состояние тела позвонка	
компрессия более 50%	3
компрессия менее 50%	2
отсутствие компрессии с поражением более 50%	1
нормальная форма и структура тела позвонка	0
Состояние заднебоковых структур позвонка	
двустороннее поражение	3
одностороннее поражение	1
норма	0

Суммарное количество баллов определяет степень нестабильности позвоночника (0–6 – стабильный, 7– 12 – возможно нестабильный, 13–18 – нестабильный) (Fisher C.G. et al., 2010).

Кроме проводимого хирургического этапа, все пациенты, вошедшие в исследование, получали специфическую терапию основного онкологического заболевания.

Эффективность хирургического этапа лечения оценивалась по результатам контрольных осмотров через 3, 6, 12 месяцев после операции и далее ежегодно на основании анализа динамики болевого синдрома по ВАШ, неврологического дефицита по Frankel, функционального статуса по ECOG-ВОЗ, уровня качества жизни по ODI, наличия осложнений и локального контроля опухоли. Выживаемость рассчитывалась от момента хирургического этапа лечения на позвоночнике до летального исхода или заключительного контрольного осмотра.

2.3. Методы обследования пациентов

2.3.1. Магнитно-резонансная томография

Полноценная диагностика онкологической патологии позвоночника с учетом современных клинических рекомендаций проводится при помощи магнитно-резонансной томографии. Основными преимуществами данной методики являются отсутствие лучевой нагрузки, высокая разрешающая способность, возможность визуализации всех элементов зоны сканирования и получения срезов в различных плоскостях. На сегодняшний день полноценное предоперационное планирование невозможно без визуализации мягкотканного компонента опухоли и нервных структур, а также их взаимного расположения. Кроме того, оценка выполненной декомпрессии после операции обязательна для определения возможности безопасного проведения стереотаксического радиологического лечения. В настоящее время возможности визуализации мягкотканых структур при выполнении МРТ намного выше, чем при других инструментальных методах обследования. Данная специфика обуславливает широкое распространение методики МРТ в онкологии и делает ее вариантом

выбора в диагностике вторичных изменений в позвоночнике. Более того, появление характерной симптоматики, связанной с поражением позвоночного столба, у пациентов с онкологическим анамнезом является, согласно клиническим рекомендациям, показанием для проведения МРТ всего позвоночника в срочном порядке (Коновалов Н.А. с соавт., 2016).

Улучшение параметров визуализации опухоли достигается использованием внутривенного контрастирования препаратами гадолиния. Данная методика позволяет получить максимально четкое изображение патологического очага и нервных структур, даже расположенных в непосредственной близости (рис. 1).

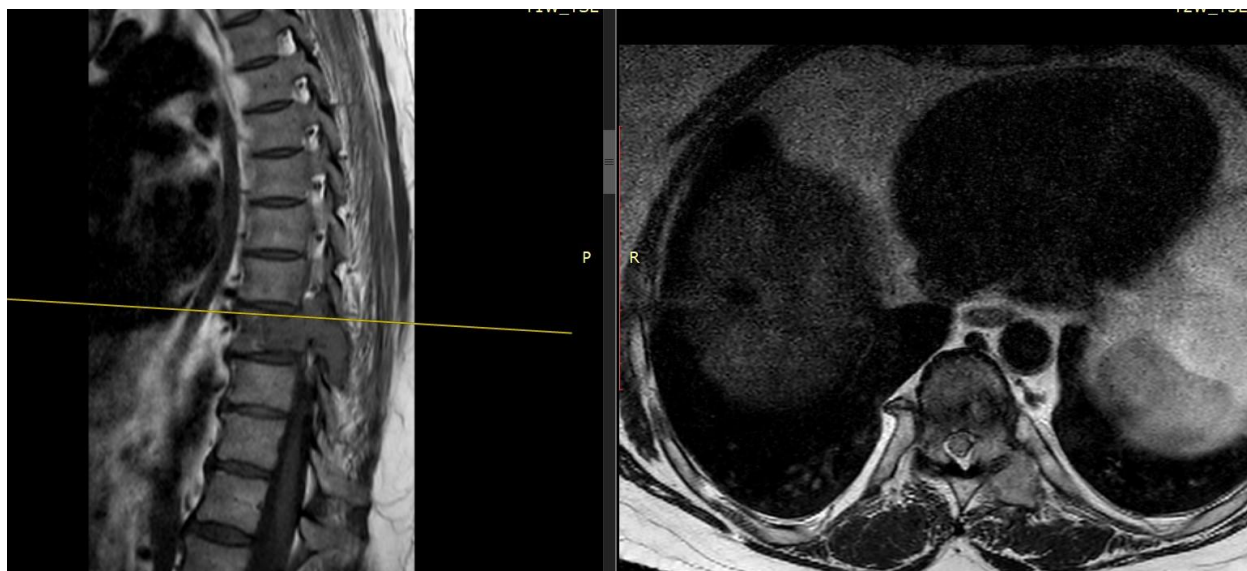


Рис. 1. МРТ грудного отдела: солитарное метастатическое поражение Th9, компрессия спинного мозга эпидуральным мягкотканым компонентом

2.3.2. Рентгенологическое обследование

Рентгенографическое исследование пораженного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях применяется в течение многих десятилетий и остается одним из широко используемых диагностических методов (рис. 2).

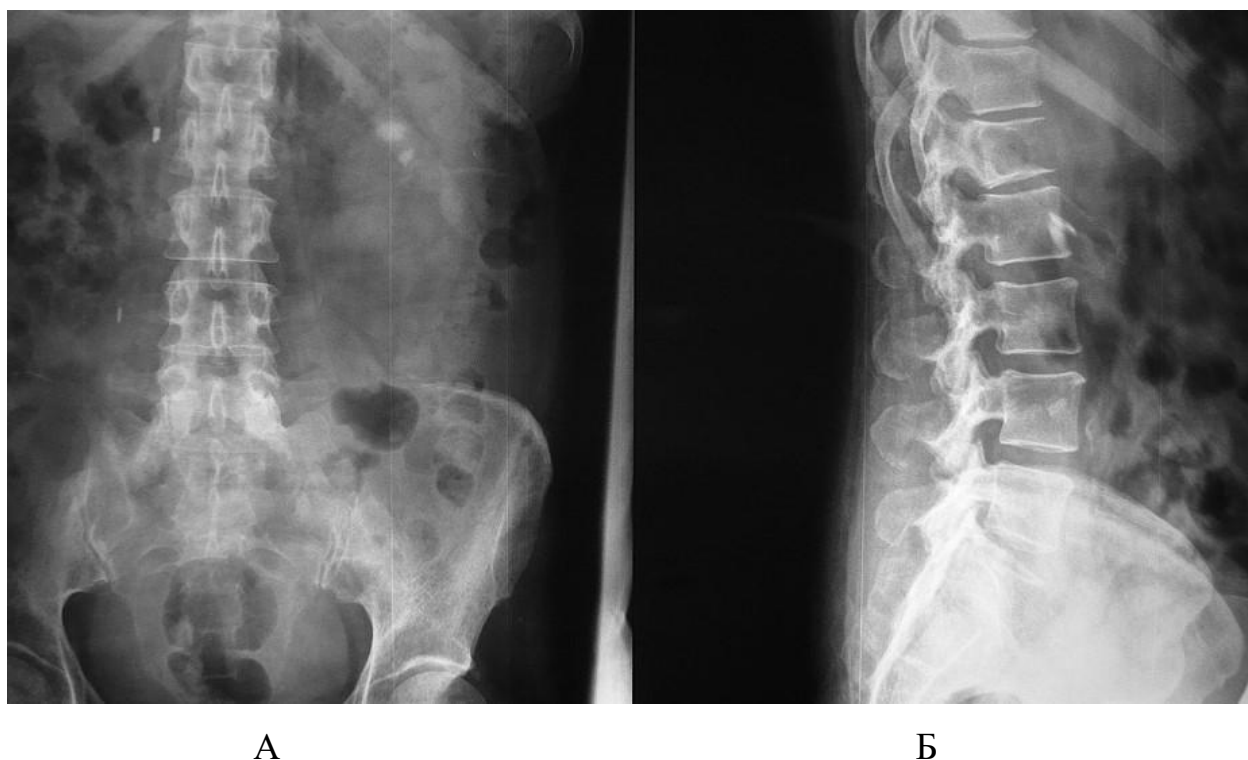


Рис. 2. Стандартные рентгенограммы пациента А. 46 лет с метастатическим поражением (рак почки) L1 позвонка в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

Однако для визуализации костных метастазов методом рентгенографии необходимо снижение минеральной плотности кости не менее чем на 30% (Лишманов Ю.Б. с соавт., 2010). Таким образом, низкая чувствительность данной методики не позволяет использовать ее в качестве метода первичной диагностики или скринингового исследования.

Несмотря на то, что в диагностике метастатического поражения позвоночника стандартная рентгенография значительно уступает по информативности методикам МРТ и КТ, она остается основным методом послеоперационного контроля положения металлоконструкций в раннем и отдаленном периодах наблюдения. В проведенной работе всем пациентам выполнялась стандартная рентгенография пораженного отдела позвоночника в двух проекциях непосредственно после операции и при каждом контрольном осмотре (рис. 3).

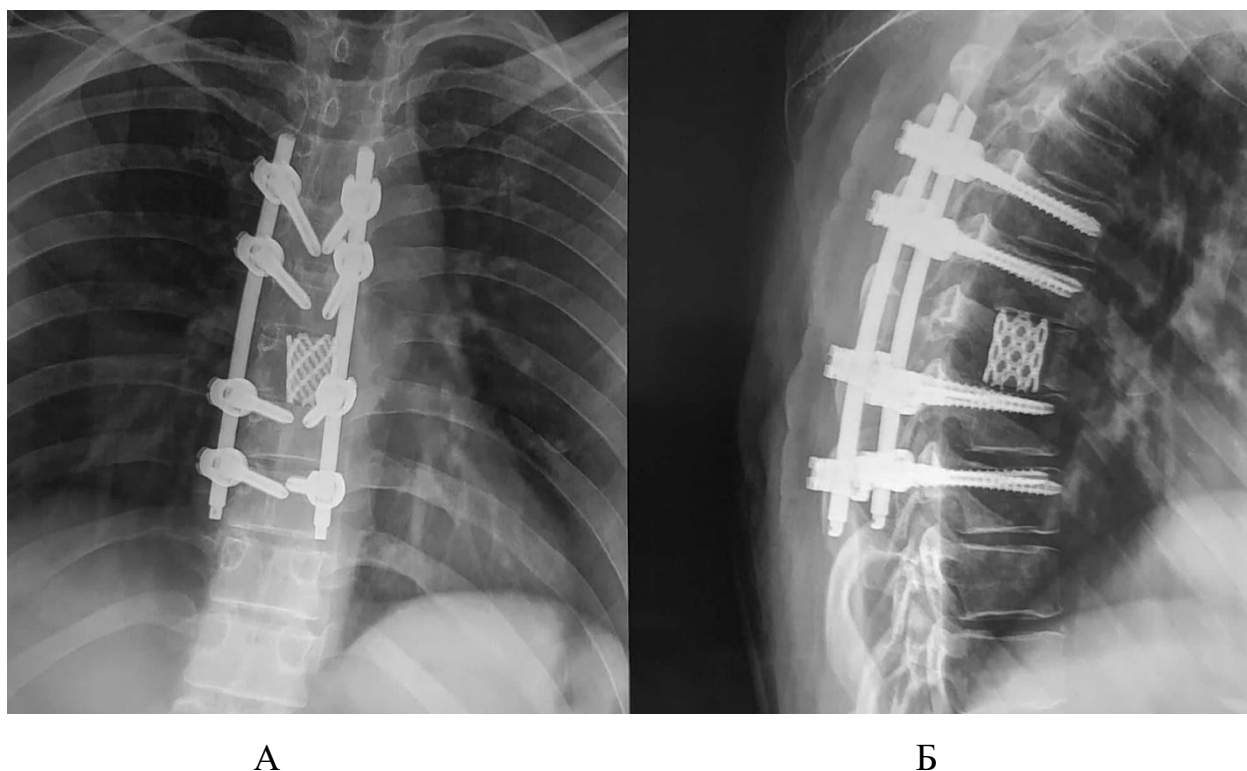


Рис. 3. Рентгенограммы пациента А. 39 лет с метастатическим поражением (рак молочной железы) Th7 позвонка после оперативного лечения в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

По результатам рентгенографического исследования оценивали корректность положения фиксирующих элементов, рентгенологические признаки нестабильности или перелома металлоконструкции, дегенеративные изменения в смежных позвоночно-двигательных сегментах, а также степень образования костного блока.

2.3.3. Компьютерная томография

Компьютерная томография является одним из наиболее информативных методов обследования пациентов с метастатическим поражением позвоночника, поскольку позволяет наиболее четко определить структуру патологического очага, его точное внутрикостное расположение и возможное поражение кортикальных пластинок позвонка (рис. 4).

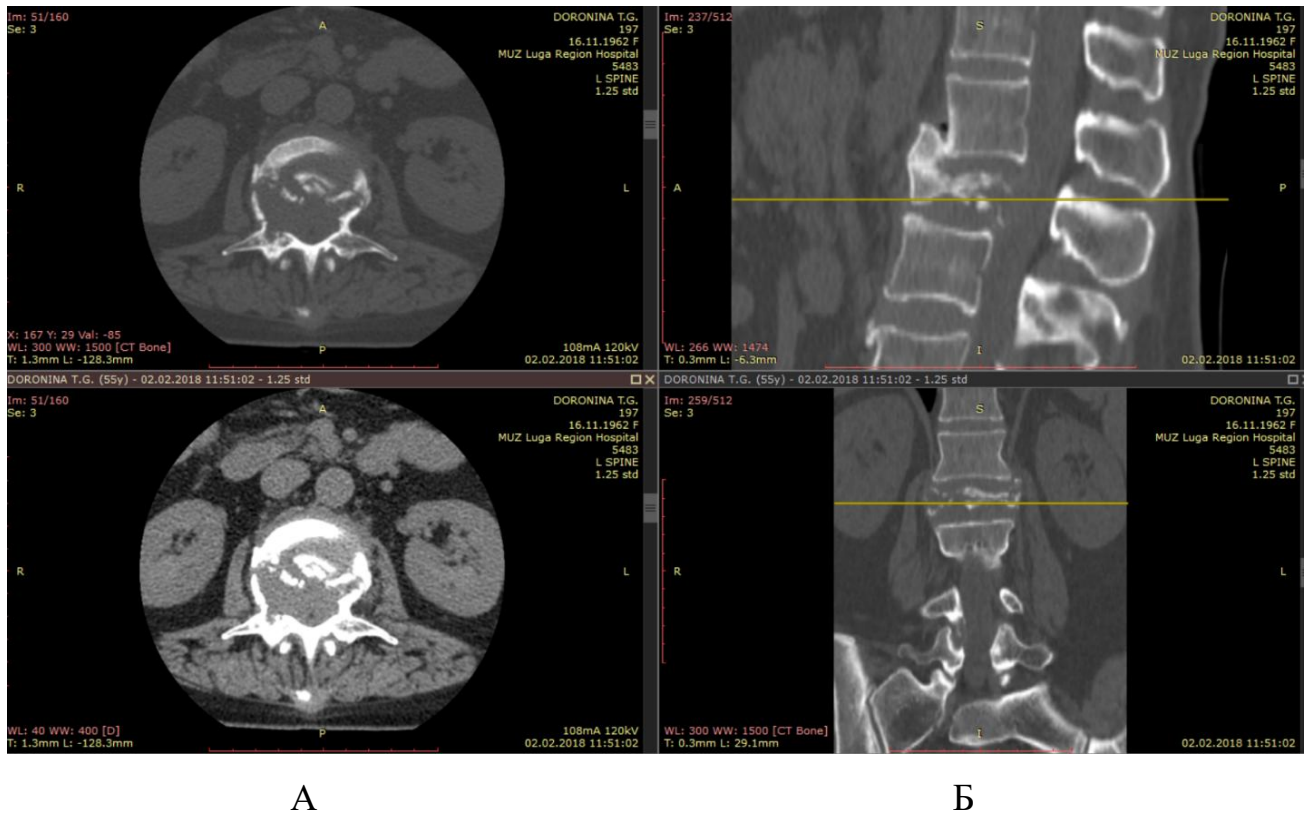


Рис. 4. Компьютерная томография с метастатическим поражением L2 позвонка: А – аксиальные срезы; Б – сагиттальные срезы: поражение L2 позвонка

Также по данным КТ можно судить о плотности костной ткани интактных позвонков. Кроме того, КТ позволяет диагностировать нестабильность металлоконструкции на ранних стадиях и определять состояние костного блока точнее, чем стандартное рентгенологическое обследование.

В исследовании компьютерная томография являлась методом дополнительной диагностики и проводилась в послеоперационном периоде по показаниям при подозрении на мальпозицию, нестабильность или миграцию фиксирующих элементов (рис. 5).

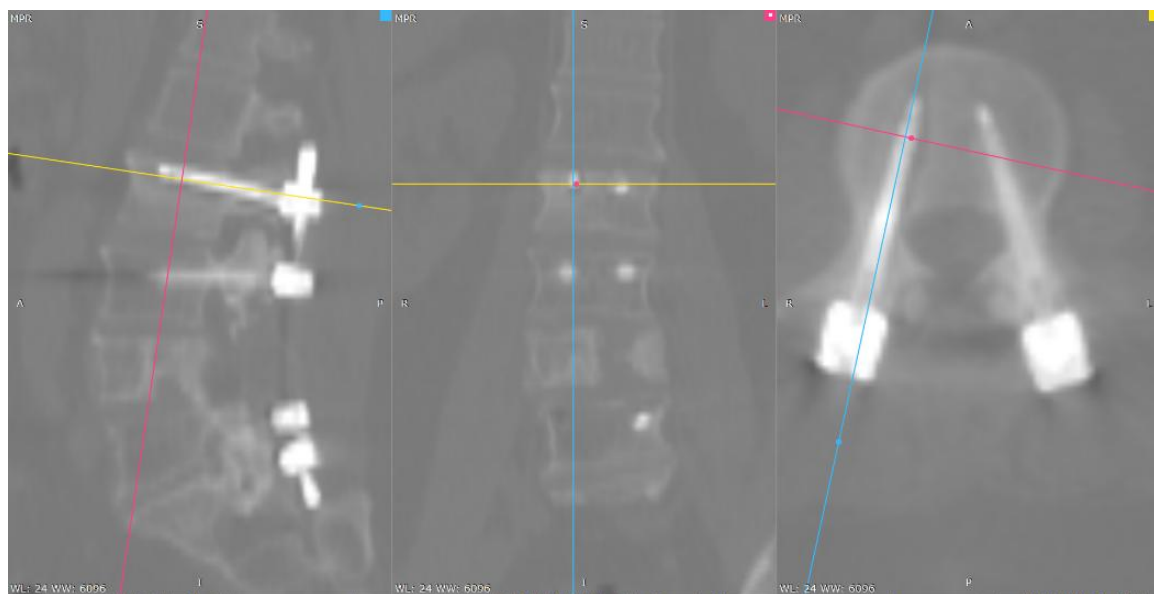


Рис. 5. КТ пациента М. 54 лет с метастатическим поражением (рак почки) L4 позвонка; остеолиз вокруг винта L2 справа

2.3.4. Радионуклидные методы диагностики скелета

2.3.4.1. Остеосцинтиграфия

Остеосцинтиграфия (ОСГ) широко применяется в качестве первичной диагностики патологических очагов костной ткани. Обладая высокой чувствительностью, в подавляющем большинстве случаев используется для выявления метастазов злокачественных опухолей в кости. Высокая чувствительность данного метода обусловлена использованием меченных ^{99m}Tc фосфатных комплексов.

Радиофармпрепараты с данными комплексами связываются с кристаллами гидроксиапатита и незрелым коллагеном, интенсивно накапливаются в костях и быстро выводятся почками, благодаря чему удается получить вполне приемлемое соотношение «костная ткань / фон» при выполнении скинтиграфических исследований (Лишманов Ю.Б. с соавт., 2010).

Однако, несмотря на высокую чувствительность ОСГ в обнаружении метастазов, данный метод обладает сравнительно низкой специфичностью. Это обусловлено тем, что повышение метаболической активности остеобластов может быть следствием не только онкологического заболевания, но и воспалительного

процесса или травмы, что требует дополнительной дифференциальной диагностики (Лишманов Ю.Б. с соавт., 2010).

Согласно современным рекомендациям, ОСГ следует выполнять всем пациентам с подозрением на наличие метастазов в костях скелета, а также онкологическим пациентам с высокими рисками раннего появления костных метастазов: рак молочной железы, предстательной железы или легких (Лишманов Ю.Б. с соавт., 2010).

ОСГ находит широкое применение не только в диагностике метастатического поражения костей скелета, но и в оценке результатов специфического лечения данной патологии. Так, увеличение количества или размеров патологических очагов, а также повышение степени накопления в них РФП является свидетельством прогрессирования онкологического процесса, в то время как уменьшение количества патологических очагов и степени накопления РФП говорит об эффективности проводимого лечения.

В исследовании планарная ОСГ в статическом режиме «все тело» (“whole body”) являлась обязательным обследованием, выполняемым на догоспитальном этапе для исключения множественного характера метастатического поражения костей.

2.3.4.2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) позволяет получать 3D-модель распределения радиофармпреперата при помощи последовательности снимков. В дополнении к ОСГ ОФЭКТ увеличивает контрастность изображения, что повышает возможности визуализации онкологического очага (Глушков Е.А., Кисличко А.Г., 2016; Wasserman J. et al., 2008; Cantone M.C. et al., 2011). В исследовании данная методика не входила в перечень обязательных и применялась в основном в отдаленном послеоперационном периоде для контроля эффективности специфической противоопухолевой терапии.

2.3.4.3. Позитронно-эмиссионная томография

В основе позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) лежит фиксация следствия столкновения двух направленных в противоположные стороны гамма-лучей равной энергии. В качестве радиофармпрепаратов в ПЭТ чаще всего используется ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Значительная степень накопления данного РФП в патологических очагах по сравнению с фоновым показателем фиксации в неизмененных тканях позволяет определять их с достаточной точностью (Michael L. et al., 2011). В литературе описана высокая значимость ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике метастазов в кости. При этом показано, что эффективность ФДГ-ПЭТ в обнаружении костных метастазов литического характера выше, чем при выявлении бластических вариантов по сравнению с ОСГ. Кроме того, использование совмещенной ПЭТ/КТ улучшает специфичность и чувствительность данного метода в диагностике метастатического поражения костной ткани (Damerla V. et al., 2005). Однако высокая стоимость проводимого исследования и потребность в производстве РФП на месте в специализированных медицинских циклотронах не позволяет расценивать данную методику как основную для выявления патологических изменений в костях.

В исследовании данный метод применялся в некоторых случаях в качестве контроля эффективности специфического лечения.

2.3.4.4. Другие методы исследования

Предоперационное обследование пациентов данного профиля включало выполнение клинического и биохимического анализов крови, а также коагулограммы с целью исключения воспалительных процессов, хронической патологии и нарушений свертываемости крови.

Кроме того, всем пациентам выполнялся общий анализ мочи для исключения инфекции мочевыводящих путей. Оценка состояния полости рта проводилась для исключения очагов хронических инфекций. УЗДГ сосудов нижних конечностей выполняли для выявления тромбозов и другой сосудистой патологии, а ФГДС – для исключения обострений заболеваний ЖКТ.

У всех больных проводилась оценка неврологического статуса с использованием модифицированной шкалы Frankel (табл. 6).

Таблица 6

Модифицированная классификация Frankel_m выраженности двигательных и чувствительных спинальных нарушений (Frankel H.L. et al., 1969).

Группа	Степень неврологических нарушений
А	Отсутствие двигательных и чувствительных функций (включая зоны иннервации S4-5 сегментов спинного мозга) на уровне и ниже локализации патологического очага в позвоночнике
В	Плегия (или единичные ключевые группы мышц с силой 1 балл) с сохранившейся чувствительностью или ее элементами на уровне и ниже локализации патологического очага в позвоночнике
С	Выраженный парез (имеются 1 и более ключевых групп мышц ниже уровня патологического процесса в позвоночнике с силой менее 3 баллов), чувствительность сохранена на уровне и ниже локализации патологического очага в позвоночнике
Д	Слабый парез (мышечная сила всех ключевых мышц ниже уровня поражения – больше 3 баллов) и нормальная чувствительность на уровне и ниже локализации патологического очага в позвоночнике
Е	Без неврологических нарушений или легкий парез, не нарушающий трудоспособность

Функциональный статус пациентов оценивался по шкале оценки функциональной активности онкологического пациента Карновского и по шкале ECOG-ВОЗ (табл. 7, 8).

Шкала оценки функциональной активности онкологического пациента
(Karnofsky D.A., 1949).

Индекс Карновского	Активность, %
Состояние нормальное, жалоб нет	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная активность с усилием	80
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20
Умирающий	10

Шкала ECOG-ВОЗ (Oken M.M. et al., 1982)

Баллы	Состояние пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского)
1	Пациент не способен выполнять тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу – 70–80% по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно, в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского)

Для оценки качества жизни больных использовался опросник Освестри (Oswestry Disability Index – ODI) в версии 2.1А, разработанный для анализа степени нарушения жизнедеятельности у пациентов с болевым синдромом в спине (приложение 1). Степень нарушения качества жизни оценивают в баллах или в процентах. Число баллов для всего опросника равно от 0 до 50, а при оценке в процентах – от 0 до 100% (Черепанов с соавт., 2009; Lauridsen H.H. et al., 2006).

2.4. Статистический анализ полученных данных

Статистическая оценка полученных данных проводилась с использованием непараметрических методов, анализа выживаемости, а также корреляционного и

регрессионного анализа.

Оценка взаимного влияния качественных переменных проводилась с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрата Пирсона. Критический уровень статистической значимости (p) был равен 0,05, как принято в большинстве медико-биологических исследований.

Анализ общей выживаемости был выполнен посредством применения модели пропорциональных рисков Кокса и метода множительных оценок Каплана – Мейера.

Статистический анализ в представленном исследовании проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СОЛИТАРНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА

3.1. Эпидемиология солитарных метастатических опухолей позвоночника

Решение первой задачи предполагало изучение эпидемиологических и клинико-рентгенологических характеристик солитарного метастатического поражения позвоночника в общей когорте, состоящей из 183 пациентов.

Для реализации данной задачи проведен эпидемиологический анализ всех пациентов с распределением по источникам метастатического поражения. Результаты анализа представлены в таблице 9.

Таблица 9

Распределение пациентов с метастатическим поражением позвоночника по виду
первичной опухоли (n=183)

Вид первичной опухоли	Количество пациентов	
	абс.	%
Рак почки	47	25,7
Рак молочной железы	79	43,2
Рак легкого	16	8,7
Рак предстательной железы	11	6,0
Рак толстой кишки	15	8,2
Рак матки	12	6,6
Рак кожных покровов	3	1,6

По результатам анализа подавляющее большинство единичного метастазирования в позвоночник наблюдалось у пациентов с раком молочной железы (43,2%) и раком почки (25,7%).

Также на данном этапе проведена количественная оценка метастатических очагов в зависимости от вида первичной опухоли (рис. 6).

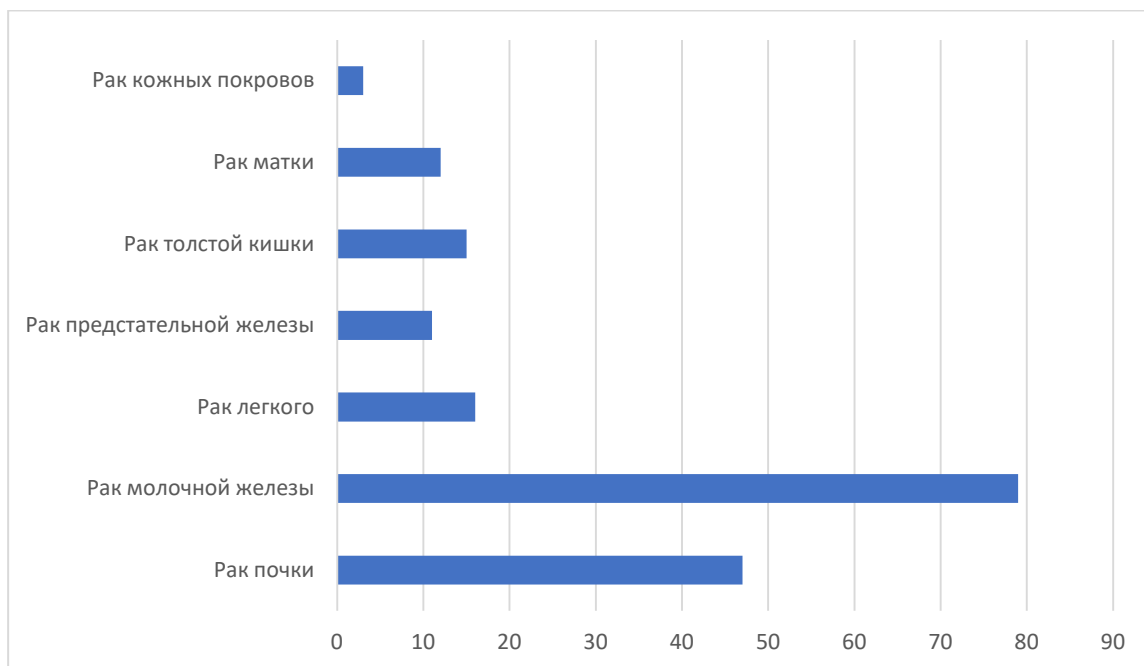


Рис. 6. Распределение пациентов в зависимости от вида первичной опухоли

Также был выполнен анализ распространения метастатических очагов по различным отделам позвоночника в зависимости от вида первичной опухоли (рис. 7).

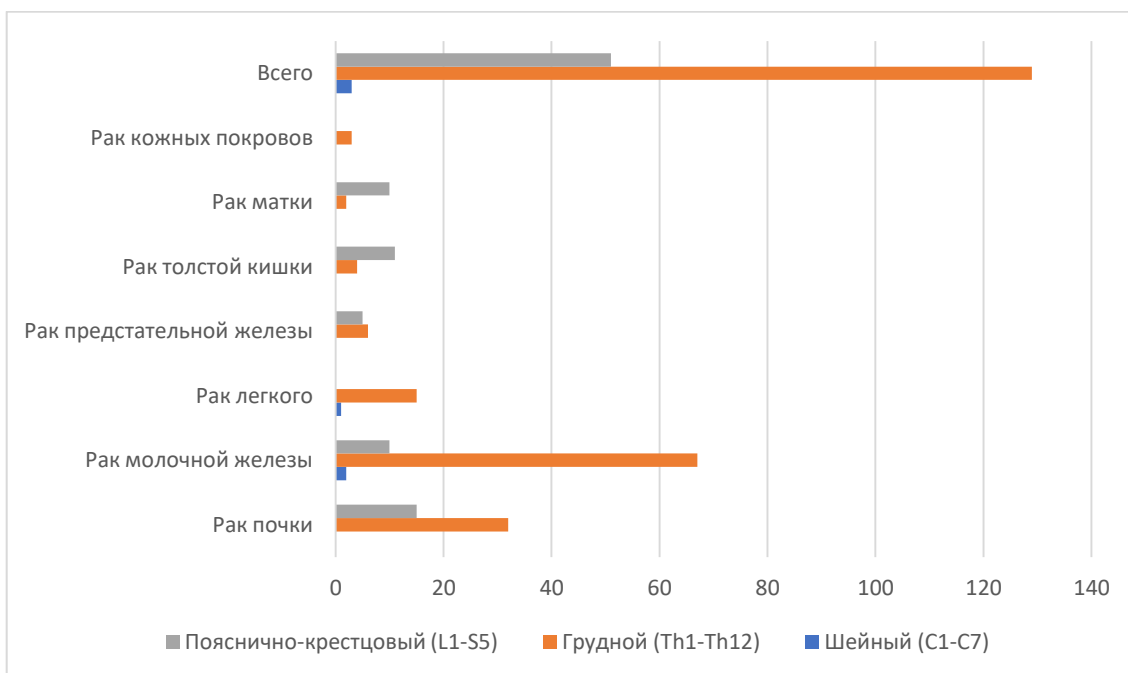


Рис. 7. Поражение отделов позвоночника в зависимости от вида первичной опухоли

Обобщение полученных данных представлено в таблице 10.

Таблица 10

Распределение метастатических очагов в зависимости от вида первичной опухоли

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%)

Наибольшее число метастатических очагов выявлено в грудном отделе позвоночника (70,5%), при этом в данный отдел метастазировало подавляющее большинство новообразований почки (68,1%), молочной железы (84,8%) и легкого (93,7%). Также на первом этапе диссертационного исследования были определены основные клинико-рентгенологические особенности солитарного метастатического поражения позвоночника. Данная оценка была проведена с использованием классификации опухолевых поражений позвоночника Tomita (Tomita K. et al., 1994) (рис. 8).

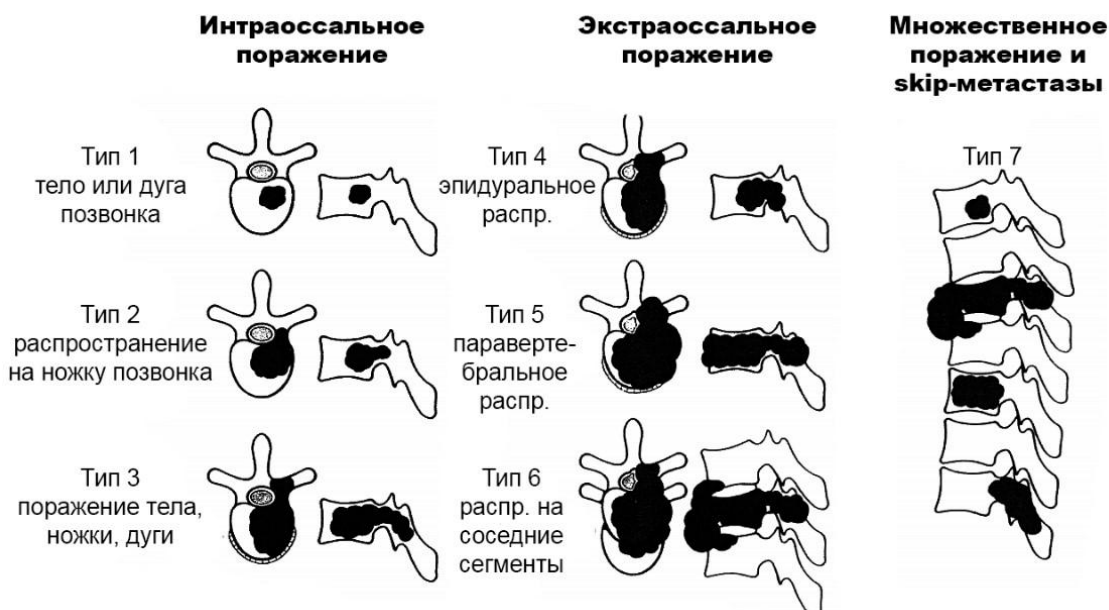


Рис. 8. Хирургическая классификация опухолей позвоночника К. Tomita

Все пациенты на основании предоперационной рентгенологической картины были распределены в соответствии с типом опухолевого поражения (табл. 11).

Таблица 11

Распределение пациентов в зависимости от типа опухолевого поражения по Tomita

Тип поражения	Число пациентов	
	абс.	%
1	8	4,4
2	16	8,7
3	18	9,8
4	101	55,2
5	40	21,9

Была изучена зависимость типа опухолевого поражения по Tomita от вида первичной опухоли (рис. 9, табл. 12) и локализации солитарного метастаза (рис. 10, табл. 13).

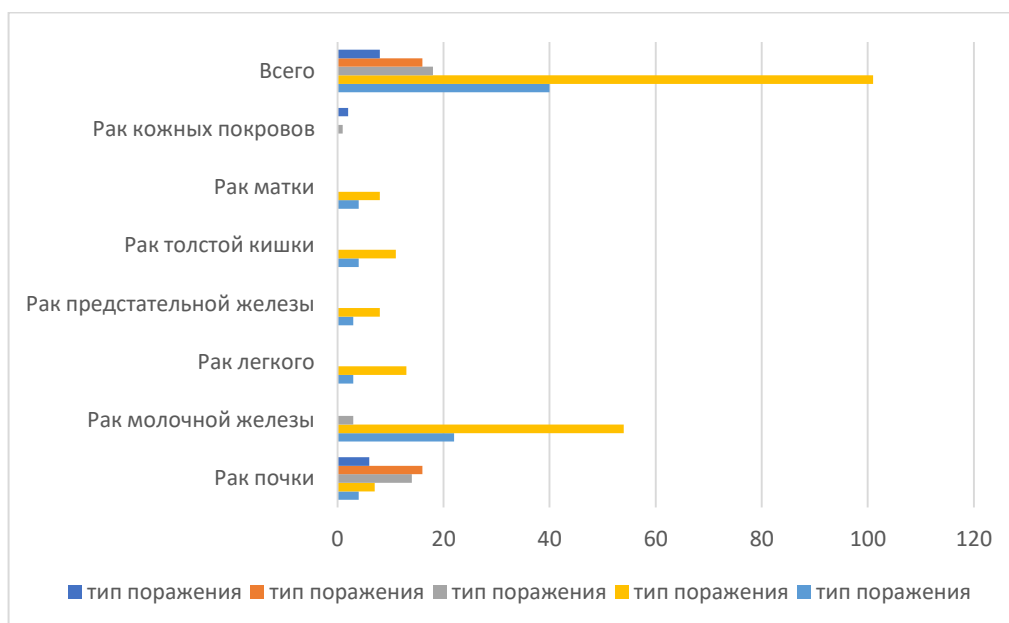


Рис. 9. Распределение типов опухолевого поражения по Tomita в зависимости от вида первичной опухоли

Таблица 12

Распределение типов опухолевого поражения по Tomita в зависимости от вида первичной опухоли (n=183)

Вид первичной опухоли	Тип опухолевого поражения (по Tomita et al., 1994)				
	1	2	3	4	5
Рак почки	6 (75%)	16 (100%)	14 (77,8%)	7 (6,9%)	4 (10%)
Рак молочной железы	0	0	3 (16,7%)	54 (53,5%)	22 (55%)
Рак легкого	0	0	0	13 (12,9%)	3 (7,5%)
Рак предстательной железы	0	0	0	8 (7,9%)	3 (7,5%)
Рак толстой кишки	0	0	0	11 (10,9%)	4 (10%)
Рак матки	0	0	0	8 (7,9%)	4 (10%)
Рак кожных покровов	2 (25%)	0	1 (5,6%)	0	0
Всего	8 (100%)	16 (100%)	18 (100%)	101 (100%)	40 (100%)

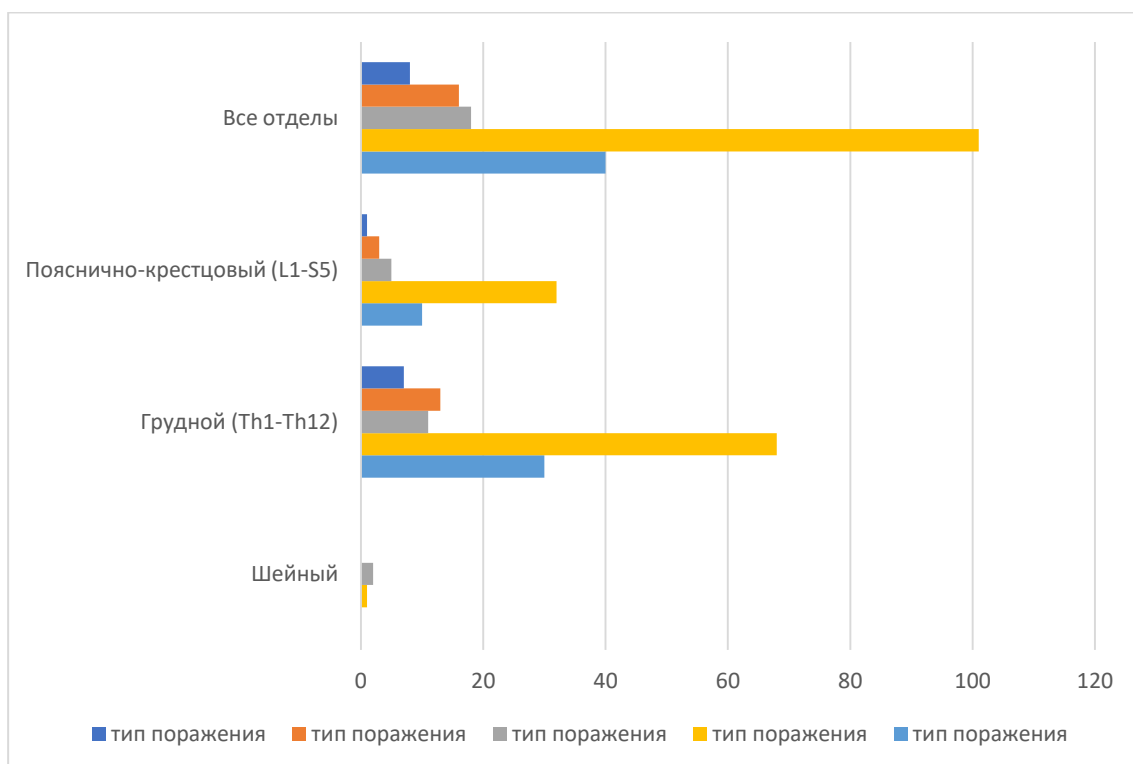


Рис. 10. Распределение типов опухолевого поражения по Tomita в зависимости от локализации солитарного метастаза

Таблица 13

Распределение типов опухолевого поражения по Tomita в зависимости от локализации солитарного метастаза (n=183)

Тип опухолевого поражения	Отделы позвоночника			
	Шейный (C1-C7)	Грудной (Th1-Th12)	Пояснично-крестцовый (L1-S5)	Все отделы
1	0	7	1	8 (4,4%)
2	0	13	3	16 (8,7%)
3	2	11	5	18 (9,8%)
4	1	68	32	101 (55,2%)
5	0	30	10	40 (21,9%)
Всего	3 (1,6%)	129 (70,5%)	51 (27,9%)	183 (100%)

Анализ данного распределения позволил выявить, что 4-й тип опухолевого поражения по Tomita с эпидуральным распространением мягкотканного компонента в исследовании выявлен более чем в 55% случаев солитарных метастазов. При этом суммарно на долю 4-го и 5-го типов приходилось более 77% всех случаев, что может свидетельствовать как о позднем обращении пациентов за медицинской помощью на фоне появления неврологического дефицита, так и о быстром локальном прогрессировании. Значимой зависимости типа опухолевого роста от вида первичной опухоли и локализации метастатического очага выявлено не было.

3.2. Оценка вертебро-неврологического статуса

На данном этапе исследования проведен анализ вертебро-неврологического статуса пациентов перед операцией с оценкой уровня болевого синдрома в спине и в ногах, а также степени неврологического дефицита (табл. 14).

Таблица 14

Вертебро-неврологический статус пациентов до операции

Признак	Количество пациентов (n=183)	
	абс.	%
Боли в спине	168	91,8
Боли в конечностях	77	42,1
Анталгическая поза в положении лежа	117	63,9
Гипестезия	62	33,9
Гиперестезия	6	3,3
Снижение мышечной силы в конечностях	112	61,2
Нарушение функции тазовых органов	59	32,2

Средняя выраженность болевого синдрома, степени неврологического дефицита, а также качества жизни пациентов представлены в таблице 15.

Таблица 15

Средние показатели степени вертебро-неврологических нарушений и качества жизни пациентов до операции, баллы

Признак	Количество пациентов	Степень выраженности
Боли в спине по ВАШ	168 (91,8%)	6,1 ± 2,0
Боли в конечностях по ВАШ	77 (42,1%)	3,5 ± 3,1
Неврологические нарушения по Frankel*	152 (83,1%)	3,1 ± 1,1
Качество жизни по ODI	183 (100%)	37,9 ± 4,7

*Степень неврологического дефицита оценивалась по шкале Frankel, где А=1 балл, Е=5 баллов.

Общее состояние пациентов оценивалось по критериям анестезиологического риска непосредственно перед операцией (табл. 16).

Таблица 16

Оценка физического статуса пациентов до операции по ASA

Класс по ASA	Количество пациентов (n=183)	
	абс.	%
1	4	2
2	46	25
3	133	73

Пациенты с тяжелым соматическим статусом (4-5 класс по ASA) были исключены из исследования. У всех пациентов был оценен функциональный статус с использованием индекса Карновского, согласно которому было выполнено распределение на три степени тяжести по Takuhashi, а также определение среднего балла по шкале ECOG-ВОЗ (Oken M.M. et al., 1982) (табл. 17).

Таблица 17

Оценка функционального статуса пациентов до операции по Takuhashi и по шкале ECOG-ВОЗ

Статус	Количество пациентов (n=183)		
	абс.	%	ECOG-ВОЗ, баллы
Плохое состояние (10–40%)	137	75	3,7 ± 0,7
Удовлетворительное состояние (50–70%)	29	16	1,8 ± 0,6
Хорошее состояние (80–100%)	17	9	0,9 ± 0,7

Основные вертебро-неврологические параметры у пациентов изучаемого профиля оценивались до оперативного лечения, в раннем послеоперационном периоде, а также на контрольных осмотрах на протяжении всего периода наблюдения. Данные показатели легли в основу оценки эффективности проводимого лечения наряду с показателями продолжительности жизни и локального контроля опухоли.

3.3. Изучение влияния особенностей опухолевого поражения на основные клинические проявления

Для определения влияния вида первичной опухоли, локализации метастатического очага и характера его роста на клиническую картину у пациентов изучаемого профиля был проведен корреляционный статистический анализ (табл. 18).

Оценка корреляции клинических проявлений и локализации метастатического процесса, баллы

Признак	Локализация		Значение <i>p</i>
	Грудной отдел	Поясничный отдел	
Боли в спине по ВАШ	5,2 ± 2,2	8,4 ± 1,3	0,021
Боли в конечностях по ВАШ	5,3 ± 2,3	6,2 ± 1,9	0,176
Неврологический статус по Frankel*	2,1 ± 0,8	3,9 ± 0,9	0,001
Качество жизни по ODI	41,2 ± 4,2	36,5 ± 4,8	0,098

*Степень неврологического дефицита оценивалась по шкале Frankel, где А=1 балл, Е=5 баллов.

Таким образом получена статистически значимая корреляция локализации метастатического очага с тяжестью неврологического дефицита и уровнем болевого синдрома в спине. Поражение грудного отдела позвоночника и эпидуральный тип распространения опухоли с большей вероятностью приводили к тяжелым неврологическим нарушениям ($p=0,001$).

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.

Влияние типа распространения опухоли по Tomita на основные клинико-неврологические проявления и качество жизни пациентов представлено в таблице 19.

Оценка корреляции клинических проявлений и типа распространения
опухоли по Tomita

Признак	Тип распространения			Р значение (Н-тест)*
	1-3	4	5	
Боли в спине по ВАШ	4,2 ± 2,4	6,9 ± 1,8	7,2 ± 0,9	0,007
Боли в конечностях по ВАШ	2,9 ± 2,7	6,4 ± 2,2	5,8 ± 2,4	0,004
Неврологический статус по Frankel**	4,7 ± 0,5	2,1 ± 0,9	3,4 ± 0,6	0,001
Качество жизни по ODI	31,2 ± 4,7	42,1 ± 4,3	41,4 ± 4,9	0,013

*На основании критерия Краскела – Уоллиса.

**Степень неврологического дефицита оценивалась по шкале Frankel, где А=1 балл, Е=5 баллов.

У пациентов с распространения опухоли в пределах позвонка (1-3 тип) клинические проявления носили менее выраженный характер, неврологические нарушения, как правило, отсутствовали, а качество жизни оценивалось статистически значимо выше, чем у пациентов с эпидуральным или паравертебральным типом распространения. Кроме того, проведен анализ зависимости основных клинических проявлений и качества жизни пациентов от вида первичной опухоли (табл. 20).

Оценка зависимости основных клинических проявлений и качества жизни
от вида первичной опухоли, баллы

Вид первичной опухоли	Признак			
	Боли в спине по ВАШ	Боли в конечностях по ВАШ	Неврологический статус по Frankel*	Качество жизни по ODI
Рак почки	6,7 ± 2,3	5,8 ± 2,1	2,8 ± 0,9	39,0 ± 4,6
Рак молочной железы	6,6 ± 2,2	5,6 ± 1,9	2,7 ± 0,9	37,0 ± 4,8
Рак легкого	7,0 ± 1,7	5,4 ± 1,4	2,9 ± 0,8	38,0 ± 4,6
Рак предстательной железы	6,5 ± 1,4	5,8 ± 1,5	3,2 ± 0,7	40,0 ± 4,4
Рак толстой кишки	6,9 ± 1,5	5,7 ± 1,4	2,6 ± 0,6	39,0 ± 4,4
Рак матки	6,7 ± 1,6	5,5 ± 1,5	2,9 ± 0,7	38,0 ± 4,1
Рак кожных покровов	6,3 ± 1,5	5,7 ± 1,5	2,7 ± 0,6	37,0 ± 6,1
Р значение (Н – тест)**	0,245	0,521	0,198	0,688

*Степень неврологического дефицита оценивалась по шкале Frankel, где А=1 балл, Е=5 баллов.

**На основании критерия Краскела – Уоллиса.

Статистически значимого влияния вида первичной опухоли на уровень болевого синдрома, степень неврологического дефицита и качество жизни в ходе данного анализа выявлено не было.

3.4. Обсуждение полученных результатов

По результатам проведенного эпидемиологического анализа солитарное метастатическое поражение позвоночника представлено в большинстве случаев метастазами рака молочной железы (43,2%) и почки (25,7%). В мировой литературе практически отсутствуют публикации, в которых описано распределение солитарного метастатического поражения по источнику первичной опухоли. В опубликованных исследованиях не показано какой-либо статистически значимой зависимости типа первичной опухоли и определенной локализации метастатического поражения в позвоночнике (Koizumi M. et al., 2003).

Наибольшее число метастатических очагов выявлено в грудном отделе позвоночника (70,5%): в данный отдел метастазировало подавляющее большинство новообразований почки (68,1%), молочной железы (84,8%) и легкого (93,7%). Полученный характер распределения соответствовал данным мировой литературы.

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

По результатам проведенного анализа 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 ($p=0,001$). 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.

Таким образом, учитывая высокую частоту встречаемости эпидуральной компрессии нервных структур, результаты проведенного анализа свидетельствуют о необходимости усовершенствования алгоритма диагностики и выбора рациональной тактики лечения в связи с высокими рисками развития тяжелых неврологических расстройств и значимого снижения качества жизни у пациентов описанного профиля.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЛИТАРНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА

Оперативное лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника остается нетривиальной проблемой для онковертебрологов в связи с отсутствием единой тактики хирургического лечения, значительным числом осложнений в послеоперационном периоде и высокой частотой локальных рецидивов. По данным литературы, хирургическое лечение пациентов данного профиля увеличивает смертность на 6,3% и приводит к осложнениям на 23% (Klimo P. Jr. et al., 2005).

Данные обстоятельства зачастую формируют негативное мнение о возможностях хирургического лечения и его целесообразности среди практикующих онкологов.

Однако на сегодняшний день с увеличением возможностей диагностики, химиотерапевтического и радиохирургического лечения оперативное вмешательство, выполненное в адекватном объеме и в рациональные сроки, снижает риск развития необратимых неврологических расстройств и позволяет проводить дальнейшую комплексную терапию основного заболевания (Chang S.Y. et al., 2020).

В представленном исследовании проведена сравнительная оценка эффективности различных объемов хирургического лечения в комплексной терапии пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника. Для этого в рамках решения второй задачи исследования проведен сравнительный ретроспективный анализ медицинских данных пациентов, которым были выполнены декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство и радикальная резекция пораженных позвонков.

Во всех случаях хирургическое вмешательство включало декомпрессию нервных структур на пораженном отделе и стабилизацию позвоночника. При этом декомпрессия проводилась за счет удаления заднего костно-связочного комплекса

и интраканальных опухолевых масс, а стабилизация выполнялась ригидными системами транспедикулярной фиксации. Технически оперативное лечение проводилось как стандартным открытым доступом, так и с использованием минимально инвазивных методик. При радикальной резекции пораженных позвонков на поясничном отделе хирургическое лечение выполнялось в два этапа передним и задним доступом. В остальных случаях операции были проведены одноэтапно из заднего доступа.

Оценка результатов оперативного лечения проводилась на основании анализа медицинской документации, данных рентгенологического исследования и МРТ, выполненных в описанные выше сроки.

4.1. Особенности техники декомпрессивно-стабилизирующего хирургического вмешательства

Оперативное вмешательство в данном объеме проводилось у пациентов с патологическим переломом пораженного позвонка и клиническими признаками нестабильности сегментов на данном уровне. Согласно классификации SINS определялась выраженная нестабильность (13–18 баллов). Операция выполнялась под эндотрахеальным наркозом в положении пациента лежа на животе из заднего доступа. Непосредственно перед разрезом проводилась рентгенологическая разметка уровня хирургического вмешательства при помощи С-дуги. Стандартная техника включала доступ из единого срединного разреза в проекции остистых отростков. По данной методике проводилось скелетирование задних элементов позвонков, как правило двух проксимальных и двух дистальных, с выделением анатомических ориентиров для последующей установки транспедикулярной конструкции и декомпрессии нервных структур. Следующим этапом проводилась установка полиаксиальных транспедикулярных винтов методом свободной руки под рентгенологическим контролем в тела двух позвонков проксимальнее уровня поражения и двух позвонков дистальнее. После установки винтов и рентгенологического контроля их положения на одной стороне проводилась временная установка стержня для предотвращения смещения позвонков во время

декомпрессии ввиду угрозы несостоятельности передней опорной колонны вследствие опухолевого поражения. После этого проводилась декомпрессивная ламинэктомия путем удаления задних костно-связочных элементов пораженного позвонка. В случаях распространения опухолевого процесса на ножки позвонка с наличием эпидурального компонента выполнялась расширенная декомпрессия с удалением пораженной ножки позвонка и интраканальных опухолевых масс. При этом стержень временно был фиксирован на стороне противоположной стороне удаляемой ножки позвонка. После ревизии дурального мешка на заинтересованном уровне и его декомпрессии выполнялась установка предварительно отмоделированных стержней и их окончательная фиксация. Операционная рана ушивалась послойно с оставлением систем активного дренирования на срок до 2–5 дней. Активизация пациентов выполнялась, как правило, на 1–2-й день после вмешательства.

Клинический пример 1

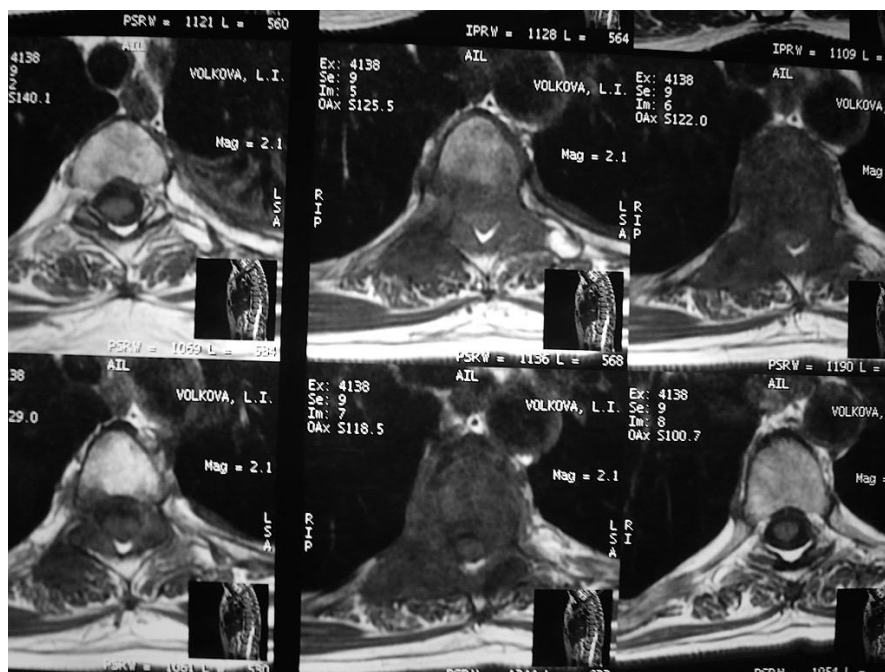
Пациентка В., 59 лет. Диагноз: рак молочной железы, патологический перелом Th4 позвонка на фоне метастатического поражения.

Пациентка предъявляла жалобы на боли в грудном отделе позвоночника, выраженную слабость в ногах. В анамнезе рак молочной железы после радикальной резекции первичного очага 14 месяцев назад.

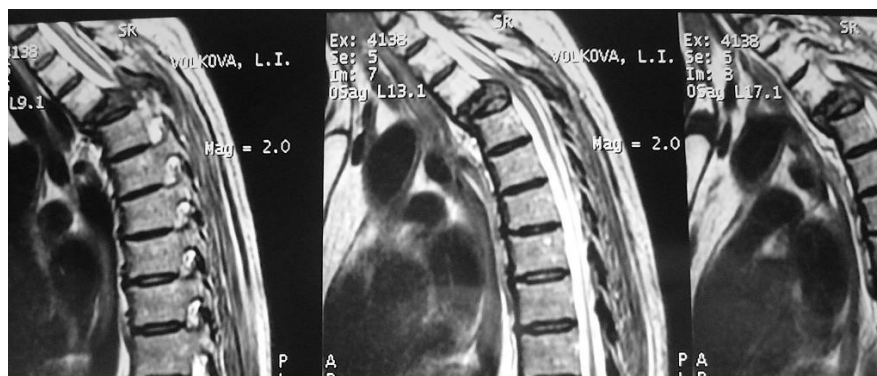
У пациентки по данным МРТ подтверждено интраканальное эпидуральное распространение опухоли с циркулярной компрессией спинного мозга на уровне Th4. Болевой синдром в спине соответствовал 8 баллам по ВАШ. Индекс нарушения жизнедеятельности Oswestry был равен 42. Неврологический дефицит соответствовал степени С по Frankel. Согласно классификации SINS определялась выраженная нестабильность (16 баллов).

Пациентке выполнено оперативное лечение: транспедикулярная фиксация Th2-Th3-Th5-Th6-Th7, ламинарная фиксация Th1, декомпрессивная ламинэктомия Th4, резекция опухоли, циркулярная декомпрессия дурального мешка. Длительность хирургического вмешательства составила 140 мин,

интраоперационная кровопотеря – 400 мл. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, активизация пациентки была выполнена в первые послеоперационные сутки. Осложнений не выявлено (рис. 11–13).



А



Б

Рис. 11. МРТ пациентки В., 59 лет с патологическим переломом Th4 позвонка на фоне метастатического поражения (рак молочной железы), SINS 16 баллов. Опухоль имеет интраканальное эпидуральное распространение с циркулярной компрессией спинного мозга (А), патологический перелом Th4 позвонка, нестабильность, антеспондилолистез Th3 (Б)

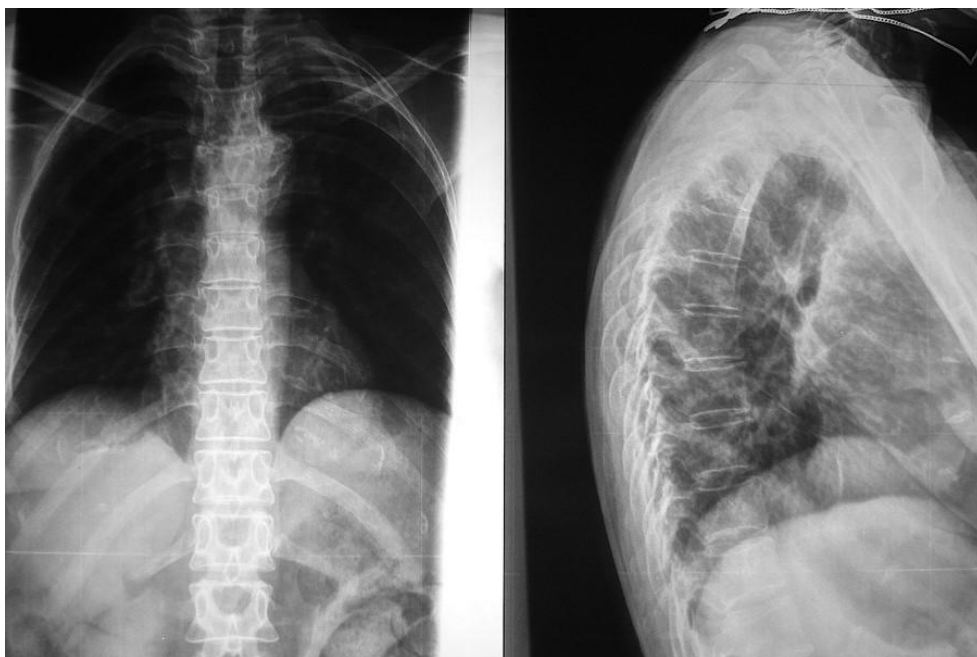


Рис. 12. Рентгенограммы в прямой и боковой проекциях пациентки В., 59 лет: компрессионный патологический перелом Th4 позвонка

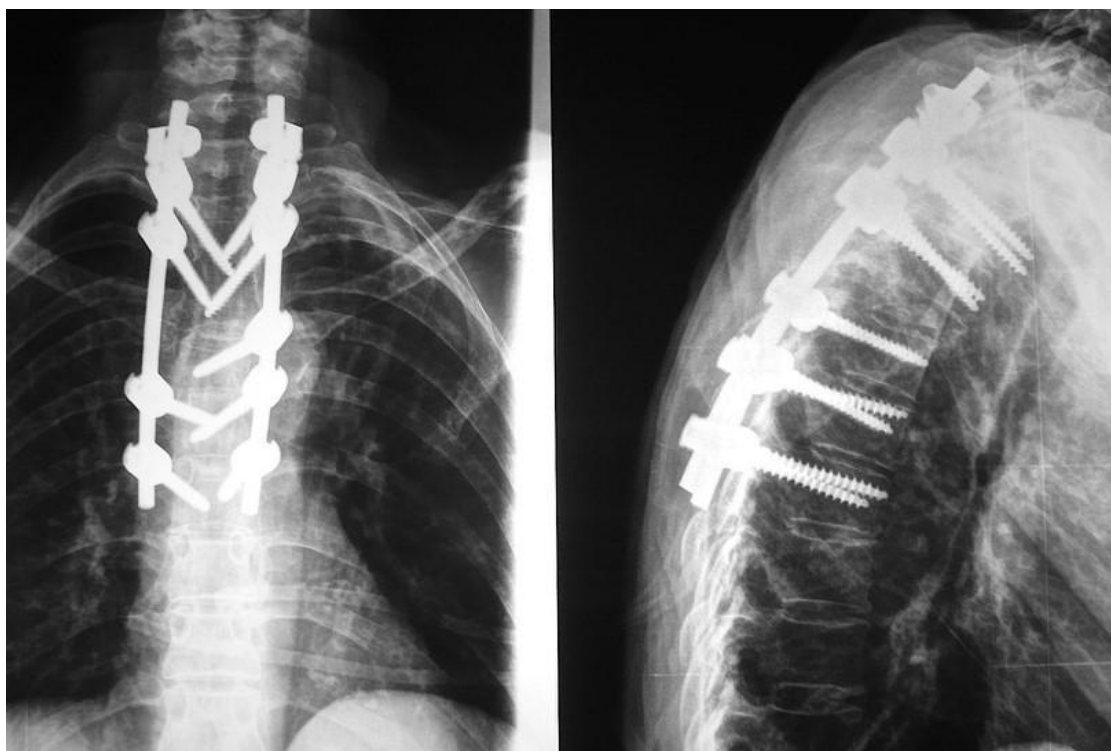


Рис. 13. Рентгенограммы в прямой и боковой проекциях пациентки В., 59 лет после операции: транспедикулярная фиксация Th2-Th3-Th5-Th6-Th7; ламинарная фиксация Th1; декомпрессивная ламинэктомия Th4; резекция опухоли; циркулярная декомпрессия дурального мешка

4.1.1. Техника декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства с использованием минимально инвазивных методик

Данная методика применялась в случаях отсутствия патологического перелома, значительной литической деструкции передних отделов тела позвонка, а также при формировании блока по передней поверхности пораженного позвонка вследствие проводимого лечения основного заболевания. Согласно классификации SINS определялась умеренная нестабильность или ее отсутствие (0–12 баллов). Особенностью данного вмешательства являлись пункционная транскutánная методика установки транспедикулярных винтов и декомпрессия с использованием минимально инвазивных тубулярных ранорасширителей. Технически в первую очередь выполнялся декомпрессивный этап вмешательства. Непосредственно техника декомпрессии нервных структур не отличалась от описанной выше. После декомпрессии дурального мешка на заинтересованном уровне операционная рана ушивалась послойно с оставлением активных дренажей. Далее выполнялась транскutánная установка системы транспедикулярной фиксации. Для этого под рентгенологическим контролем в прямой проекции при помощи С-дуги выполнялись разрезы кожи, подкожной жировой клетчатки и фасции длиной 1,5 см в проекции дугоотростчатых суставов. Далее через разрезы устанавливались иглы Джамшиди, при этом точкой входа в позвонок являлось основание поперечного отростка. Иглы продвигались под рентгенологическим контролем в прямой проекции до медиальной границы корня дуги позвонка, что соответствовало входу в тело позвонка на боковой проекции. Далее иглы продвигались до $2/3$ длины тела позвонка, после чего внутренние стилеты удалялись, и в иглы устанавливались спицы-направители. Иглы удалялись, а по спицам последовательно вводились канюлированные инструменты для формирования костных каналов. Далее по спицам-направителям вводились канюлированные винты, после чего устанавливались предварительно отмоделированные стержни, и производилась их фиксация блокираторами. Операционные раны ушивались послойно. Пациенты активизировались на 1–2-й день после оперативного вмешательства.

В случаях угрозы развития интраоперационной нестабильности вследствие значительного поражения передней опорной колонны применялась открытая методика, описанная выше.

Клинический пример 2

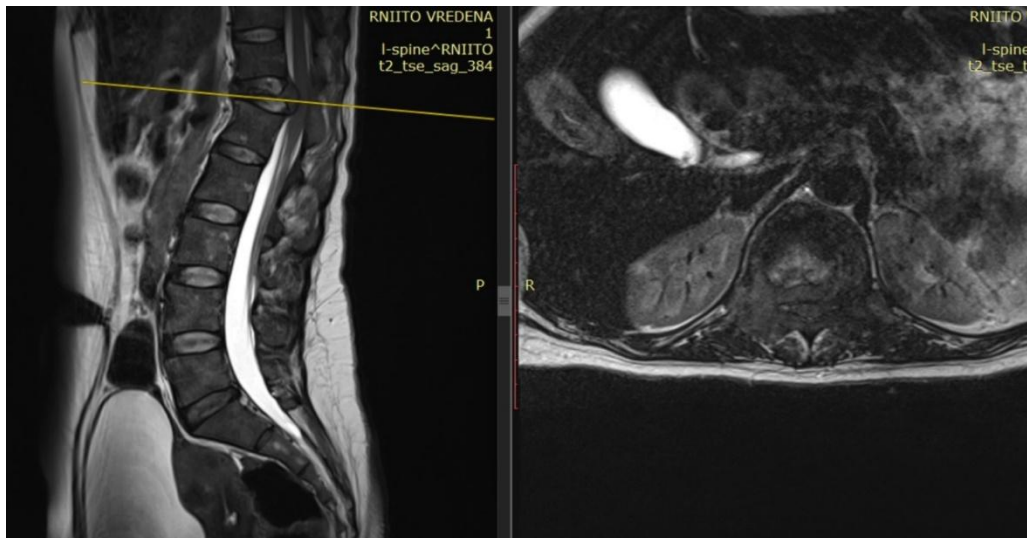
Пациентка Ш., 40 лет. Диагноз: рак молочной железы, патологический перелом Th12 позвонка на фоне метастатического поражения; кифотическая деформация грудопоясничного отдела.

Пациентка предъявляла жалобы на боли в спине, ногах, умеренную слабость в ногах. В анамнезе рак молочной железы после радикальной резекции первичного очага 10 месяцев назад.

У пациентки по данным МРТ подтверждено интраканальное эпидуральное распространение опухоли с циркулярной компрессией спинного мозга на уровне Th12. Болевой синдром в спине соответствовал 3 баллам по ВАШ, боли в ногах оценивались в 6 баллов по ВАШ. Индекс нарушения жизнедеятельности Oswestry был равен 38. Неврологический дефицит соответствовал степени D по Frankel. Согласно классификации SINS определялась умеренная нестабильность (12 баллов).

Пациентке проведено хирургическое вмешательство в объеме: чрескожная транспедикулярная фиксация Th9-Th10-Th11-L1-L2 с установкой винтов на цемент, коррекция кифотической деформации, декомпрессивная ламинэктомия Th12, резекция опухоли, циркулярная декомпрессия дурального мешка.

Продолжительность операции – 160 мин, кровопотеря 200 мл. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка активизирована на 1-е сутки. Осложнений не отмечено (рис. 14–16).



А

Б

Рис. 14. МРТ пациентки Ш., 40 лет, с патологическим переломом Th12 позвонка на фоне метастатического поражения (рак молочной железы), SINS 12 баллов. Патологический перелом Th12 позвонка, кифотическая деформация груднопоясничного отдела (А), опухоль имеет интраканальное эпидуральное распространение с циркулярной компрессией спинного мозга (Б)

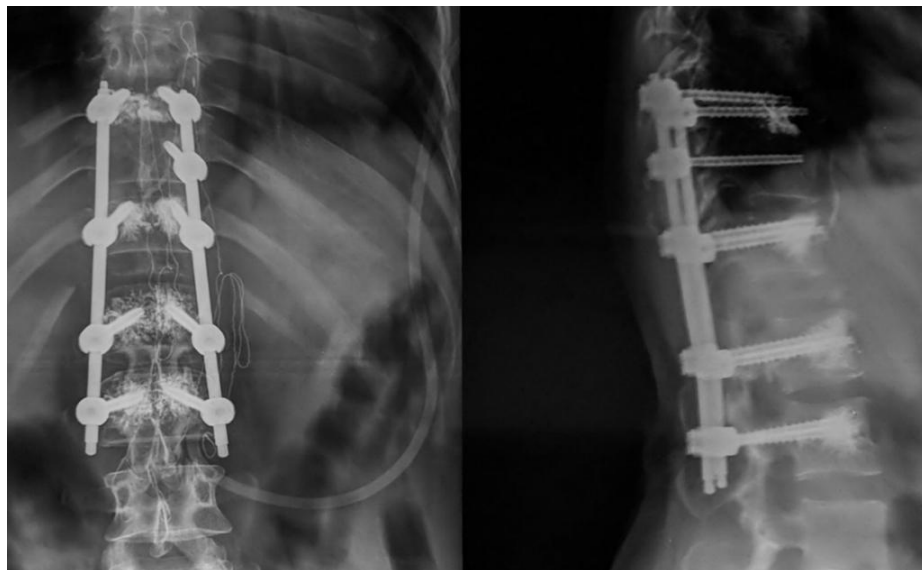


Рис. 15. Рентгенограммы в прямой и боковой проекциях пациентки Ш., 40 лет, после операции. Чрескожная транспедикулярная фиксация Th9-Th10-Th11-L1-L2 с установкой винтов на цемент, коррекция кифотической деформации, декомпрессивная ламинэктомия Th12, резекция опухоли, циркулярная декомпрессия дурального мешка

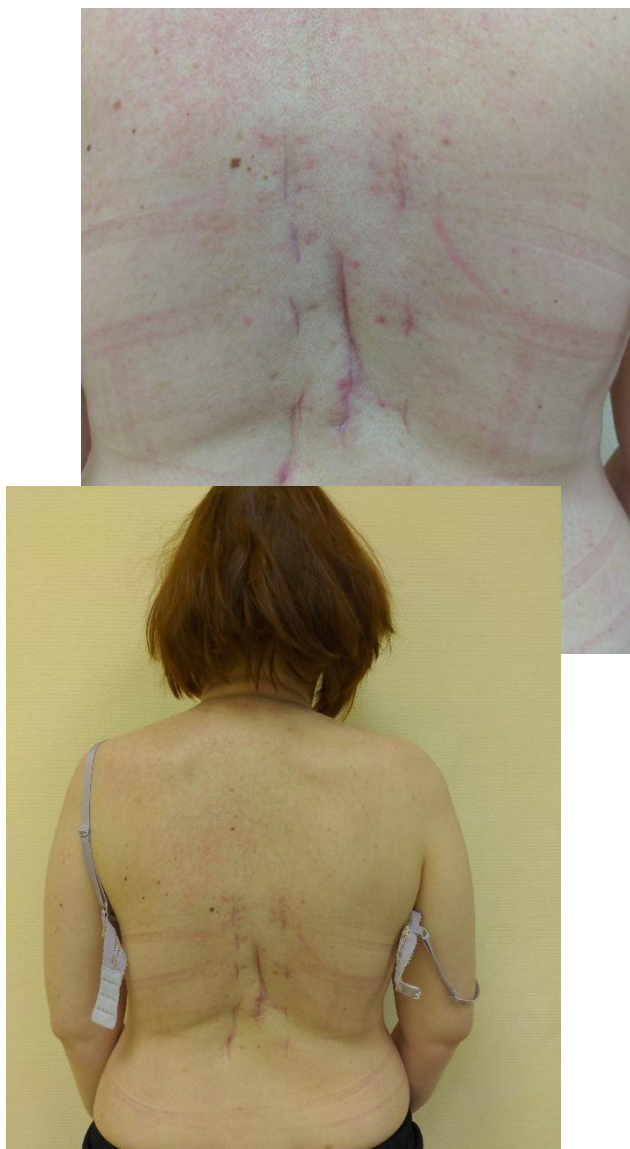


Рис. 16. Внешний вид пациентки Ш., 40 лет, через 3 месяца после операции

4.2. Особенности техники радикального хирургического вмешательства

Оперативное вмешательство в объеме радикальной резекции пораженного позвонка единым блоком выполнялось также под эндотрахеальным наркозом в положении пациента на животе. При этом в случае локализации метастатического очага в грудном отделе позвоночника оперативное вмешательство выполнялось в полном объеме из заднего доступа, в то время как локализация в поясничном отделе предусматривала двухэтапное хирургическое лечение в одну операционную сессию из заднего и переднебокового доступов.

4.2.1. Особенности радикального хирургического вмешательства на грудном отделе позвоночника

Оперативное вмешательство выполнялось из заднего доступа. После интраоперационной рентгенологической разметки при помощи С-дуги выполнялся срединный разрез в проекции остистых отростков заинтересованных позвонков. По стандартной методике проводилось скелетирование задних элементов позвонков с выделением анатомических ориентиров для последующей установки транспедикулярной конструкции и декомпрессии нервных структур. Первым этапом выполнялась установка транспедикулярных винтов по стандартной методике под рентгенологическим контролем во все фиксируемые позвонки. Далее на уровне пораженного позвонка проводилось выделение задних отделов ребер на протяжении 2–3 см, после чего поднадкостнично при помощи реберных кусачек выполнялось пересечение ребер. Позвоночные концы ребер удалялись, межреберные сосуды лигировались. Затем выполнялась расширенная ламинэктомия, включающая удаление всех задних костно-связочных элементов пораженного позвонка. Нервные корешки соответствующего уровня с обеих сторон выделялись из мягких тканей и во избежание тракционного повреждения спинного мозга, а также ликвореи перевязывались и пересекались. Далее проводилось удаление корней дуг до тела позвонка, после чего тупым методом выделялись боковые и передняя поверхности тела позвонка.

Следующим этапом с одной стороны устанавливался временный стержень для предотвращения смещения позвонков, а с противоположной проводилось удаление смежных межпозвонковых дисков. Далее временный стержень устанавливался на другой стороне, и удаление межпозвонковых дисков выполнялось на противоположной. Удаление передних отделов межпозвонковых дисков и пересечение передней продольной связки проводилось после предварительной установки по передней поверхности позвонка S-образных защитных ретракторов. Заключительным этапом выделения пораженного позвонка являлось пересечение задней продольной связки, после чего тело позвонка вывихивалось на сторону, противоположную фиксированной, временным стержнем.

Далее, после ревизии дурального мешка и гемостаза ложа удаленного позвонка, выполнялась подготовка замыкательных пластин смежных позвонков с удалением остатков межпозвонковых дисков. Следующим этапом подготавливался сетчатый меш определенного размера, соответствующий расстоянию между позвонками. Меш заполнялся костным цементом и после полимеризации последнего имплантировался в межтеловое пространство. После рентгенологического контроля положения сетчатого меша устанавливались окончательные стержни с обеих сторон, которые фиксировались блокираторами с компрессией на уровне межтелового имплантата. Операционная рана ушивалась послойно с оставлением систем активного дренирования на срок от 2 до 5 дней. Активизация пациентов проводилась в плановом порядке на 1–2-й послеоперационный день.

Клинический пример 3

Пациентка Е., 64 года. Диагноз: рак почки, метастатическое поражение Th11 позвонка. Пациентка предъявляла жалобы на боли в грудном отделе позвоночника.

В анамнезе: рак почки после радикальной резекции первичного очага 16 месяцев назад.

По данным МРТ и КТ подтверждено тотальное поражение тела Th11 позвонка, лечебный патоморфоз в виде бластической перестройки патологического очага. Болевой синдром в спине был равен 7 баллам по ВАШ. Индекс нарушения жизнедеятельности Oswestry составлял 36. Неврологический дефицит соответствовал степени Е по Frankel. Согласно классификации SINS нестабильность отсутствовала (5 баллов).

Пациентке проведена операция: транспедикулярная фиксация Th9-Th10-Th12-L1, декомпрессивная ламинэктомия Th11, спондилэктомия Th11 позвонка из заднего доступа, межтеловой спондилодез Th10-Th12 мешем с костным цементом.

Продолжительность хирургического вмешательства составила 260 мин., кровопотеря – 1200 мл.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка активизирована на 3-и сутки после операции.

Осложнений не отмечено (рис. 17–19).

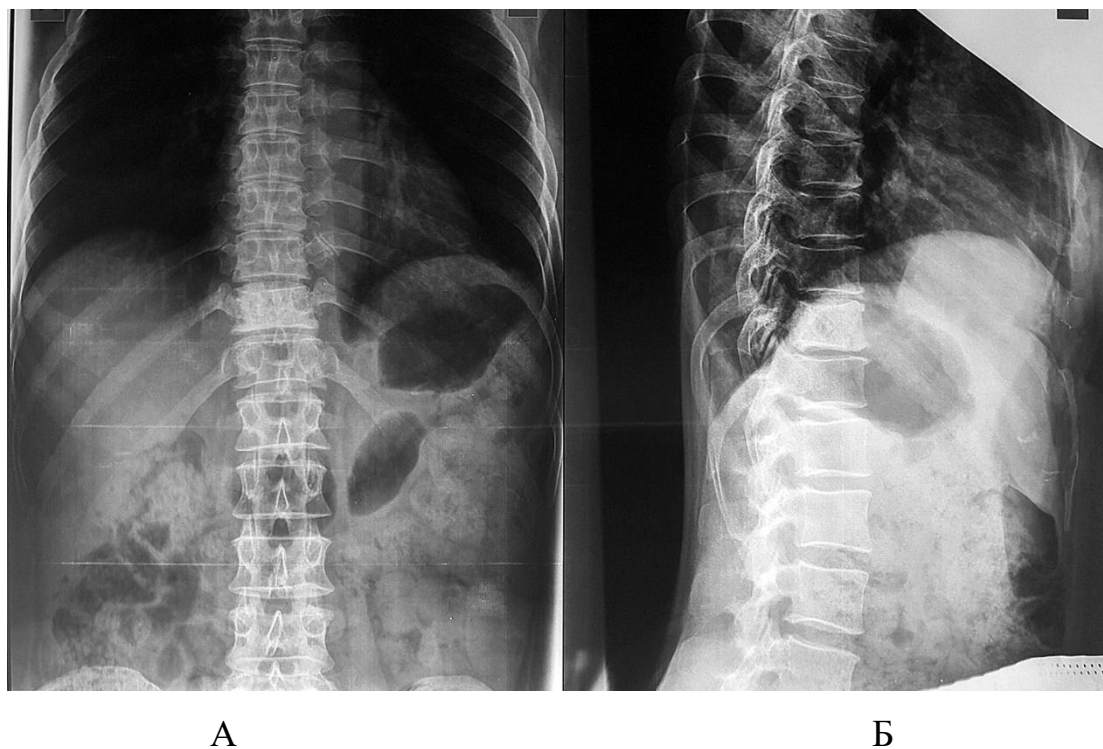


Рис. 17. Рентгенограммы в прямой (А) и боковой (Б) проекциях пациентки Е., 64 лет. Метастатическое поражение Th11 позвонка на фоне рака почки

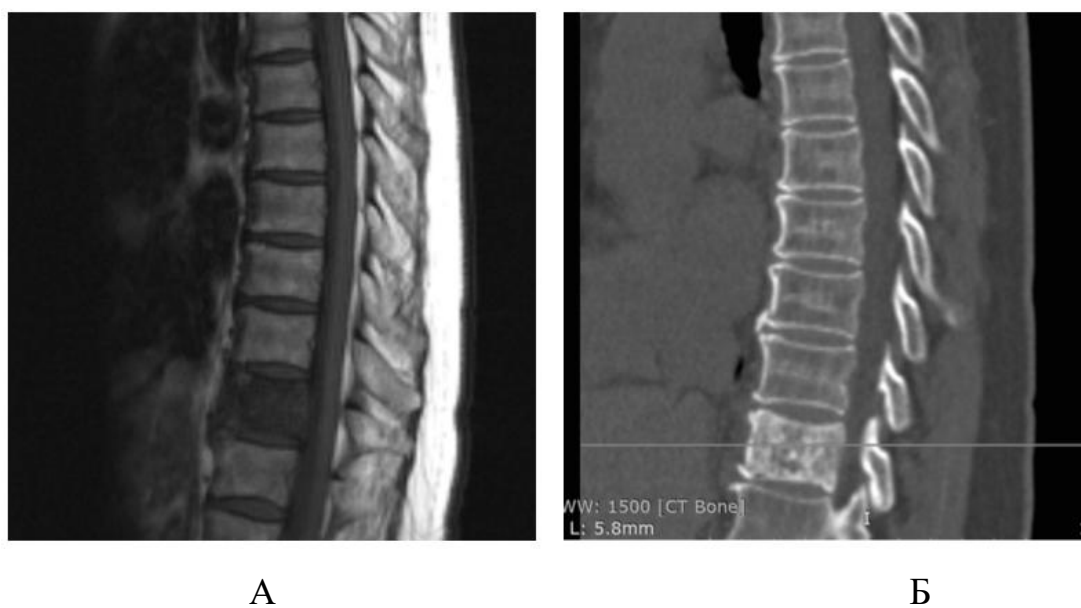


Рис. 18. МРТ (А) и КТ (Б) пациентки Е., 64 лет: метастатическое поражение Th11 позвонка на фоне рака почки, SINS 5 баллов

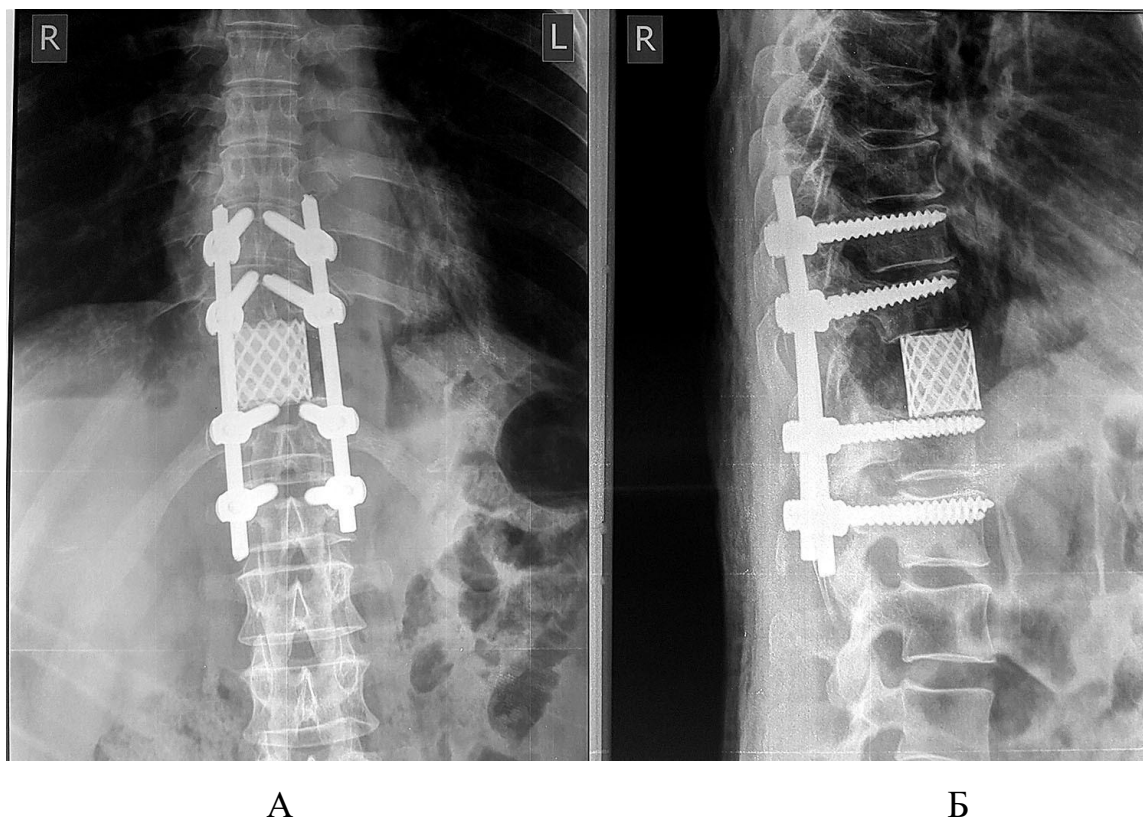


Рис. 19. Рентгенограммы в прямой (А) и боковой (Б) проекциях пациентки Е., 64 лет, после оперативного лечения: транспедикулярная фиксация Th9-Th10-Th12-L1 декомпрессивная ламинэктомия Th11; спондилэктомия Th11 позвонка из заднего доступа; межтеловой спондилодез Th10-Th12 мешком с костным цементом

4.2.2. Особенности радикального хирургического вмешательства на поясничном отделе позвоночника

Особенностью спондилэктомии на поясничном отделе являются технические трудности, связанные с удалением из заднего доступа тела позвонка единым блоком и имплантацией межтелового меша достаточного размера без значительного тракционного воздействия на нервные структуры с высокими рисками их повреждения. В соответствии с этим хирургическое вмешательство выполнялось из двух операционных доступов. В первую очередь выполнялся задний этап из срединного разреза с установкой системы транспедикулярной фиксации и расширенной ламинэктомией с удалением корней дуг пораженного

позвонка. Затем выполнялась установка стержней и их окончательная фиксация блокираторами. Операционная рана ушивалась послойно с оставлением систем активного дренирования на срок до 2–5 дней. После этого выполнялся передний этап хирургического вмешательства из забрюшинного доступа. Во время данного этапа последовательно проводили выделение переднебоковой поверхности тела позвонка, перевязка сегментарных сосудов и удаление межпозвонковых дисков. После чего тело пораженного позвонка удалялось единым блоком, а замыкательные пластинки смежных позвонков подготавливались к имплантации межтелового меша. В данных условиях в качестве имплантата предпочтительно было использование специального раздвижного лифт-кейджа, однако не исключалась и установка стандартного сетчатого меша, заполненного костным цементом. После рентгенологического контроля корректного положения имплантата операционная рана ушивалась послойно с оставлением дренажей на срок до 2–3 дней. Активизация пациентов выполнялась на 1–2-й день после операции.

Клинический пример 4

Пациентка Л., 56 лет. Диагноз: рак почки, патологический перелом L3 позвонка на фоне метастатического поражения.

Пациентка предъявляла жалобы на болевой синдром в поясничном отделе позвоночника, выраженные боли в ногах.

В анамнезе рак почки после радикальной резекции первичного очага 6 мес. назад. По данным МРТ выявлено поражение тела L3 позвонка с интраканальным эпидуральным распространением опухоли с передней компрессией дурального мешка. Болевой синдром в спине соответствовал 5 баллам по ВАШ. Индекс нарушения жизнедеятельности Oswestry составлял 42. Неврологический дефицит соответствовал степени E по Frankel. Согласно классификации SINS определялась умеренная нестабильность (8 баллов).

Пациентке было выполнено двухэтапное оперативное лечение за одну операционную сессию. Первый этап: транспедикулярная фиксация L1-L2-L4-L5, декомпрессивная ламинэктомия L3 с резекцией ножек L3 позвонка.

Продолжительность 1-го этапа – 160 мин., интраоперационная кровопотеря – 1600 мл.

Второй этап: корпорэктомия L3 позвонка, передний спондилодез L2-L4 мешем с костным цементом.

Продолжительность 2-го этапа – 140 мин., интраоперационная кровопотеря – 400 мл. В раннем послеоперационном периоде выявлена анемия средней степени тяжести, потребовавшая проведение гемотрансфузии в первые послеоперационные сутки. Пациентка была активизирована на 4-й день после проведенного хирургического лечения (рис. 20–22).

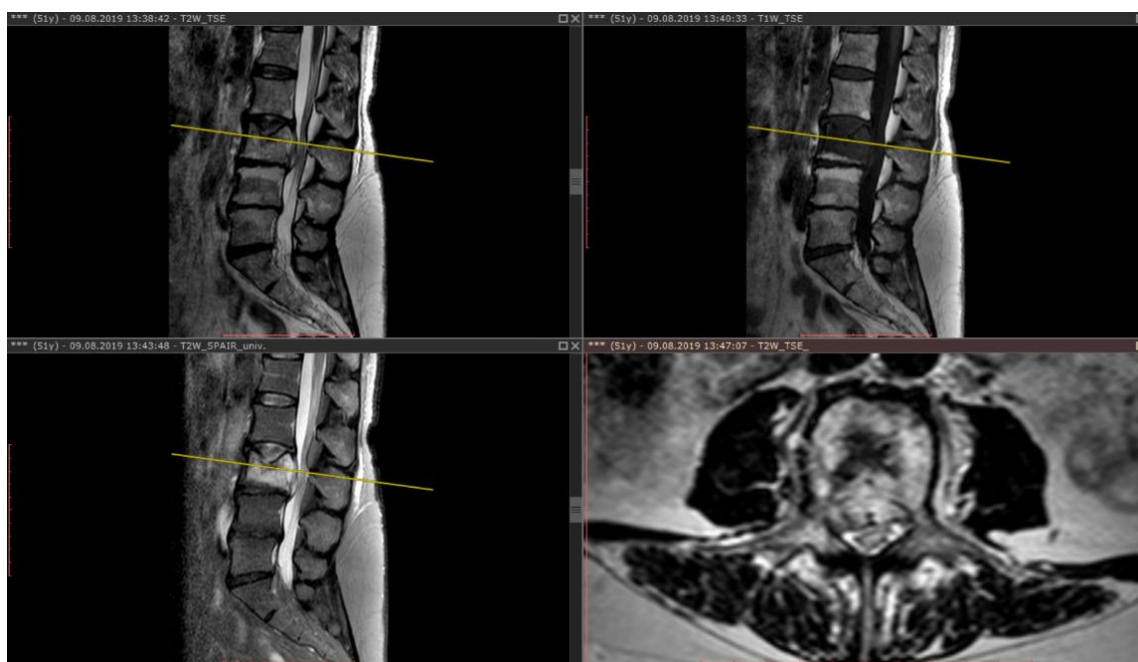


Рис. 20. МРТ пациентки Л., 56 лет, с патологическим переломом L3 позвонка на фоне метастатического поражения (рак почки), SINS – 8 баллов. Опухоль имеет интраканальное эпидуральное распространение с передней компрессией дурального мешка

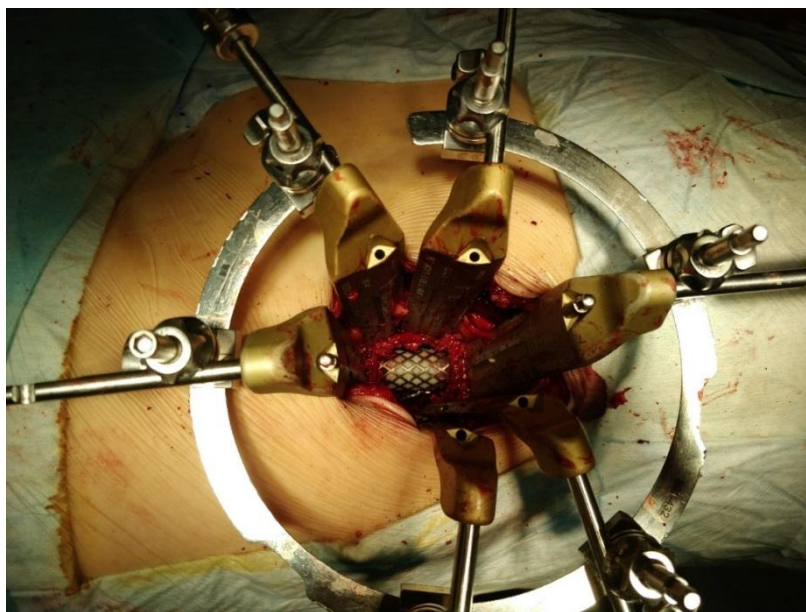


Рис. 21. Интраоперационный снимок пациентки Л., 56 лет, во время 2-го этапа оперативного лечения. Корпорэктомия L3 позвонка, передний спондилодез L2-L4 мешем с костным цементом с использованием минимально инвазивного инструментария

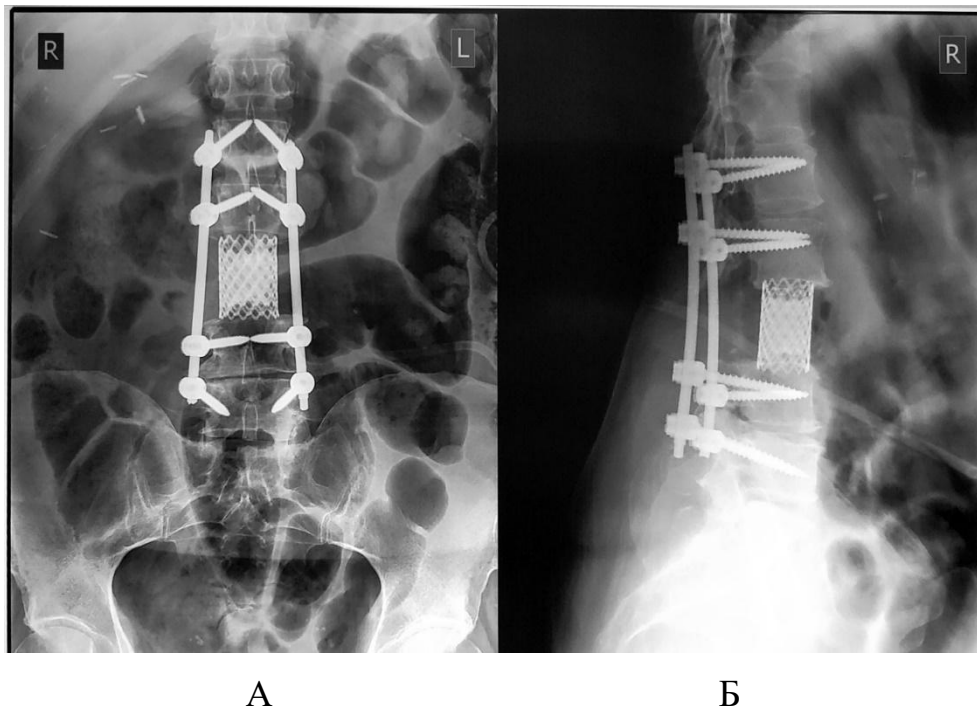


Рис. 22. Рентгенограммы в прямой (А) и боковой (Б) проекциях пациентки Л., 56 лет, после 2-го этапа оперативного лечения. Корпорэктомия L3 позвонка, передний спондилодез L2-L4 мешем с костным цементом

4.3. Оценка эффективности хирургического лечения

Первичный анализ эффективности хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника проводился в зависимости от объема проведенного оперативного лечения. Для этого в общей когорте было выделено 2 группы пациентов. В I группу вошли 54 пациента, которым было выполнено радикальное оперативное лечение в объеме резекции пораженного позвонка единым блоком с передним корпородезом при помощи протеза тела позвонка с задней транспедикулярной фиксацией. В группу II были включены 129 пациентов после декомпрессивно-стабилизирующих операций из заднего доступа. В рамках предварительной оценки сопоставимости исследуемых групп был проведен анализ распределения пациентов по возрасту, полу, неврологическому статусу и тяжести общего состояния до оперативного лечения (табл. 21).

Таблица 21

Первичное распределение пациентов по основным признакам в группах

Параметры	Всего (n=183)	I группа (n=54)	II группа (n=129)	P значение
Возраст, лет	57,4 ± 6,5	56,4 ± 6,2	57,8 ± 6,6	0,188
Пол				
муж.	38 (21%)	12 (22%)	26 (20%)	0,472
жен.	145 (79%)	42 (78%)	103 (80%)	0,226
Неврологический статус по Frankel*	3,1 ± 1,1	3,1 ± 1,2	3,1 ± 1,0	0,794
Физический статус по ASA	2,7 ± 0,5	2,8 ± 0,5	2,6 ± 0,6	0,418
Функциональная активность по ECOG-ВОЗ	3,2 ± 0,7	3,1 ± 0,7	3,2 ± 0,6	0,682
Качество жизни по ODI, баллы	37,7 ± 3,9	37,1 ± 4,2	37,9 ± 3,7	0,169

*Степень неврологического дефицита оценивалась по шкале Frankel,

где А=1 балл, Е=5 баллов.

По результатам первичного анализа не выявлено статистически значимой разницы по основным признакам между обеими группами сравнения.

4.3.1. Анализ основных интраоперационных показателей

Был выполнен сравнительный анализ основных интраоперационных показателей, параметров раннего послеоперационного периода, структуры и частоты развития осложнений хирургического этапа лечения (табл. 22).

Таблица 22

Основные интраоперационные показатели

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

Таким образом выявлено статистически значимое различие между группами в продолжительности оперативного вмешательства: у больных группы радикальной резекции продолжительность операции была выше, чем в группе декомпрессивно-стабилизирующего хирургического лечения ($p=0,001$). Кроме того, отмечен больший объем интраоперационной кровопотери в группе радикальной резекции ($p=0,001$).

Дополнительно были изучены интраоперационные показатели у пациентов второй группы в зависимости от применения минимально инвазивных методик. Для этого пациенты второй группы были разделены на 2 подгруппы по степени травматичности оперативного вмешательства. Первая подгруппа включала 87 пациентов, оперированных по стандартной открытой методике. Во вторую

подгруппу вошли 42 пациента, которым транспедикулярная фиксация выполнялась при помощи систем транскутанной стабилизации. Показатели обеих подгрупп были оценены в сравнительном анализе (табл. 23).

Таблица 23

Сравнительный анализ основных интраоперационных показателей II группы

Показатель	II группа (n=129)		P значение
	Подгруппа IIa (стандартная) (n=87)	Подгруппа IIб (минимально инвазивная) (n=42)	
Продолжительность операции, мин	162 ± 29,8	151 ± 31,6	0,221
Объем интраоперационной кровопотери, мл	645 ± 253,4	603 ± 243,6	0,087
Объем дренажной кровопотери, мл	270 ± 75,9	277 ± 78,2	0,496

На основании проведенного анализа были получены статистически схожие результаты в показателях длительности операции и объема кровопотери в обеих подгруппах вне зависимости от применения минимально инвазивных методик.

4.3.2. Анализ основных показателей раннего послеоперационного периода

При анализе основных показателей раннего послеоперационного периода выявлено статистически значимое различие между исследуемыми группами в продолжительности периода стационарного лечения ($p=0,001$) (табл. 24).

Средние сроки госпитализации пациентов группы радикального хирургического лечения были значимо выше, чем у пациентов после декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств (28,7 и 22,1 суток соответственно) ($p = 0,001$). Кроме того, в группе пациентов после декомпрессивно-стабилизирующего хирургического лечения, оперированных с

использованием минимально инвазивных методик ($n = 42$), средние сроки госпитализации были значимо меньше, чем в подгруппе пациентов стандартного хирургического подхода (18,7 и 23,5 суток соответственно) ($p = 0,001$).

Таблица 24

Основные показатели раннего послеоперационного периода

Показатель	I группа (n=54)	II группа (n=129)		p значение
		IIa (n=87)	IIб (n=42)	
Средние сроки активизации, сут.	2,7 ± 0,7	2,4 ± 0,9		0,065
		2,6 ± 0,8	2,4 ± 0,9	0,063
Средние сроки госпитализации, сут.	28,7 ± 6,6	22,1 ± 3,7		0,001
		23,5 ± 4,2	18,7 ± 3,4	0,001

Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой связи средней степени выраженности между интраоперационной кровопотерей и продолжительностью стационарного лечения (табл. 25).

Таблица 25

Оценка взаимной корреляции факторов

Факторы		Продолжительность госпитализации	Объем кровопотери
Продолжительность госпитализации	Корреляция Пирсона	1	0,562
	Знач. (двухсторонняя)		0,001
	N	183	183
Объем кровопотери	Корреляция Пирсона	0,562	1
	Знач. (двухсторонняя)	0,001	
	N	183	183

Полученные данные могут свидетельствовать об определенной тенденции к увеличению продолжительности госпитализации при повышении объема кровопотери во время операции.

4.3.3. Анализ основных осложнений хирургического лечения

При анализе структуры и частоты развития послеоперационных осложнений в данных группах была выявлена статистически значимая разница в частоте развития инфекционных осложнений, пневмонии, анемии средней и тяжелой степеней тяжести, гемоторакса, интраоперационных повреждений ТМО, ликвореи и местного рецидива опухоли (табл. 26).

Так, частота инфекционных осложнений области хирургического вмешательства была значимо выше в группе пациентов с декомпрессивно-стабилизирующим лечением ($p=0,038$). Кроме того, у пациентов данной группы с большей частотой определялась ликворея в послеоперационном периоде ($p=0,021$). Данные осложнения по всей видимости могут быть следствием большей частоты интраоперационного повреждения ТМО у пациентов второй группы ($p=0,040$), что по все видимости связано с меньшим объемом резервного пространства вследствие эпидурального распространения опухоли и более частым рубцово-спаечным процессом с вовлечением ТМО.

Анемия средней и тяжелой степени в раннем послеоперационном периоде значимо чаще была диагностирована в группе пациентов радикального хирургического лечения ($p=0,001$). Кроме того, частота развития таких осложнений как гемоторакс и пневмония также статистически значимо была выше в I 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.

Структура и частота развития осложнений хирургического лечения

Показатель	I группа (n=54)	II группа (n=129)	<i>P</i> значение
Инфекция	8 (14,8%)	38 (29,5%)	0,038
Глубокая инфекция	6 (11,1%)	30 (23,3%)	0,060
Поверхностная инфекция	2 (3,7%)	8 (6,2%)	0,499
Нарастание неврологического дефицита (> 1 ст. по Frankel)	10 (18,5%)	33 (25,6%)	0,305
Частота повреждений ТМО	12 (22,2%)	49 (37,9%)	0,040
Ликворея	4 (7,4%)	28 (21,7%)	0,021
Мальпозиция имплантатов	2 (3,7%)	9 (6,9%)	0,397
Нестабильность имплантатов	6 (11,1%)	17 (13,2%)	0,701
Пневмония	9 (16,7%)	8 (6,2%)	0,001
Гемоторакс	11 (20,4%)	1 (0,8%)	0,001
Анемия средней и тяжелой степени (Hb < 90г/л)	19 (35,2%)	21 (16,3%)	0,001
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,8%)	4 (3,1%)	0,637
Местный рецидив опухоли	4 (7,4%)	34 (26,4%)	0,004

Частота возникновения местного рецидива опухоли в отдаленном послеоперационном периоде статистически значимо была выше у пациентов группы декомпрессивно-стабилизирующего хирургического лечения ($p=0,004$).

4.3.4. Анализ динамики основных показателей качества жизни

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. 27).

Таблица 27

Сравнительный анализ динамики болевого синдрома в спине по ВАШ, баллы

Группа	Срок после операции, мес.				
	до операции	3	6	12	24
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

Данная тенденция наблюдалась, по всей видимости, вследствие увеличения частоты локального рецидива у пациентов второй группы.

Неврологический дефицит регрессировал в обеих группах после оперативного лечения и в динамике статистически отличался в исследуемых группах к первому году послеоперационного периода наблюдения ($p = 0,017$) (табл. 28). В группе радикального хирургического лечения неврологический дефицит был статистически значимо менее выражен, чем в группе декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств, что объясняется, по всей видимости, увеличением частоты локальных рецидивов во II группе с компрессией опухолью нервных структур.

Проведение полноценного статистического анализа в исследуемых группах после 24 месяцев наблюдения не представлялось возможным вследствие значительного уменьшения выборки ввиду наступления летального исхода.

Таблица 28

Динамика неврологического дефицита по Frankel

Группа	Срок после операции, мес.				
	до операции	3	6	12	24
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

Сравнительный анализ качества жизни пациентов обеих групп проводился на основании опросника ODI в сроки контрольных осмотров (табл. 29).

Таблица 29

Динамика качества жизни по ODI

Группа	Срок после операции, мес.				
	до операции	3	6	12	24
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

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.

4.4. Анализ результатов лечения пациентов

На третьем этапе работы 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 в дальнейшем были изучены факторы, оказывающие на них свое влияние.

4.4.1. Сравнительный анализ выживаемости пациентов

Анализ общей выживаемости пациентов при помощи метода Каплана – Мейера 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 ($p=0,095$) (рис. 23).

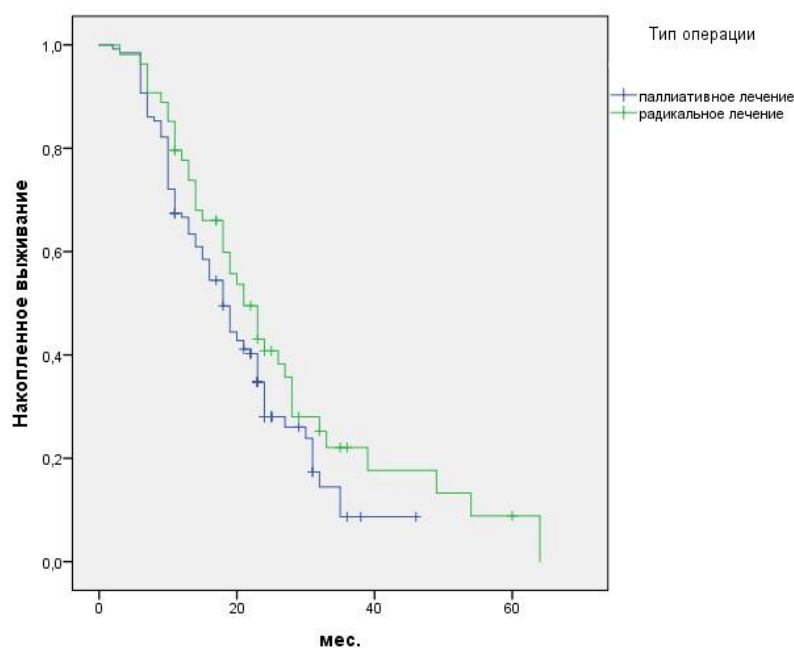


Рис. 23. График продолжительность жизни пациентов обеих групп после операции (метод Каплана – Мейера)

4.4.2. Анализ факторов влияющих на выживаемость пациентов

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. 30).

Таблица 30

Анализ факторов, влияющих на выживаемость

Факторы	Значение p	Отношение шансов (Exp (B))	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. При этом продолженный рост опухоли повышает вероятность развития летального исхода в 1,64 раза ($p = 0,017$; ОШ = 1,64; 95% ДИ 1,09–2,46), а неврологический дефицит степени В-С по Frankel увеличивает данную вероятность в 2,3 раза ($p = 0,001$; ОШ: 2,29; 95% ДИ 1,51–3,45).

Анализ выживаемости с использованием метода Каплана – Мейера 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 ($p = 0,001$) (рис. 24).

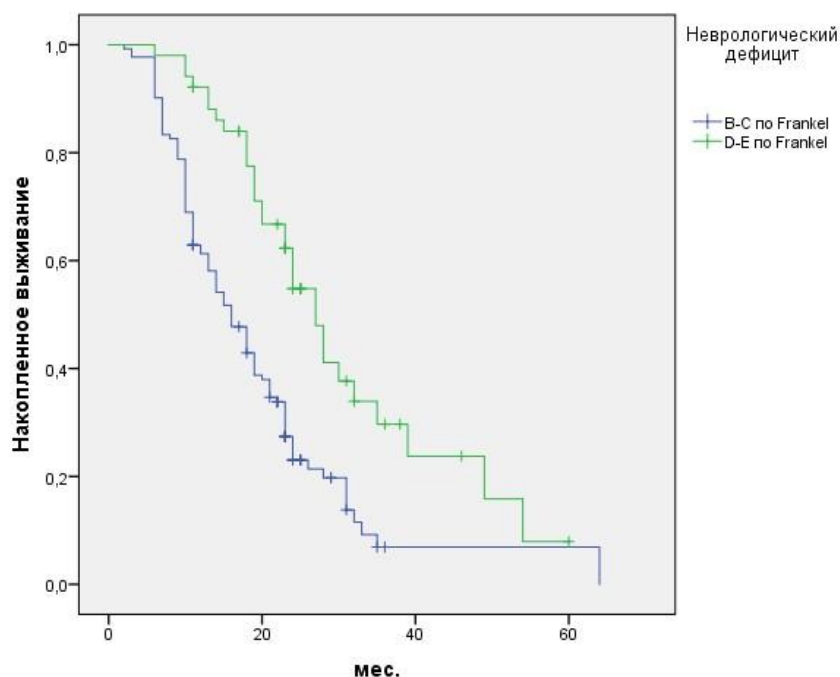


Рис. 24. Продолжительность жизни пациентов после операции в зависимости от степени неврологического дефицита (анализ Каплана – Мейера)

Влияние появления локального рецидива опухоли на среднюю продолжительность жизни также подтверждено статистически при помощи анализа Каплана – Мейера. Так, медиана продолжительности жизни пациентов с выявленным локальным рецидивом равнялась 15 мес., без локального прогрессирования опухоли – 21 мес. ($p = 0,004$) (рис. 25).

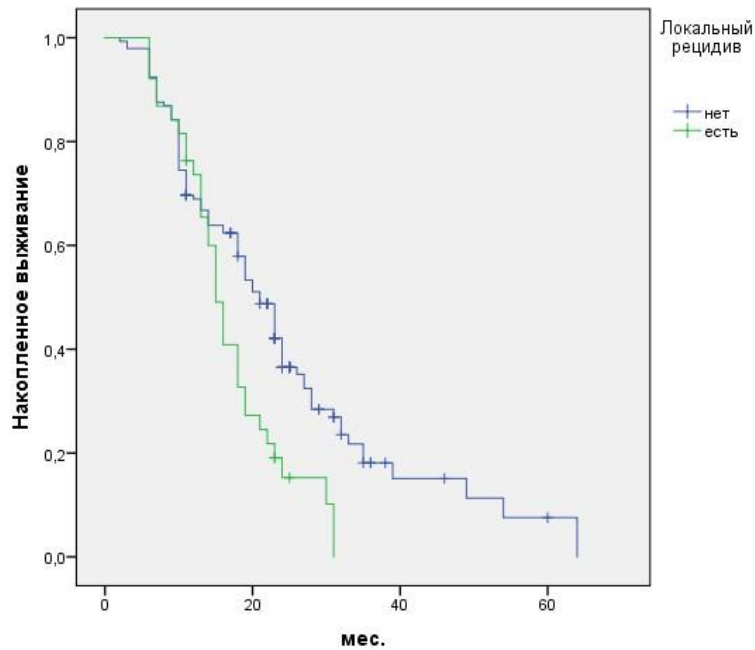


Рис. 25. Продолжительность жизни пациентов после операции в зависимости от локального рецидива (анализ Каплана – Мейера)

Кроме того, при помощи регрессионного анализа Кокса была проведена оценка факторов, влияющих на развитие локального рецидива (табл. 31).

Таблица 31

Факторы риска локального рецидива

Факторы	Значение p (достоверность)	ОШ (Exp (B))	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 анализа подтверждена статистическая значимость для фактора проведения СРТ в послеоперационном периоде ($p = 0,017$). При этом проведение в послеоперационном периоде стереотаксической радиотерапии

уменьшало вероятность развития локального рецидива опухоли более чем в 3,5 раза ($p = 0,017$; ОШ = 3,59; 95% ДИ 1,26–10,23).

Анализ прочих факторов, оказывающих возможное влияние на продолжительность жизни пациентов изучаемого профиля, а также на вероятность развития локального рецидива опухоли, не выявил статистически подтвержденную значимость каких-либо параметров.

4.5. Обсуждение полученных результатов

Хирургическое лечение пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника выполняется с целью стабилизации позвоночника, декомпрессии нервных структур и создания условий для дальнейшего безопасного проведения лучевой терапии (Laufer I. et al., 2012; Laufer I., Iorgulescu J.V. et al., 2013; Moussazadeh N. et al., 2014). Увеличение продолжительности жизни пациентов онкологического профиля приводит к увеличению числа больных с метастатическим поражением позвоночника. Данная тенденция сопровождается повышением оперативной активности в комплексном лечении пациентов соответствующего профиля на фоне постоянно растущего количества рекомендаций, диагностических программ и алгоритмов выбора тактики лечения (Коновалов Н.А. с соавт., 2016; Laufer I. et al., 2012; Barzilai O. et al., 2019). При этом отмечается неизбежный рост числа осложнений как раннего, так и отдаленного послеоперационного периодов, связанных прежде всего с локальным прогрессированием метастатического очага (Laufer I. et al., 2013).

Радикальное хирургическое лечение с резекцией метастаза традиционно считается наиболее эффективным методом лечения солитарных очагов вторичного характера, значимо влияющим на локальный контроль опухоли и продолжительность жизни пациентов (Kowalski J.M. et al., 2000; Tomita K. et al., 2001; Gasbarrini A. et al., 2004). Вместе с тем хирургическое вмешательство указанного объема относится к одному из самых технически сложных, дорогостоящих и продолжительных методов оперативного лечения, сопровождающихся значительной кровопотерей, высокими рисками осложнений

интраоперационного и раннего послеоперационного периодов. Средняя продолжительность стационарного этапа лечения пациентов, перенесших метастазэктомия, также значимо выше, чем пациентов после декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств. На сегодняшний день с развитием методов комплексного лечения онкологических пациентов эффективность менее травматичных декомпрессивно-стабилизирующих операций приближается, а по некоторым данным превосходит эффективность радикального хирургического лечения (Arrigo R.T. et al., 2011; Laufer I. et al., 2013; Park J.S. et al., 2019; Chang S.Y. et al., 2020).

Результаты проведенного исследования показывают, что такие параметры, как продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери и среднее время госпитализации у пациентов группы радикального хирургического лечения были статистически значимо выше, чем в группе пациентов с декомпрессивно-стабилизирующими вмешательствами. Корреляционный анализ показал наличие прямой связи средней степени силы между показателями объема интраоперационной кровопотери и продолжительностью стационарного лечения.

Анализ частоты развития осложнений раннего послеоперационного периода показал, что анемия средней и тяжелой степеней в раннем послеоперационном периоде чаще выявлялась в группе пациентов радикального хирургического лечения ($p=0,001$). Кроме того, частота развития таких осложнений, как гемоторакс и пневмония, также статистически значимо была выше в I группе пациентов ($p=0,001$). Инфекционные осложнения области хирургического вмешательства значимо чаще встречались в группе пациентов с декомпрессивно-стабилизирующим лечением ($p=0,038$). Кроме того, у пациентов II группы чаще встречались интраоперационные повреждения ТМО ($p=0,040$) и ликворея в послеоперационном периоде ($p=0,021$).

Эффективность комплексного лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника оценивается в конечном итоге на основании продолжительности жизни. При этом на данный показатель оказывают

влияние множество факторов, наиболее обсуждаемым из которых является локальный контроль опухоли. Продолженный рост метастатического очага зачастую сопровождается появлением или нарастанием неврологического дефицита, что приводит к развитию ассоциированных осложнений и уменьшению продолжительности жизни (Fisher C.G. et al., 2010; Deng Z. et al., 2015). Эффективность хирургического этапа лечения принято оценивать комплексно на основании динамики уровня болевого синдрома, неврологического дефицита, физической активности, качества жизни и локального контроля опухоли. Однако именно продолженный рост опухоли чаще всего приводит к неудовлетворительным результатам хирургического лечения, вызывая нарастание болевого синдрома, компрессию нервных структур и нестабильность позвоночника, что нередко требует повторного оперативного вмешательства (Barzilai O. et al., 2019).

По результатам проведенного исследования показатели локального контроля опухоли были значимо лучше в группе пациентов после радикальной метастазэктомии ($p=0,004$). При дальнейшем анализе факторов, оказывающих влияние на данный параметр, была выявлена и статистически подтверждена значимость стереотаксической радиотерапии. Так, у пациентов, не получавших стереотаксическое лечение после операции, вероятность продолженного роста метастатического очага была в 3,59 раза выше, чем после проведения СРТ ($p=0,017$). Однако значимого влияния СРТ на продолжительность жизни пациентов в проведенном исследовании выявлено не было ($p=0,420$).

Несмотря на разницу показателей локального контроля опухоли у пациентов изучаемых групп, анализ выживаемости не выявил статистически значимых различий между пациентами после радикальной резекции и декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств. Медиана продолжительности жизни у пациентов I группы составила 21 мес., в то время как во II группе этот показатель был равен 18 мес. ($p=0,095$). Прослеживаемая тенденция, безусловно, требует дальнейшего наблюдения с учетом данных мировой литературы (Ohashi M. et al., 2019).

Изучение факторов, оказывающих возможное влияние на продолжительность жизни пациентов, выявило статистическую значимость локального рецидива опухоли ($p=0,017$) и выраженного неврологического дефицита ($p=0,001$). Продолженный рост опухоли повышал вероятность развития летального исхода в 1,64 раза ($p = 0,017$; ОШ = 1,64; 95% ДИ 1,09 – 2,46), а неврологический дефицит степени В-С по Frankel увеличивал данную вероятность в 2,3 раза ($p = 0,001$; ОШ: 2,29; 95% ДИ 1,51 – 3,45).

На основании анализа методом Каплана – Мейера было установлено, что медиана продолжительности жизни пациентов с неврологическим дефицитом уровня В-С по Frankel составляла 16 мес., в то время как у пациентов с менее выраженным неврологическим дефицитом (степенью D-E по Frankel) была равна 27 мес. ($p = 0,001$). Кроме того, данный анализ показал, что медиана продолжительности жизни пациентов с выявленным локальным рецидивом была равна 15 мес., а без локального прогрессирования опухоли – 21 мес. ($p = 0,004$).

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

На сегодняшний день, учитывая развитие возможностей комплексного лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника, основное влияние на продолжительность жизни оказывает прогрессирование локального роста опухолевого очага с компрессией нервных структур и нарастанием неврологического дефицита. При этом ухудшение неврологического статуса провоцирует появление ассоциированных осложнений, утяжеляющих общее состояние пациента и оказывающих прямое влияние на продолжительность жизни.

С появлением технических возможностей радикального удаления позвонков солитарное метастатическое поражение позвоночника рассматривается как основное показание для проведения “en bloc” резекции. Вместе с тем развитие в последнее время методик комплексного лечения онкологических пациентов и их рациональное применение позволяет добиться сопоставимых по эффективности результатов без использования агрессивной хирургии.

5.1. Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения для пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника

В результате проведенного исследования, а также анализа состояния данного вопроса в мировой литературе был разработан алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника. Данный алгоритм для удобства восприятия поделен на две блок-схемы.

Первая часть описывает тактику принятия решения при наличии солитарного метастаза, клинически проявляющегося признаками компрессии нервных структур (рис. 26).

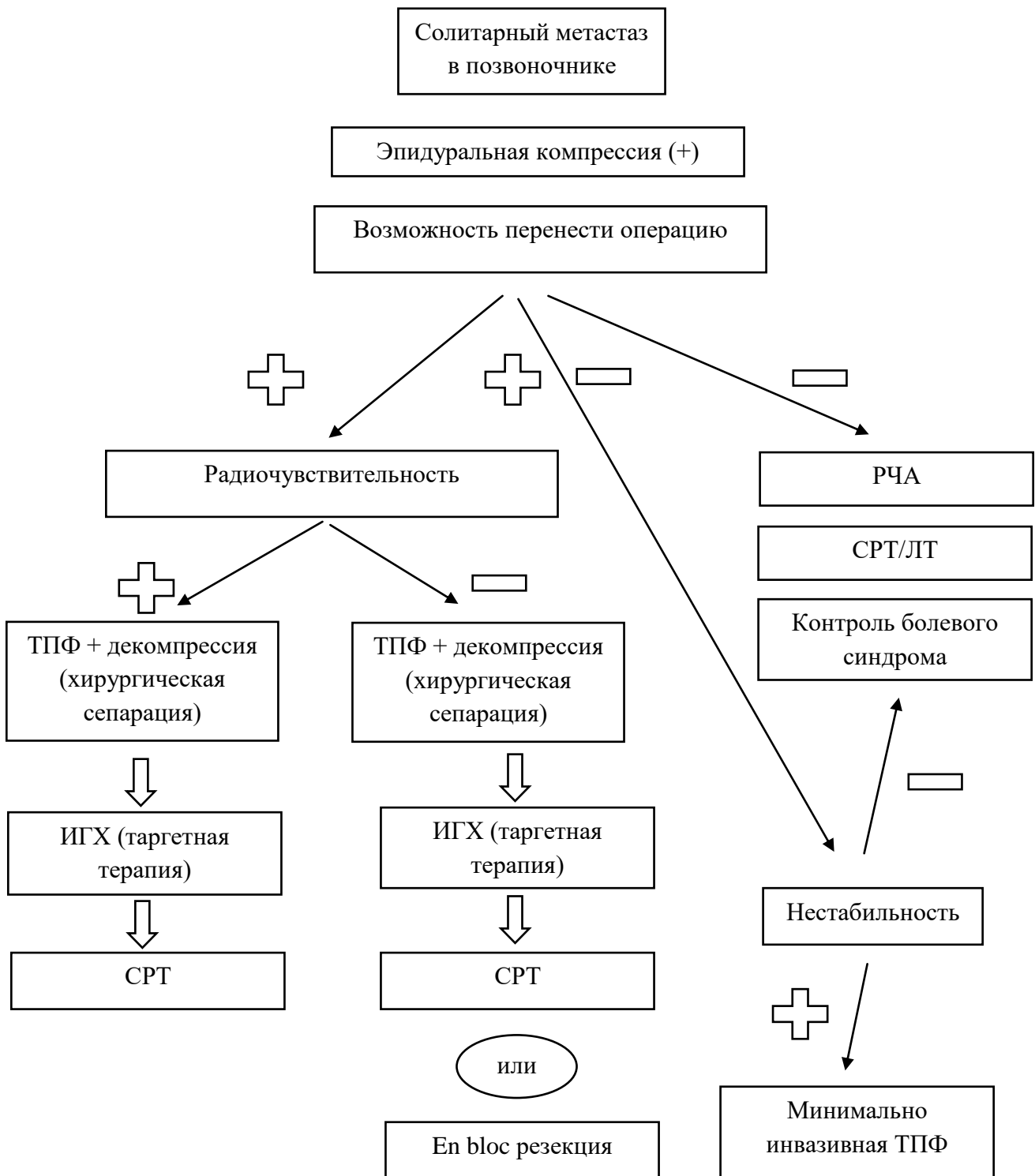


Рис. 26. Алгоритм оптимизации тактики лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника:

ЛТ – лучевая терапия; РЧА – радиочастотная абляция;

ТПФ – транспедикулярная фиксация; ИГХ – иммуногистохимия;

СРТ – стереотаксическая радиотерапия

Первым этапом оценивается наличие эпидуральной компрессии нервных структур на уровне патологического образования. При наличии данной компрессии показано декомпрессивное хирургическое вмешательство вне зависимости от степени неврологического дефицита на текущий момент.

Следующим этапом определяется возможность пациента перенести операцию на основании оценки его общего соматического статуса. В случае отсутствия абсолютных противопоказаний для хирургического лечения определяется непосредственно объем вмешательства с учетом чувствительности опухоли к лучевой терапии. В случае наличия радиочувствительной опухоли вариантом выбора должна являться стабилизация транспедикулярными системами и циркулярная (сепарационная) декомпрессия с отделением опухолевой ткани от ТМО. Впоследствии данный пациент должен быть направлен для дальнейшего лечения к онкологам-радиологам для проведения СРТ. При наличии радиорезистентного варианта опухоли оперативное лечение в объеме ТПФ с сепарационной декомпрессии должно выполняться только при возможности проведения данному пациенту СРТ в ближайшем послеоперационном периоде. Если такая возможность отсутствует, вариантом выбора хирургического лечения должна являться радикальная резекция метастатического очага (“en bloc” резекция). Вне зависимости от радиочувствительности опухоли и объема хирургического вмешательства удаленный материал необходимо отправлять на иммуногистохимический анализ для определения возможности проведения таргетной терапии.

При наличии абсолютных противопоказаний для проведения хирургического лечения необходимо рассмотреть варианты проведения радиочастотной абляции и СРТ или традиционной конвенциональной лучевой терапии для уменьшения болевого синдрома, а также подбора адекватной противоболевой медикаментозной терапии.

В тех случаях, когда имеются крайне высокие риски проведения открытого хирургического вмешательства или общей анестезии и при наличии нестабильности позвоночника рассматривается вариант о чрескожной

транспедикулярной фиксации, при необходимости – в условиях местной анестезии. 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. 27).

Первым этапом у пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника без компрессии нервных структур, протекающим бессимптомно или с болевым синдромом, необходимо оценить степень угрозы патологического перелома или его непосредственное наличие. Следующим этапом в случае имеющейся угрозы или наличия патологического перелома оценивается общее состояние пациента для определения возможности перенести оперативное вмешательство.

При отсутствии абсолютных противопоказаний к оперативному лечению оценивается чувствительность опухоли к лучевой терапии. В том случае, если опухоль представлена радиочувствительным вариантом, для определения непосредственно объема хирургического этапа лечения необходимо по возможности оценить динамику роста метастатического очага по данным КТ за последние 1–3 месяца. При выявлении активного роста данного очага, а также в случаях невозможности проведения объективной оценки транспедикулярную фиксацию необходимо дополнять профилактической ламинэктомией на заинтересованном уровне с целью создания резервного пространства для нервных структур. При этом стабилизацию предпочтительно выполнять при помощи минимально инвазивных систем чрескожной транспедикулярной фиксации.

При подтвержденном по данным КТ отсутствии активного роста опухоли рекомендуется минимально инвазивная транспедикулярная стабилизация. При обоих вариантах хирургического вмешательства необходимо забирать материал из опухолевого очага для последующего иммуногистохимического анализа с определением возможности использования таргетной терапии.

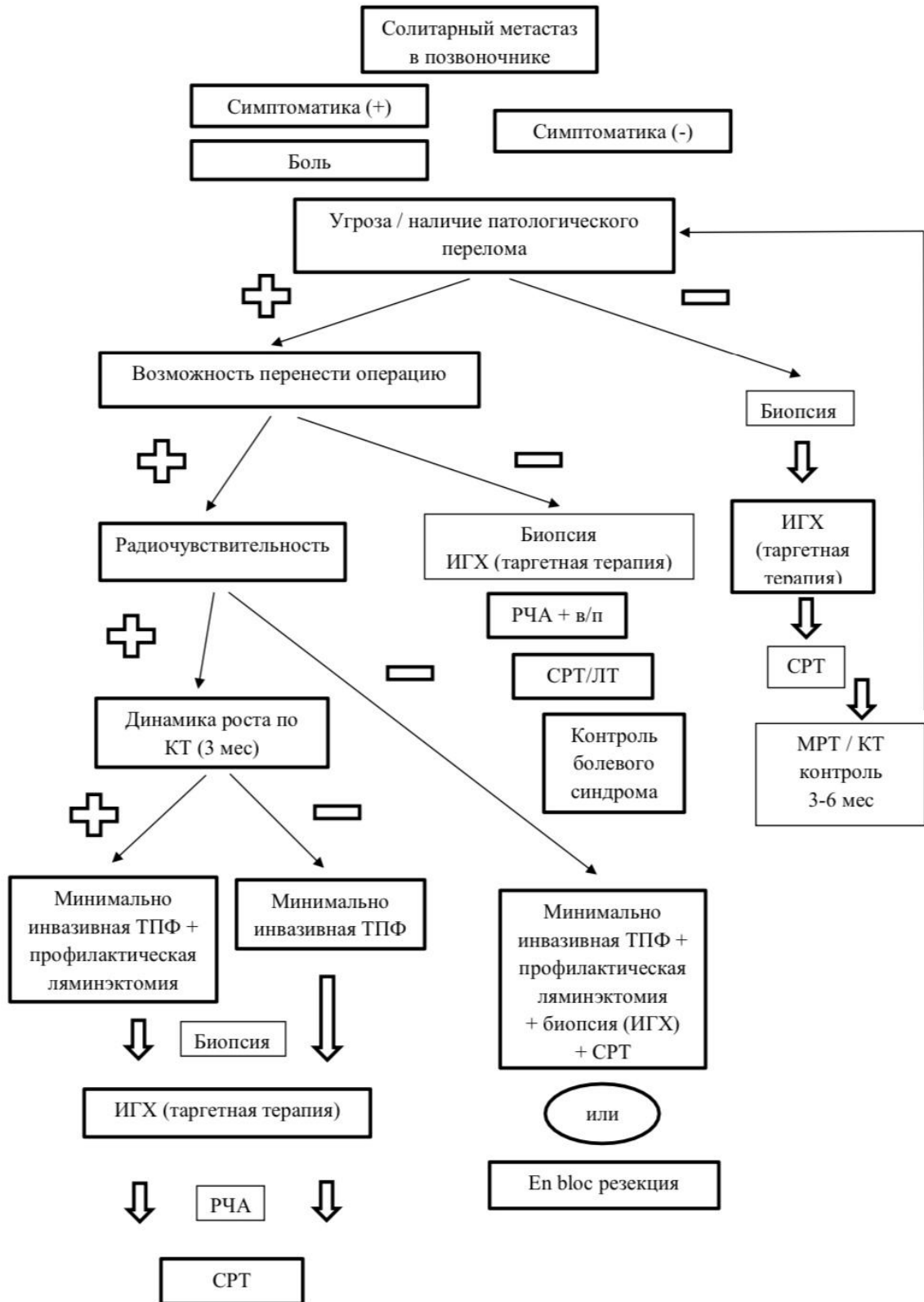


Рис. 27. Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника: ЛТ – лучевая терапия; РЧА – радиочастотная абляция; ТПФ – транспедикулярная фиксация; ИГХ – иммуногистохимия; СРТ – стереотаксическая радиотерапия; ВП – вертебропластика

После проведения биопсии, для повышения эффективности локального контроля опухоли, рекомендуется выполнение радиочастотной абляции метастатического очага. После хирургического этапа лечения пациент должен быть направлен к онкологам-радиологам для проведения стереотаксической лучевой терапии.

Если у пациента с наличием или угрозой патологического перелома и общим состоянием, позволяющим перенести хирургическое вмешательство, опухоль представлена радиорезистентным вариантом, оперативное лечение в объеме минимально инвазивной ТПФ с профилактической ламинэктомией должно выполняться только при возможности проведения данному пациенту СРТ в ближайшем послеоперационном периоде. В случае отсутствия такой возможности вариантом выбора хирургического лечения должна являться радикальная резекция метастатического очага.

Если общее состояние пациента с наличием или угрозой патологического перелома позвонка не позволяет проводить полноценное хирургическое вмешательство, тактика лечения должна включать радиочастотную абляцию с последующей вертебропластикой, лучевую терапию с целью уменьшения болевого синдрома, а также назначение адекватной противоболевой медикаментозной терапии.

Если солитарное метастатическое поражение позвоночника не вызывает угрозу патологического перелома позвонка, рекомендуется выполнение трепанбиопсии патологического очага с ИГХ анализом материала и последующей консервативной терапией, согласованной с онкологом. При этом МРТ/КТ-контроль данного очага с оценкой динамики роста и формирования угрозы патологического перелома необходимо проводить в сроки от 3 до 6 месяцев.

Таким образом, 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 с обязательным проведением мультидисциплинарного врачебного консилиума. 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.

Разработка алгоритма выбора оптимального хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением, предложенная в текущей главе данного исследования, позволила решить пятую задачу и реализовать цель всей научной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника является сложной задачей, требует мультидисциплинарного подхода и участия специалистов различного профиля (Коновалов Н.А. с соавт., 2016; Barzilai O. et al., 2019). На сегодняшний день в мировой литературе сложилось единое мнение о том, что хирургическое вмешательство не может применяться в качестве изолированного метода лечения пациентов данного профиля вне зависимости от объема операции (Barzilai O. et al., 2019; Chang S.Y. et al., 2020). Однако большое количество предлагаемых алгоритмов и вариантов выбора оптимальной тактики лечения говорит об отсутствии единого мнения по данному вопросу.

В настоящее время в мировой литературе описано множество оценочных методик, шкал и опросников для пациентов данного профиля, а противоречивые результаты оценки их объективности значительно усложняют процесс обследования и, в конечном итоге, выбор рациональной тактики лечения для практикующих врачей (Barzilai O. et al., 2019).

Настоящее диссертационное исследование было проведено с целью обоснования рациональной тактики хирургического лечения в комплексной терапии пациентов с солитарными метастатическими поражениями позвоночника путем разработки алгоритма их комплексной терапии и уточнения показаний к различным оперативным вмешательствам.

Для этого были проанализированы особенности и результаты хирургического лечения 183 пациентов с солитарными метастазами в позвоночник, которым оперативное вмешательство было выполнено в клиниках ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» МЗ РФ, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ФГБУ «НИИО им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в период с 2010 по 2018 г., а также научные публикации по теме исследования.

В ходе решения первой задачи, предполагавшей изучение структуры входящих потоков пациентов и клинико-рентгенологических особенностей солитарного метастатического поражения позвоночника, были получены важные сведения о первичной структуре солитарных метастазов. Так, солитарное метастатическое поражение позвоночника было представлено в большинстве случаев метастазами рака молочной железы (43,2%) и почки (25,7%), что отличается от эпидемиологии множественного метастатического поражения и не находит должного отражения в профильной литературе (Koizumi M. et al., 2003).

Анализ клинико-рентгенологических особенностей метастазов с распределением по типу опухолевого поражения выявил эпидуральное и паравертебральное распространение опухоли в подавляющем большинстве случаев (77%). Результаты данного анализа могли свидетельствовать как о позднем обращении пациентов за медицинской помощью, так и о быстром локальном прогрессировании. При этом значимой зависимости типа опухолевого роста от вида первичной опухоли и локализации метастатического очага выявлено не было.

Реализация второй, третьей, а также четвертой задач диссертационной работы предполагала оценку эффективности хирургического этапа лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника и ее сравнительный анализ в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Для этого все пациенты первичной когорты были разделены на две группы в зависимости от объема оперативного вмешательства. В I группу вошло 54 пациента, которым была выполнена радикальная резекция пораженного позвонка единым блоком с протезированием передней опорной колонны и задней инструментальной фиксацией. Во II группу вошли 129 пациентов после декомпрессивно-стабилизирующих операций из заднего доступа.

В обеих группах изучались показатели продолжительности хирургического вмешательства, интраоперационной и дренажной кровопотери, сроков активизации и госпитализации, а также частоты и характера осложнений оперативного лечения.

В результате проведенного анализа было показано, что такие параметры, как продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери и среднее время госпитализации у пациентов группы радикального хирургического лечения были статистически значимо выше, чем у пациентов после декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства ($p=0,001$). При этом корреляционный анализ показал наличие прямой связи средней степени силы между показателями объема интраоперационной кровопотери и продолжительностью стационарного лечения (коэффициент корреляции Пирсона 0,562; $p=0,001$).

Анализ структуры и частоты развития осложнений раннего послеоперационного периода показал, что анемия средней и тяжелой степеней в раннем послеоперационном периоде, гемоторакс и пневмония чаще определялись в группе пациентов радикального хирургического лечения ($p=0,001$). Инфекционные осложнения области хирургического вмешательства встречались статистически значимо чаще во второй группе пациентов ($p=0,038$). Кроме того, у пациентов данной группы с большей частотой отмечались интраоперационное повреждение ТМО ($p=0,040$) и ликворея в послеоперационном периоде ($p=0,021$).

Показатели локального контроля опухоли, являющиеся одними из основных критериев эффективности лечения, были статистически значимо лучше в группе пациентов радикального хирургического вмешательства ($p=0,004$).

Эффективность хирургического этапа лечения оценивалась комплексно на основании динамики уровня болевого синдрома, неврологического дефицита, качества жизни, локального контроля опухоли и непосредственно продолжительности жизни.

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. Так у пациентов I группы уровень болевого синдрома был значимо ниже в 6 ($p=0,017$), 12 ($p=0,001$) и 24 месяца ($p=0,023$). Данная тенденция наблюдалась, по всей видимости, вследствие увеличения частоты локального рецидива у пациентов II группы.

Динамика неврологического дефицита показывала схожую тенденцию улучшения в обеих исследуемых группах.

Оценка динамики качества жизни пациентов обеих групп показала прогрессивное улучшение после операции с более высокими показателями у пациентов I группы после 6 месяцев, что связано, по всей видимости, с увеличением частоты локальных рецидивов у пациентов II группы.

Проведенный анализ выживаемости методом Каплана – Мейера не выявил статистически значимых различий в продолжительности жизни между пациентами первой и второй групп. Медиана продолжительности жизни у пациентов после радикального лечения составила 21 месяц, в то время как у пациентов после декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств этот показатель был равен 18 месяцам ($p = 0,095$).

Оценка факторов, оказывающих возможное влияние на продолжительность жизни пациентов, проводилась при помощи регрессионного анализа Кокса и показала значимость локального рецидива опухоли ($p=0,017$) и выраженного неврологического дефицита ($p=0,001$). Кроме того, при помощи данного анализа была определена степень влияния полученных факторов на выживаемость пациентов. Так, продолженный рост опухоли повышает вероятность развития летального исхода в 1,64 раза ($p = 0,017$; ОШ=1,64; 95% ДИ 1,09–2,46), а неврологический дефицит степени В-С по Frankel увеличивает данную вероятность в 2,3 раза ($p = 0,001$; ОШ=2,29; 95% ДИ 1,51–3,45).

Анализ выживаемости методом Каплана – Мейера подтвердил влияние вышеописанных факторов и 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 ($p = 0,001$). Медиана продолжительности жизни пациентов с выявленным локальным рецидивом была равна 15 месяцам, а без локального прогрессирования опухоли – 21 месяц ($p = 0,004$).

Кроме того, при помощи регрессионного анализа Кокса была проведена оценка факторов риска развития локального рецидива после хирургического этапа лечения. По результатам данного анализа была выявлена и подтверждена статистически значимость фактора проведения СРТ в послеоперационном периоде ($p = 0,017$). Так, стереотаксическая радиотерапия в послеоперационном периоде уменьшала вероятность продолженного роста опухоли более чем в 3,5 раза ($p = 0,017$; ОШ = 3,59; 95% ДИ 1,26–10,23).

Все приведенные выше результаты, полученные в ходе решения первых четырех задач диссертационного исследования, были обобщены и использованы при разработке алгоритма выбора оптимальной тактики лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника. В предложенном алгоритме ключевая роль отводится поэтапному анализу значимых клиничко-рентгенологических характеристик с учетом радиочувствительности опухоли и общего состояния пациента. В связи с внедрением перспективных методов радиологического лечения радикальное оперативное вмешательство рекомендуется в случаях предшествующей лучевой терапии в анамнезе или при поражении двух и более уровней. Кроме того, в предложенном алгоритме не используется традиционная оценка средней продолжительности жизни, что обусловлено значительными изменениями в выживаемости на фоне использования современных методов комплексного лечения у пациентов с солитарным метастатическим поражением позвоночника. Создание данного алгоритма являлось пятой задачей диссертационного исследования. Разработанный алгоритм позволяет определять рациональную тактику хирургического вмешательства с выбором его оптимальных сроков и объема, что увеличивает эффективность данного этапа лечения у пациентов соответствующего профиля и способствует улучшению его результатов.

Таким образом, решение всех пяти задач в ходе проведения диссертационного исследования позволило реализовать его цель. Сделанные на основании проведенного исследования выводы и практические рекомендации представлены ниже.

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 двух 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, динамики 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 пациентам с предшествующей лучевой терапией в анамнезе или с поражением двух 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВП – вертебропластика
- ДИ – доверительный интервал
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- ИГХ – иммуногистохимия
- ИМТ – индекс массы тела
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – лучевая терапия
- М/п диск – межпозвонковый диск
- МРТ – магнитно-резонансная томография.
- ОСГ – остеосцинтиграфия
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОШ – отношение шансов
- ПДС – позвоночно-двигательный сегмент
- ПММА – полиметилметакрилат
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РФП – радиофармпрепарат
- РЧА – радиочастотная абляция
- СРТ – стереотаксическая радиотерапия
- СРХ – стереотаксическая радиохирurgia
- ТМО – твердая мозговая оболочка
- ТПФ – транспедикулярная фиксация
- УЗДГ – ультразвуковая доплерография
- ФГДС – фиброгастроудоденоскопия
- ФДГ – фтордезоксиглюкоза
- ЧВП – чрескожная вертебропластика
- ЧКП – чрескожная кифопластика

3D CRT – Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (трехмерная конформная лучевая терапия)

ASA – The American Society of Anesthesiologists (Американское Общество Анестезиологов)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная группа исследования рака)

En bloc резекция – радикальное удаление позвонка

HRQoL – Health Related Quality of Life (качество жизни, связанное со здоровьем)

IGRT - Image Guided Radiation Therapy (лучевая терапия под визуальным контролем)

IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy (модулированная по интенсивности лучевая терапия)

LMNOP – location, mechanical instability, neurology, oncology and patient's factors (локализация, механическая нестабильность, неврология, онкология и факторы пациента)

NOMS – neurologic, oncologic, mechanical and systemic (неврологические, онкологические, механические и системные)

ODI – Oswestry Disability Index (индекс нарушения жизнедеятельности Освестри).

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group (Группа лечения онкологии лучевой терапией)

SINS – Spine Instability Neoplastic Score (шкала оценки нестабильности позвоночника при новообразованиях)

SRS – Stereotactic radiosurgery (стереотаксическая радиохирургия)

VAS – Visual Analog Score (визуально-аналоговая шкала)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаев, П.И. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных с метастатическим поражением позвоночника / П.И. Балаев, С.В. Люлин, И.А. Мещерягина // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2016. – №3. – С. 22-25.
2. Валиев, А.К. Чрескожная вертебропластика при метастатическом поражении позвоночника / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, К.А. Борзов // Поволжский онкологический вестник. – 2012. – № 2. – С. 50-55.
3. Глушков, Е.А. ОФЭКТ/КТ В диагностике вторичного опухолевого поражения костей / Е.А. Глушков, А.Г. Кисличко // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 82-88.
4. Дулаев, А.К. Хирургическое лечение больных с опухолями позвоночника / А.К. Дулаев, В.П. Орлов, К.А. Надулич [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 2. – С. 111.
5. Жуковец, А.Г. Хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника / А.Г. Жуковец, А.А. Касюк, А.В. Бабкин, А.Н. Мазуренко // Онкологический журнал. – 2012. – Т. 6, №3. – С. 5-8.
6. Кабардаев, Р.М. Результаты хирургического лечения больных с опухолями позвоночника / Р.М. Кабардаев, Э.Р. Мусаев, А.В. Кулага [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 29-33.
7. Коновалов, Н.А. Применение интраоперационных средств нейровизуализации и системы навигации в хирургическом лечении первичных и метастатических опухолей позвоночника / Н.А. Коновалов, А.Г. Назаренко, Д.С. Асютин // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2016. – № 2. – С. 5-14.
8. Коновалов, Н.А. Клинические рекомендации по лечению пациентов с метастатическим поражением позвоночника / Н.А. Коновалов, А.В. Голанов, Д.С. Асютин [и др.] – Москва, 2016.
9. Коновалов, Н.А. Комплексная оценка исходов хирургического

лечения пациентов с метастатическими поражениями позвоночника / Н.А. Коновалов, А.Г. Назаренко, Д.С. Асютин // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2015. – Т. 79, № 3. – С. 34-44.

10. Кострицкий, С.В. Чрескожная вертебропластика у больных с метастазами рака почки в позвоночник / С.В. Кострицкий, Д.В. Семенов, В.И. Широкоград // Онкоурология. – 2013. – № 1. – С. 24-28.

11. Кулага, А.В. Факторы прогноза при метастатическом поражении позвоночника (Литературный обзор) / А.В. Кулага, Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 23-30.

12. Лишманов, Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. – Томск, 2010. – Т. 2. – С. 418.

13. Миронова, Ю.А. Комбинированное лечение пациентов с метастазами злокачественных опухолей в позвоночник и болевым синдромом / Ю.А. Миронова, А.С. Шершевер, А.О. Дубских [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №4 (96). – С. 97-102

14. Мусаев, Э.Р. Шкала оценки прогноза при метастазах рака молочной железы в позвоночник / Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2016. – № 2. – С. 27-31.

15. Мушкин, М.А. Опухолевые поражения позвонков: концепция комплексной оценки применительно к условиям неотложной помощи / М.А. Мушкин, А.К. Дулаев, А.Ю. Мушкин // Хирургия позвоночника. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 92–99.

16. Мушкин, А.Ю. Онкологическая вертебрология: избранные вопросы / А.Ю. Мушкин, О.В. Мальченко. – Новосибирск, 2012. – 152 с.

17. Орлов, В.П. Опыт хирургического лечения больных с опухолями позвоночника и спинного мозга в специализированном стационаре / В.П. Орлов, С.М. Идричан, М.Н. Кравцов / Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – №2 (46). – С. 63-66.

18. Проценко, А.И. Нейроортопедическая тактика при лечении опухолей

тел позвонков, осложненных компрессией спинного мозга / А.И. Проценко, А.Н. Каранадзе, В.К. Никурадзе [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – № 2. – С. 50-54.

19. Пташников, Д.А. Реконструктивно-стабилизирующие вмешательства в комплексном лечении опухолей позвоночника : дис. ... д-ра мед. наук / Пташников Дмитрий Александрович. – СПб, 2006. – 295 с.

20. Усиков, В.Д. Чрескожная вертебропластика у больных с метастазами в позвоночник / В.Д. Усиков, Д.А. Пташников, Ш.Ш. Магомедов // Травматология и ортопедия России. – 2008. – №2 (48). – С. 49-52.

21. Хмелевский, Е.В. Классификация и сравнительная условная эффективность различных технологий лучевой терапии в клинической практике / Е.В. Хмелевский, А.Д. Каприн // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 4-8.

22. Черепанов, Е.А. Русская версия опросника Освестри: культурная адаптация и валидность / Е.А. Черепанов // Хирургия позвоночника. – 2009. – № 3. – С. 93-98.

23. Aaron, A.D. The management of cancer metastatic to bone / A.D. Aaron // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 1206-1209.

24. Adamson, T.E. Microendoscopic posterior cervical laminoforaminotomy for unilateral radiculopathy: results of a new technique in 100 cases / T.E. Adamson // J. Neurosurg. – 2001. – Vol. 95, 1 Suppl. – P. 51-57.

25. Ahmed, K. Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases / K. Ahmed, M.C. Stauder, R.C. Miller, H.J. Bauer [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 82. – P. e803-e809.

26. Amdur, R.J. A prospective phase II study demonstrating the potential value and limitation of radiosurgery for spine metastases / R.J. Amdur, J. Bennett, K. Olivier [et al.] // Am. J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 32. – P. 515-520.

27. Arrigo, R.T. Predictors of survival after surgical treatment of spinal metastasis / R.T. Arrigo, P. Kalanithi, I. Cheng [et al.] // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 68, N 3. – P. 674-681.

28. Bartolozzi, B. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty in patients with multiple myeloma / B. Bartolozzi, C. Nozzoli, C. Pandolfo [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 76, N 2. – P. 180-181.
29. Barzilai, O. Essential Concepts for the Management of Metastatic Spine Disease: What the Surgeon Should Know and Practice / O. Barzilai, S. Boriani, C.G. Fisher [et al.] // *Global Spine J.* – 2019. – Vol. 9, 1 Suppl. – P. 98S-107S.
30. Bate, B.G. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases with or without separation surgery / B.G. Bate, N.R. Khan, B.Y. Kimball [et al.] // *J. Neurosurg. Spine.* – 2015. – Vol. 22, N 4. – P. 409-415.
31. Bacci, G. Solitary plasmacytoma of the vertebral column. A report of 15 cases / G. Bacci, R. Savini, P. Calderoni [et al.] // *Tumori.* – 1982. – Vol. 68, N 3. – P. 271-275.
32. Bilsky, M.H. The diagnosis and treatment of metastatic spinal tumor / M.H. Bilsky, E. Lis, J. Raizer [et al.] // *Oncologist.* – 1999. – Vol. 4. – P. 459-469
33. Bilsky, M. Surgical approach to epidural spinal cord compression / M. Bilsky, M. Smith // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1307-1317.
34. Bilsky, M.H. Shifting paradigms in the treatment of metastatic spine disease / M.H. Bilsky, I. Laufer, S. Burch // *Spine.* – 2009. – Vol. 34, N 22 Suppl. – P. S101-107.
35. Boehling, N.S. Vertebral compression fracture risk after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases / N.S. Boehling, D.R. Grosshans, P.K. Allen [et al.] // *J. Neurosurg. Spine.* – 2012. – Vol. 16. – P. 379-386.
36. Burton, A.W. Vertebroplasty and kyphoplasty / A.W. Burton, E. Mendel // *Pain Physician.* – 2003. – Vol. 6, N 3. – P. 335-341.
37. Cantone, M.C. Radiation Physics for Nuclear Medicine / Ed. by M.C. Cantone, Ch. Hoeschen. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011. – 285 p.
38. Chan, N.K. Stereotactic radiosurgery for metastatic spine tumors / N.K. Chan, K.G. Abdullah, D. Lubelski [et al.] // *J. Neurosurg. Sci.* – 2014. – Vol. 58, N 1. – P. 37-44.

39. Chang, E.L. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure / E.L. Chang, A.S. Shiu, E. Mendel [et al.] // *J. Neurosurg. Spine.* – 2007. – Vol. 7 N2. – P.151-160.
40. Chang, S.Y. Remaining systemic treatment options: a valuable predictor of survival and functional outcomes after surgical treatment for spinal metastasis / S.Y. Chang, B.S. Chang, C.K. Lee, H. Kim // *Orthop. Surg.* – 2019. – Vol. 11. – P. 552-559.
41. Chang, S.Y. Treatment Strategy for Metastatic Spinal Tumors: A Narrative Review / S.Y. Chang, S. Mok, S.C. Park [et al.] // *Asian Spine J.* – 2020. – Vol. 14, N 4. – P. 513-525.
42. Cheung, J.Y. Dose distribution close to metal implants in Gamma Knife Radiosurgery: a Monte Carlo study / J.Y. Cheung, K.N. Yu, J.F. Chan [et al.] // *Med. Phys.* – 2003. – Vol. 30, N 7. – P.1812–1815.
43. Choi, D. Spine oncology-metastatic spine tumors / D. Choi, M. Bilsky, M. Fehlings [et al.] // *Neurosurgery.* – 2017. – Vol. 80. – P. S131–S137.
44. Cunha, M.V. Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors / M.V. Cunha, A. Al-Omar, E.G. Atenafu [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 84. – P. e343–349.
45. Damron, T.A. Surgical treatment for metastatic disease of the pelvis and the proximal end of the femur / T.A. Damron, F.H. Sim // *Instr. Course Lect.* – 2000. – Vol. 49. – P. 461-470.
46. Deng, Z. Strategies for Management of Spinal Metastases: A Comprehensive Review / Z. Deng, B. Xu, J. Jin [et al.] // *Cancer Transl. Med.* – 2015. – Vol. 1, N 3. – P. 94-100.
47. Fisher, C.G. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group / C.G. Fisher, C.P. DiPaola, T.C. Ryken [et al.] // *Spine.* – 2010. – Vol. 35, N 22. – P. E1221-1229.
48. Fourney, D.R. Use of pedicle screw fixation in the management of malignant spinal disease: experience in 100 consecutive procedures / D.R. Fourney,

- D. Abi-Said, F.F. Lang [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2001. – Vol. 94, N 1 Suppl. – P. 25-37.
49. Frankel, H.L. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia / H.L. Frankel, D.O. Hancock, G. Hyslop [et al.] // *Paraplegia.* – 1969. – Vol. 7, N 3. – P. 179-192.
50. Furuya, T. Evaluation of multi-institutional end-to-end testing for post-operative spine stereotactic body radiation therapy / T. Furuya, Y.K. Lee, B.R. Archibald-Heeren [et al.] // *Phys. Imag. Radiat. Oncol.* – 2020. – Vol. 16. – P. 61-68.
51. Garg, A.K. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases / A.K. Garg, A.S. Shiu, J. Yang [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – P. 5069-5077.
52. Gabardine, A. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm / A. Gabardine, M. Cappuccio, L. Mirabile [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2004. – Vol. 8, N 6. – P. 265-274.
53. Gerszten, P.C. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? / P.C. Gerszten, E. Mendel, Y. Yamada // *Spine.* – 2009. – Vol. 34, N 22 Suppl. – P. S78-92.
54. Gerszten, P.C. Complete percutaneous treatment of vertebral body tumors causing spinal canal compromise using a transpedicular cavitation, cement augmentation, and radiosurgical technique / P.C. Gerszten, E.A. Monaco 3rd. // *Neurosurg.* – 2009. – Vol. 27, N 6. – P. E9.
55. Gerszten, P.C. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution / P.C. Gerszten, S. Burton, C. Ozhasoglu [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2007. – Vol. 32. – P. 193-199.
56. Gerszten, P.C. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? / P.C. Gerszten, E. Mendel, Y. Yamada // *Spine.* – 2009. – Vol. 34, N 22 Suppl. – P. S78-92.
57. Gibbs, I.C. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery / I.C. Gibbs, C. Patil, P.C. Gerszten [et al.] // *Neurosurgery.* – 2009. – Vol. 64, N 2 Suppl. – P. A67-72.
58. Greco, C. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-

guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases / C. Greco, M.J. Zelefsky, M. Lovelock [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 79, N 4. – P. 1151-1157.

59. Hagberg, K.W. Incidence of bone metastases in breast cancer patients in the United Kingdom: results of a multi-database linkage study using the general practice research database / K.W. Hagberg, A.Taylor, R.K. Hernandez, S. Jick / *Cancer Epidemiol.* – 2013. – Vol. 37, N 3. – P. 240-246.

60. Hessler, C. Actual and predicted survival time of patients with spinal metastases of lung cancer: evaluation of the robustness of the Tokuhashi score / C. Hessler, E. Vettorazzi, J. Madert [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. –2011. – Vol. 36, 12. – P. 983-989.

61. Hosono, N. Orthopaedic management of spinal metastases / N. Hosono, K. Yonenobu, T. Fuji [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1995. – N 312. – P. 148-159.

62. Ibrahim, A. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007 / A. Ibrahim, A. Crockard, P. Antonietti [et al.] // *J. Neurosurg. Spine.* – 2008. – Vol. 8, N 3. – P. 271-278.

63. Jacobs, W.B. Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview / W.B. Jacobs, R.G. Perrin // *Neurosurg. Focus.* – 2001. – Vol. 11, N 6. – P. e10.

64. Kambin, P. Arthroscopic microdiscectomy: an alternative to open disc surgery / P. Kambin, M.H. Savitz // *Mt. Sinai J. Med.* – 2000. – Vol. 67, N 4. – P. 283-287.

65. Karnofsky, D.A. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer / D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal // *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* – New York: Columbia University Press, 1949. – P. 196.

66. Katagiri, H. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis / H. Katagiri, R. Okada, T. Takagi [et al.] // *Cancer Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1359-1367.

67. Kim, D. *Surgical Anatomy and Techniques to the Spine* / D. Kim, A. Vaccaro, C. Dickman [et al.] – 2nd ed. – Elsevier Inc., 2013.
68. Klimo, P. Jr. *Surgical management of spinal metastases* / P. Klimo Jr., M.H. Schmidt // *Oncologist*. – 2004. – Vol. 9. – P. 188–196.
69. Klimo, P. Jr. *A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease* / P. Klimo Jr., C.J. Thompson, J.R. Kestle [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2005. – Vol. 7, N 1. – P.64-76.
70. Koizumi, M. *Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients* / M. Koizumi, M. Yoshimoto, F. Kasumi, E. Ogata // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1234-1240.
71. Kowalski, J.M. *Cervical spine pedicle screws: a biomechanical comparison of two insertion techniques* / J.M. Kowalski, S.C. Ludwig, W.C. Hutton, J.G. Heller // *Spine*. – 2000. – Vol. 25, N 22. – P. 2865-2867.
72. Krishnaney, A.A. *Biomechanics of metastatic spine cancer* / A.A. Krishnaney, M.P. Steinmetz, E.C. Benzel // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 15, N 4. – P. 375-380.
73. Laufer, I. *Surgical management of metastatic spinal tumors* / I. Laufer, D.M. Sciubba, M. Madera [et al.] // *Cancer Control*. – 2012. – Vol. 19. – P. 122-128.
74. Laufer, I. *The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors* / I. Laufer, D.G. Rubin, E. Lis [et al.] // *Oncologist*. – 2013. – Vol. 18. – P. 744-751.
75. Laufer, I. *Local disease control for spinal metastases following “separation surgery” and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients* / I. Laufer, J.B. Iorgulescu, T. Chapman [et al.] // *J. Neurosurg. Spine* – 2013. – Vol. 18, N 3. – P. 207-214.
76. Lauridsen, H.H. *Danish version of the Oswestry disability index for patients with low back pain. Part · 2: Sensitivity, specificity and clinically significant improvement in two low back pain populations* / H.H. Lauridsen, J. Hartvigsen, C. Manniche [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2006. – Vol. 15, N 11. – P. 1717-1728.

77. Lovelock, D.M. Correlation of local failure with measures of dose insufficiency in the high-dose single-fraction treatment of bony metastases / D.M. Lovelock, Z. Zhang, A. Jackson [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 77. – P. 1282-1287.
78. Maranzano, E. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial / E. Maranzano, R. Bellavita, R. Rossi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 15. – P. 3358-3365.
79. Massicotte, E. Minimal access spine surgery (MASS) for decompression and stabilization performed as an out-patient procedure for metastatic spinal tumours followed by spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): first report of technique and preliminary outcomes / E. Massicotte, M. Foote, R. Reddy, A. Sahgal // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 15-25.
80. Mendel, E. Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors: what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes? / E. Mendel, E. Bourekas, P. Gerszten [et al.] // *Spine.* – 2009. – Vol. 34, N 22, Suppl. – P. S93-100.
81. Morgen, S.S. Prognosis in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression: survival in different cancer diagnosis in a cohort of 2321 patients / S.S. Morgen, C. Lund-Andersen, C.F. Larsen [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2013. – Vol. 38. – P. 1362-1367.
82. Moussazadeh, N. Separation surgery for spinal metastases: effect of spinal radiosurgery on surgical treatment goals / N. Moussazadeh, I. Laufer, Y. Yamada [et al.] // *Cancer Control.* – 2014. – Vol. 21, N 2. – P. 168-174.
83. Mundy, G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities / G.R. Mundy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – Vol. 2, N 8. – P. 584-593.
84. Nater, A. Predictive factors of survival in a surgical series of metastatic epidural spinal cord compression and complete external validation of 8 multivariate models of survival in a prospective North American multicenter study / A. Nater, L.A. Tetreault, B. Kopjar [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol. 124. – P. 3536-3550.
85. Ofluoglu, O. Minimally invasive management of spinal metastases /

O. Ofluoglu // *Orthop. Clin. N. Am.* – 2009. – Vol. 40, N 1. – P. 155-168

86. Ohashi, M. En Bloc Spondylectomy for Spinal Metastases: Detailed Oncological Outcomes at a Minimum of 2 Years after Surgery / M. Ohashi, T. Hirano, K. Watanabe [et al.] // *Asian Spine J.* – 2019. – Vol. 13, N 2. – P. 296-304.

87. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1982. – Vol. 5, N 6. – P. 649-655.

88. Omidi-Kashani, F. Percutaneous vertebral body augmentation: an updated review / F. Omidi-Kashani // *Surg. Res. Pract.* – 2014. – 815286. – doi: 10.1155/2014/815286.

89. Palussiere, J. Radiofrequency ablation of bone tumours / J. Palussiere, A. Pellerin-Guignard, E. Descat [et al.] // *Diagn. Interv. Imag.* – 2012. – Vol. 93, N 9. – P. 660-664.

90. Pan, H. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States / H. Pan, D.R. Simpson, L.K. Mell [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – P. 4566-4572.

91. Park, J.S. Incidence and prognosis of patients with spinal metastasis as the initial manifestation of malignancy: analysis of 338 patients undergoing surgical treatment / J.S. Park, S.J. Park, C.S. Lee // *Bone Joint J.* – 2019. – Vol. 101-B. – P. 1379-1384.

92. Paton, G.R. Contemporary treatment strategy for spinal metastasis: the “LMNOP” system / G.R. Paton, E. Frangou, D.R. Fourney // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 38. – P. 396-403.

93. Patone, H. Effects of neurosurgical titanium mesh on radiation dose / H. Patone, J. Barker, D. Roberge // *Med. Dosim.* – 2006. – Vol. 31, N 4. – P. 298-301.

94. Patchell, R.A. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial / R.A. Patchell, P.A. Tibbs, W.F. Regine [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, N 486. – P. 643-648.

95. Rades, D. Role of radiotherapy in the treatment of motor dysfunction due to metastatic spinal cord compression: comparison of three different fractionation

schedules / D. Rades, J.H. Karstens, W. Alberti // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54, N 4. – P. 1160-1164.

96. Rades, D. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression / D. Rades, F. Fehlaue, R. Schulte [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 21. – P. 3388-3393.

97. Rades, D. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors / D. Rades, S. Huttenlocher, A. Bajrovic [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, N 5. – P. e861-868.

98. Rakowski, J.T. Effects of titanium mesh implant on dosimetry during Gamma Knife radiosurgery / J.T. Rakowski, K. Chin, S. Mittal // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2012. – Vol. 13, N 5. – P. 3833. doi: 10.1120/jacmp.v13i5.3833.

99. Rao, P.J. Minimally invasive percutaneous fixation techniques for metastatic spinal disease / P.J. Rao, G.K. Thayaparan, J.M. Fairhall [et al.] // *Orthop. Surg.* – 2014. – Vol. 6, N 3. – P. 187-195.

100. Rose, P.S. Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases / P.S. Rose, I. Laufer, P.J. Boland [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 30. – P. 5075-5079.

101. Rock, J.P. Postoperative radiosurgery for malignant spinal tumors / J.P. Rock, S. Ryu, M.S. Shukairy [et al.] // *Neurosurgery.* – 2006. – Vol. 58, N 5. – P. 891–898.

102. Ryu, S. Phase II/III study of image-guided stereotactic radiosurgery for localized spine metastases: phase II results / S. Ryu, S. Pugh, P. Gerszten [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* – 2011. – Vol. 81. – P. 1-11

103. Salapura, V. Minimally invasive (percutaneous) treatment of metastatic spinal and extraspinal disease – A review / V. Salapura, M. Jeromel // *Acta Clin. Croat.* – 2014. – Vol. 53, N 1. – P. 44-54.

104. Sharp, H.J. Feasibility of Radiosurgical Decompression of Metastatic Epidural Spinal Cord Compression (MESCC) in Nonoperable Patients / H.J. Sharp, P. Brown, S.H. Settle, J. Li // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2012. – Vol. 84. – P. S282.

105. Shimozato, T. Dose distribution near thin titanium plate for skull fixation irradiated by a 4-MV photon beam / T. Shimozato, K. Yasui, R. Kawanami [et al.] // *J. Med. Phys.* – 2010. – Vol. 35, N 2. – P. 81-87.
106. Spirydovich, S. High density dental materials and radiotherapy planning: comparison of the dose predictions using superposition algorithm and fluence map Monte Carlo method with radiochromic film measurements. / S. Spirydovich, L. Papiez, M. Langer [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol. 81, N 3. – P. 309-314.
107. Spratt, D.E. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report / D.E. Spratt, W.H. Beeler, F.Y. de Moraes [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, N 12. – P.e720-e730.
108. Stenson, K.M. Effects of implantable biomaterials on radiation dosimetry / K.M. Stenson, J.M. Balter, J.H. Campbell [et al.] // *Head Neck.* – 1997. – Vol. 19, N 5. – P. 384-390.
109. Suppli, M.H. Stereotactic radiosurgery versus decompressive surgery followed by postoperative radiotherapy for metastatic spinal cord compression (STEREOCORD): Study protocol of a randomized non-inferiority trial. Study protocol of a randomized non-inferiority trial / M.H. Suppli, P.M. Af Rosenschold, H. Pappot [et al.] // *J. Radiosurg. SBRT.* – 2016. – Vol. 4, N 1. – P. S1-S9.
110. Schiff, D. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach / D. Schiff, B.P. O'Neill, V.J. Suman // *Neurology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 452-456.
111. Schuster, J.M. Medical management and adjuvant therapies in spinal metastatic disease / J.M. Schuster, M.S. Grady // *Neurosurg. Focus.* – 2001. – Vol. 11, N 6. – P.e3
112. Tabouret, E. Reassessment of scoring systems and prognostic factors for metastatic spinal cord compression / E. Tabouret, C. Cauvin, S. Fuentes [et al.] // *Spine J.* – 2015. – Vol. 15, N 5. – P. 944-950.
113. Tokuhashi, Y. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis / Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki, H. Oda [et al.] // *Spine.*

– 2005. – Vol. 30, N 19. – P. 2186-2191.

114. Toma, C.D. Metastatic bone disease: a 36-year single centre trend-analysis of patients admitted to a tertiary orthopaedic surgical department / C.D. Toma, M. Dominkus, T. Nedelcu [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 96, N 5. – P. 404-410.

115. Tomita, K. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastases / K. Tomita, N. Kawahara, H. Baba [et al.] // *Int. Orthop.* – 1994. – Vol. 18. – P. 291-298.

116. Tomita, K. Surgical strategy for spinal metastases / K. Tomita, N. Kawahara, T. Kobayashi [et al.] // *Spine.* – 2001. – Vol. 26, N 3. – P. 298-306.

117. Wang, X.S. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial / X.S. Wang, L.D. Rhines, A.S. Shiu [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 395-402.

118. Wang, J.C. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004 / J.C. Wang, P. Boland, N. Mitra [et al.] // *J. Neurosurg. Spine.* – 2004. – Vol. 1, N 3. – P. 287-298.

119. Wasserman, J. Le patient métastatique et son environnement. Douleur et métastases osseuses / J. Wasserman, B. De la Lande, A. Pecking [et al.] // *Prog Urol.* – 2008. – Vol. 18, N Suppl. 7. – P. S399-409.

120. Wibmer, C. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems / C. Wibmer, A. Leithner, G. Hofmann [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2011. – Vol. 36. – P. 1977-1986.

121. Wong, D.A. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors / D.A. Wong, V.L. Fornasier, I. MacNab // *Spine (Phila Pa 1976).* – 1990. – Vol. 15, N 1. – P. 1-4.

122. Yamada, Y. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions / Y. Yamada, M.H. Bilsky, D.M. Lovelock [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71, N 2. – P. 484-490.

123. Yimin, Y. Current status of percutaneous vertebroplasty and percutaneous kyphoplasty – A review / Y. Yimin, R. Zhiwei, M. Wei, R. Jha // *Med. Sci. Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 826-836.
124. York, J.E. Combined chest wall resection with vertebrectomy and spinal reconstruction for the treatment of Pancoast tumors / J.E. York, G.L. Walsh, F.F. Lang [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1999. – Vol. 91, N 1, Suppl. – P. 74-80.
125. Ziu, E. Spinal Metastasis / E. Ziu, V.K. Viswanathan, F.B. Mesfin [Updated 2021 Aug 27] // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441950/>
126. Zoccali, C. The Tokuhashi score: effectiveness and pitfalls / C. Zoccali, J. Skoch, C.M. Walter [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2016. – Vol. 25. – P. 673-678.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Опросник Освестри, версия 2.1a

Этот опросник разработан специально для того, чтобы дать нам информацию, насколько Ваша боль в спине (ноге) ограничивает Вашу жизнедеятельность. Пожалуйста, заполните каждый раздел.

В каждом разделе отметьте только одно утверждение, точнее всего соответствующее Вашему состоянию на сегодня.

1. Интенсивность боли

- В настоящий момент у меня нет боли
- В настоящий момент боль очень лёгкая
- В настоящий момент боль умеренная
- В настоящий момент боль довольно сильная
- В настоящий момент боль очень сильная
- В настоящий момент боль наихудшая из всех болей, которые только можно себе представить

2. Самообслуживание (умывание, одевание и т.д.)

- Я могу обслуживать себя нормально без особой боли
- Я могу обслуживать себя нормально с некоторой болью
- Самообслуживание причиняет мне боль; я медлителен и осторожен
- Я нуждаюсь в некоторой помощи, но в основном справляюсь самостоятельно
- Чтобы обслужить себя я нуждаюсь в ежедневной помощи
- Я не могу одеться, с трудом умываюсь и остаюсь в постели

3. Поднимание предметов

- Я могу поднимать тяжёлые предметы без особой боли
- Я могу поднимать тяжёлые предметы с некоторой болью

- Боль мешает мне поднимать тяжёлые предметы с пола, но я могу справиться, если они расположены удобно, например на столе
- Боль мешает мне поднимать тяжёлые предметы с пола, но я могу справиться с лёгкими предметами или предметами средней тяжести, если они удобно расположены
- Я могу поднимать только очень лёгкие предметы
- Я вовсе не могу ни поднять, ни перенести что-либо

4. Ходьба

- Боль не мешает мне ходить на любые расстояния
- Боль мешает мне ходить на расстояние больше 1 км
- Боль мешает мне ходить на расстояние больше 500 метров
- Боль мешает мне ходить на расстояние больше, чем 100 метров
- Я могу ходить, только опираясь на трость, костыли или ходунки
- Я с трудом добираюсь до туалета и большую часть времени остаюсь в постели.

5. Сидение

- Я могу сидеть на любом стуле столько, сколько захочу
- Я могу сидеть столько, сколько захочу, только на моём любимом стуле
- Боль мешает мне сидеть больше 1 часа
- Боль мешает мне сидеть больше 30 минут
- Боль мешает мне сидеть больше 10 минут
- Из-за боли я вообще не могу сидеть

6. Стояние

- Я могу стоять столько, сколько захочу, без особой боли
- Я могу стоять столько, сколько захочу, с некоторой болью
- Боль мешает мне стоять больше 1 часа
- Боль мешает мне стоять больше 30 минут

- Боль мешает мне стоять больше 10 минут
- Из-за боли я вообще не могу стоять

7. Сон

- Мой сон никогда не прерывается из-за боли
- Иногда мой сон прерывается из-за боли
- Из-за боли я сплю меньше 6 часов
- Из-за боли я сплю меньше 4 часов
- Из-за боли я сплю меньше 2 часов
- Из-за боли я вообще не могу уснуть

8. Сексуальная жизнь (если приемлемо)

- Моя сексуальная жизнь нормальна и не причиняет особой боли
- Моя сексуальная жизнь нормальна, но причиняет небольшую боль
- Моя сексуальная жизнь почти нормальна, но очень болезненна
- Моя сексуальная жизнь сильно ограничена болью
- Из-за боли я почти лишен/лишена сексуальной жизни
- Боль лишает меня сексуальной жизни

9. Образ жизни

- Я веду активный образ жизни без особой боли
- Я веду активный образ жизни с некоторой болью
- Боль не особенно влияет на мой образ жизни, но ограничивает наиболее активную деятельность, например, занятия спортом и т.п.
- Из-за боли моя активность ограничена, я выхожу из дома реже, чем обычно
- Из-за боли моя активность ограничена пределами дома
- Из-за боли моя активность полностью ограничена

10. Поездки, путешествия

- Я могу поехать куда угодно без боли
- Я могу поехать куда угодно с некоторой болью
- Боль довольно сильная, но я могу выдержать двухчасовую поездку
- Из-за боли я могу выдержать поездку, длящуюся не больше 1 часа
- Из-за боли я могу выдержать поездку, длящуюся не больше 30 минут
- Я могу доехать только до врача или до больницы