

На правах рукописи

БАДЫРОВ РОМИ НАДЫРОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Соколовский Владимир Александрович

Официальные оппоненты:

Тепляков Валерий Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бухаров Артем Викторович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, старший научный сотрудник хирургического отделения онкологической ортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита состоится «03» декабря 2020 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В структуре современной онкологии, опухоли костей встречаются сравнительно реже других онкологических заболеваний. Заболеваемость первичными опухолями костей в среднем составляет у мужчин 1, а у женщин 0,6-0,7% на 100тыс. населения. Чаще всего первичные опухоли костей встречаются у лиц молодого и среднего возраста. Преимущественно поражаются длинные трубчатые кости и кости таза. Причины возникновения опухолей костей на сегодняшний день остаются недостаточно изученными.

Вторичные опухоли составляют до 10% от всех злокачественных опухолей костей, как правило возникают вследствие озлокачествления диспластических процессов (костно-хрящевой экзостоз, множественный хондроматоз костей и деформирующий остеоз), которые следует относить в группу предопухолевых заболеваний.

Накопление сведений о биологических особенностях новообразований, развитие химиолучевой терапии и появление новых костно-замещающих материалов, которые параллельно с алло- и аутотрансплантатами позволили замещать обширные дефекты костной ткани, способствуют тому, что в последние десятилетия наметились определенные тенденции к расширению показаний к сохранным операциям при лечении опухолей опорно-двигательного аппарата (Мачак Г.Н. 2003). Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с опухолями костей позволяет улучшить общую выживаемость и качество жизни больных.

Эндопротезирование костей и суставов является приоритетным методом при лечении больных с злокачественными опухолями костей (Алиев М.Д. 1992, Алиев М.Д. 2010, Трапезников Н.Н. 1998). Однако вопрос осложнений, возникающих в послеоперационном периоде остается актуальным на сегодняшний день и требует тщательного изучения данной проблемы.

Согласно классификации Henderson (Henderson E.R. 2014), при эндопротезировании крупных костей и суставов у онкологических больных встречаются следующие виды осложнений:

- мягкотканые осложнения, связанные с недостаточностью мягких тканей перипротезной зоны,
- асептическая нестабильность ножек эндопротеза при цементной технике эндопротезирования,
- поломки элементов конструкции эндопротеза, перипротезный перелом кости,
- инфекционные осложнения ложа эндопротеза возникающие в раннем и позднем послеоперационном периоде,
- локальный рецидив в кости или мягких тканях.

По данным литературы, основными осложнениями после эндопротезирования являются: инфекционные осложнения, асептическая нестабильность эндопротеза, поломка отдельных элементов конструкции эндопротеза и рецидивы.

В исследовании зарубежных авторов общая частота таких осложнений оказывалась высокой и достигала 44% (Соколовский В.А. 2009). В большинстве случаев развитие данных осложнений приводят к повторным оперативным вмешательствам, что значительно снижает выживаемость эндопротеза и ухудшает качество жизни пациента.

Таким образом, осложнения после эндопротезирования суставов являются актуальной проблемой современной онкоортопедии, ведущие к нарушению функции, а иногда и к потере конечности, значительно ухудшают качество жизни больных, которым выполнено эндопротезирование.

Основываясь на многолетнем опыте эндопротезирования крупных костей и суставов в отделе общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, планируется провести работу, которая будет посвящена выявлению и распределению частоты различных типов осложнений, что в свою очередь построит алгоритм работы направленный на предупреждение тех или иных осложнений.

Цель исследования

Улучшить качество жизни и результаты лечения пациентов с первичными и метастатическими опухолями костей и суставов за счет снижения частоты осложнений после эндопротезирования.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ пациентов с опухолями крупных костей и суставов, которым приводилось первичное и ревизионное эндопротезирование.
2. Определить частоту различных видов осложнений, влияющих на отдаленные результаты протезирования.
3. На основании анализа осложнений, разработать тактику хирургического лечения больных с целью улучшения отдаленных результатов эндопротезирования и качества жизни пациентов.
4. Изучить отдаленные онкологические и ортопедические результаты эндопротезирования крупных костей и суставов у пациентов с опухолями костей.

Методы и методологии исследования

В ходе диссертационного исследования проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 837 пациентов со злокачественными новообразованиями костей, которым в отделе общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава

России в 1992 – 2015 гг. было проведено 1040 операций.

Из них 837 операций было проведено в объеме сегментарной резекции или экстирпации пораженной кости с последующим замещением дефекта онкологическим эндопротезом крупных костей и суставов и 203 ревизионных операций, выполненных по поводу: асептической нестабильности эндопротеза, разрушение элементов конструкции протеза, перипротезного перелома кости, инфекционных осложнений и рецидива опухоли.

Срок наблюдения за 837 пациентами в среднем составил 68,3мес. (от 0,3 до 318,9мес.).

В процессе выполнения работы использованы результаты клинических, антропометрических, рентгенологических, ультразвуковых, радиоизотопных, цитологических, микробиологических и морфологических методов обследования пациентов.

Научная новизна

На основе большого клинического опыта лечения больных с опухолями опорно-двигательного аппарата накопленного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, будет проведена работа по анализу наиболее частых видов осложнений возникших у больных после эндопротезирования.

Исходя из ретроспективного анализа планируется определить причины возникновения осложнений и способы профилактики.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенные исследования помогут разработать алгоритм предоперационной подготовки, хирургического лечения ведения пациента в послеоперационном периоде. В свою очередь процесс лечения больного будет оптимизирован, что значительно улучшит качество жизни, отдаленный онкологический и ортопедический результат.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой изучаемой в представленной работе проблеме. Автор лично принимал участие в лечебном процессе у группы пациентов, вошедших в исследование. Автором разработан дизайн исследования, произведён сбор данных на основе медицинской документации; определены факторы для создания базы данных и сформированы электронные таблицы для проведения статистического анализа. Автором проведена статистическая обработка и интерпретация данных, полученных в результате исследования. Автором сформулированы выводы и оформлена диссертационная работа.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («Медицинские науки») и области исследования п.4 «Дальнейшее развитие оперативных

приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

Положения, выносимые на защиту

1. Ревизионные операции по поводу осложнений возникающих в раннем и позднем послеоперационном периоде существенно повышают частоту повторных осложнений с 41,4 % до 47,8%.

2. Мягкотканые осложнения характерны для протезирования тазобедренного сустава и проявляются в виде дислокации эндопротеза (Тип IA). Выполнение пластики полипропиленовой сеткой оправдано и должно выполняться при эндопротезировании тазобедренного сустава.

3. С увеличением длины резекции кости достоверно возрастает риск развития асептической нестабильности ножек эндопротеза в послеоперационном периоде, следовательно, необходимости проведения ревизионной операции.

4. Разработанный в отделении алгоритм профилактики и лечения инфекционных осложнений (Тип IV) в послеоперационном периоде позволяет снизить частоту данного осложнения с 9,2% до 5,2%.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность специалистов онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей опорно-двигательного аппарата) и №9 (вертебральной хирургии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 25 декабря 2019 года на совместной научной конференции: онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей), онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной хирургии) отдела общей онкологии, онкологического отделения хирургических методов лечения №2, отделения пластической хирургии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии, отделения хирургического №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основные результаты исследования обсуждены на Российском онкологическом конгрессе 2018 и 2019 гг., а также на втором международном форуме онкологии и радиологии в 2019 году.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 3 научных работах, из них 2 статьи опубликованы в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, приложение. Работа изложена на 129 страницах, включает 17 таблиц, 23 рисунка и 132 ссылки на литературные источники, из них – 26 отечественных и 106 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

В хирургическом отделении общей онкологии с 1979 по 2018 год проведено 1819 первичных и ревизионных эндопротезирований. В целях анализа отдалённых результатов протезирования в исследование было включено 837 пациента со злокачественными новообразованиями костей, за период времени с 1992 - 2015 гг. Выполнено 837 первичных и 203 ревизионные операции. В исследуемую группу было включено 469 (56,0%) мужчин и 368 (44,0%) женщин. Возраст пациентов включенных в исследование составлял от 18 лет и более.

В большинстве случаев в исследуемой группе наблюдались пациенты с конвенциональной остеосаркомой 325 (38,8%). Гигантоклеточная опухоль составила 175 (20,9%) наблюдений. Хондросаркома в 109 (13,0%) случаях. Недифференцированная плеоморфная саркома кости в 67 (8,0%) случаях. Саркома Юинга в 54 (6,5%) случаях. Метастаз рака почки в 43 (5,1%) случаях. Параостальная остеосаркома в 40 (4,8%) случаях. Периостальная остеосаркома 13 (1,6%) случаях. Фибросаркома кости в 8 (1,0%) случаях. Всего 3 (0,3%) пациента со злокачественной гигантоклеточной опухолью.

Все 661 пациентов (исключение пациенты с ГКО) с первичными и метастатическим опухолями костей были распределены в зависимости от стадий заболевания и локализации пораженных костей, согласно TNM классификации (AJCC, 7th, 2010). У подавляющего числа пациентов 364 (55,1%) было диагностировано IIВ стадия заболевания. У 114 (17,2%) ПА стадия заболевания. У 92 (13,9) заболевание IB стадии. Наименьшее количество пациентов 32 (4,8%) было выявлено на IA стадии заболевания (таблица 4).

Химиолучевая терапия у 494 (59,0%) пациентов со злокачественными опухолями костей было включено в комплексное лечение. В неoadъювантном режиме у:

- 440 (52,6%) пациентов была проведена только химиотерапия,

- 54 (6,5%) пациентов была проведена химиотерапия в сочетании с лучевой терапией.

Режим неоадьювантной химиотерапии подбирался исходя из данных морфологического заключения биопсийного материала. Пациентам с высокозлокачественными (grade III-IV) опухолями костей на предоперационном этапе проводилась химиотерапия согласно утвержденным в отделении протоколам лечения, для остеосаркомы:

- Протокол AP: Доксорубин 90мг/м², внутривенно 96-часовая инфузия, Цисплатин 120мг/м², внутривенная инфузия в первый день каждые 3 недели, 4 цикла лечени;

для саркомы Юинга:

- Альтернирующий режим IE-VAC:
IE: этопозид 100мг/м² в/в в 1-5-й дни + ифосфамид 1800мг/м² в/в в 1-5-й дни (+месна) каждые 3-4 недели.
VAC: винкристин 1,5мг/м² в/в в 1-й день + доксорубин 75мг/м² в/в 1-й день + циклофосфамид 1200мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3-4 недели.

Результаты эндопротезирования крупных костей и суставов

В данном разделе представлено 1040 случаев первичных и ревизионных операций выполненные 837 пациентам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1992 по 2015гг. по поводу первичных и метастатических опухолей костей. В дальнейшем в связи с различными типами осложнений было выполнено 203 ревизионные операции 837 пациентам. Из числа первичных операций у 102 (12,1%) пациентов выполнено одно реэндопротезирование, у 31 (3,7%) пациентов два реэндопротезирования, у 6 (0,71%) пациентов три реэндопротезирования, у 4 (0,47%) четыре и у 1 (0,11%) пациента выполнено пять операций в объеме реэндопротезирование по различным причинам.

Таким образом, общая частота осложнений, возникших после проведенных 1040 первичных и ревизионных операций составила 41,4% (431/1040), и согласно международной классификации ISOLS 2013 (Henderson), включала следующие типы:

- I тип – мягкотканые осложнения 1,4 % (15/1040),
- II тип – асептическая нестабильность ножек эндопротеза 12,3% (128/1040),
- III тип – поломка элементов конструкции эндопротеза, перипротезный перелом кости 11,3% (117/1040),
- IV тип - инфекционные осложнения ложа эндопротеза 7,9% (82/1040),
- V тип – рецидив в кости, мягких тканях составил 8, 6% (89/1040).

Анализируя частоту всех типов осложнений стоит отметить наибольшую частоту осложнений тип II - 12,3% (128/1040) и тип III - 11,3% (117/1040), что свидетельствует о частоте возникновения проблем в большей степени связанных с имплантатами, таких как поломка конструкции, асептическая нестабильность ножек эндопротеза.

Мягкотканые осложнения (Тип I)

Частота осложнений, связанных с нарушением целостности мягких тканей после эндопротезирования крупных костей и суставов составило минимальное количество 1,4% (15/1040).

Большая часть осложнений первого типа 66,6% (10/15) приходится на тазобедренный сустав что связано с вывихом головки эндопротеза из чашки в послеоперационном периоде.

Необходимо отметить, что наличие полипропиленовой сетки являлась фактором, предупреждающим развитие вывиха. Данная методика подразумевает подшивание к остаткам суставной капсулы специальной полипропиленовой сетки тем самым создавая искусственную суставную капсулу, что предотвращает дислокацию эндопротеза. Пациенты, которым проводилось протезирование тазобедренного сустава (n=161), были разделены на две группы. В первой группе (n=87) пациентам выполнена пластика сустава полипропиленовой сеткой, во второй группе (n=74) данная пластика не проводилась. Таким образом, частота вывиха у пациентов с пластикой сустава сеткой составила - 2,3% (2/87) в то время как у пациентов без пластики сустава - 10,8% (8/74). Различия статистически достоверны (p=0,026).

Асептическая нестабильность ножек эндопротеза (Тип II)

Частота асептической нестабильности ножек эндопротеза оказалось одной из ведущих причин, приводящих к повторному хирургическому вмешательству и составило 12,3% (128/1040) от первичных и ревизионных операций.

Результаты нашего исследования показали, что частота возникновения асептической нестабильности ножек эндопротеза достоверно выше (p=0,002) после ревизионной операции по сравнению с первичным эндопротезированием:

- после первичного эндопротезирования 10,7% (90/837);
- после ревизионных операций 18,7% (38/203).

По результатам нашего исследования стоит отметить что при эндопротезировании локтевого сустава с резекцией плечевой кости (9/1040) и тотального эндопротезирования плечевой кости (7/1040) не наблюдалось ни одного случая асептической нестабильности ножек эндопротеза. При эндопротезировании других локализаций наблюдались различные количества нестабильности (таблица 1):

Проведённый нами статистический анализ показал, что частота асептической нестабильности при эндопротезировании плечевой кости достоверно ниже по сравнению с эндопротезированием коленного сустава с резекцией бедренной кости ($p < 0,001$), эндопротезированием коленного сустава с резекцией большеберцовой кости ($p = 0,001$).

Таблица 1 - Частота асептической нестабильности в зависимости от зон локализации эндопротеза

Тип асептической нестабильности	Локализация эндопротеза																			
	Бедренная кость(дист) №1 n=500		Б/берцовая кость(прокс) №2 n=218		Плечевой сустав №3 n=120		Тазобедренный сустав №4 n=100		Тотальное бедро №5 n=61		Голено-стопный сустав №6 n=19		Локтевой сустав №7 n=9		Тотальн. плечо №8 n=7		Диафиз бедр.кости №9 n=6		Всего n=1040	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Тип IА(до 2лет)	20	4,0	8	3,7	1	0,8	0	0,0	0	0,0	4	21,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	34	3,3
Тип IВ(более 2лет)	58	11,6	19	8,7	3	2,5	10	10,0	3	4,9	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	94	9,0
Общее количество	78	15,6	27	12,4	4*+	3,3	10	10,0	3	4,9	5	26,3	0	0,0	0	0,0	1	16,7	128	12,3
Частота асептической нестабильности после первичных и ревизионных операций																				
Первичные операции	53	14,0	19	10,9	3	2,6	8	9,2	2	4,8	4	25,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	90	10,7
Ревизионных операций	25	20,7	8	18,6	1	25,0	2	15,4	1	5,7	1	33,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	38	18,7

* различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с Группой №1+ различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с Группой №2

Анализируя группу пациентов с асептической нестабильностью ножек эндопротеза после первичных операций: у 3,1% (3/97) пациентов нестабильность произошла после сегментарной резекции кости до 10 см., у 4,8% (9/186) после сегментарной резекции кости от 10 до 15см., у 33,8% (25/74) пациентов после резекции кости от 15 до 20см., и большая часть асептической нестабильности 72,7%(16/22) после первичных операций произошла у пациентов с резекцией кости от 20см и более (рис.1). Различия достигли статистической достоверности между группами ($p<0,001$), за исключением сравнения первой и второй группы. Необходимо отметить, для корректного анализа в исследуемую группу были включены исключительно пациенты, которым проводилась резекция дистального отдела бедренной кости ($n=379$).

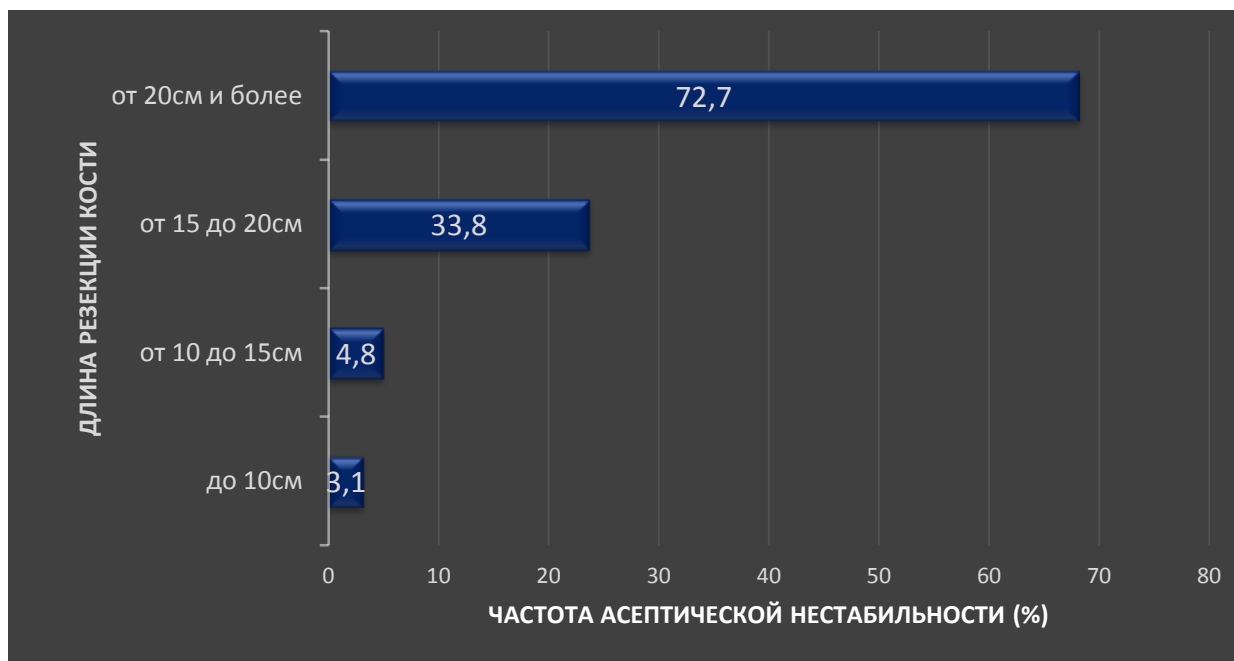


Рисунок 1 - Частота асептической нестабильности после первичного эндопротезирования в зависимости от длины резекции.

Таким образом, при анализе частоты асептической нестабильности и длиной резекции кости у пациентов после первичного эндопротезирования, мы определили, что связь между частотой возникновения нестабильности и длиной резекции кости существует. Связь является достоверно высокой, прямой, умеренной (коэффициент корреляции Спирмена = 0,347).

Сроки выявления асептической нестабильности после эндопротезирования крупных костей и суставов ($n=128$), распределялись в границе от 2 до 200мес. и в среднем составили $52,3\pm 40,8$ мес.

Поломка элементов эндопротеза, перелом кости (тип III)

Частота возникновения осложнений третьего типа после первичных и ревизионных операций составила 11,3%(117/1040):

- 10,7% (112/1040) - случаев поломки элементов конструкции эндопротеза;
- 0,5 % (5/1040) – случая перипротезного перелома кости с разрушением элементов конструкции.

При эндопротезировании плечевого, локтевого и голеностопного сустава не было ни одного случая поломки конструкции эндопротеза.

Анализируя поломки отдельных элементов конструкции эндопротеза мы обнаружили что 4,2% (44/1040) составляют поломки пластиковых вкладышей имплантата:

- 3,9% (41/1040) – случай поломки элементов узла эндопротеза,
- 2,5 (26/1040) – случай поломки ножек эндопротеза,
- 0,6% (6/1040) – случай раскручивания винтов, фиксирующих отдельные части эндопротеза, как правило узла и ножки.

По данным исследования стоит отметить что большая часть осложнений III типа связанных с поломками элементов конструкции эндопротеза приходится на коленный сустав и составляют 90,6% (106/117), что определенно указывает на высокую нагрузку данной локализации, активный объем движений в коленном суставе и сложность составляющих компонентов эндопротеза данной локализации. Осложнения третьего типа, поломки элементов конструкции эндопротеза представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Частота поломок элементов конструкции эндопротеза

Тип осложнений	Локализация эндопротеза																			
	Бедренная кость(дист) (n=500)№1		Б/берцовая кость(прокс) (n=218)№2		Плечевой сустав (n=120)		Тазобедренный сустав (n=100) №3		Тотальное бедро (n=61)		Голеностопный сустав (n=19)		Локтевой сустав (n=9)		Тотальн. плечо (n=7)		Диафиз бедр.кости (n=6)		Всего (n=1040)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Тип III А	74	14,8	28	12,8	0	0,0	4	4,0	4	6,6	0	0,0	0	0,0	1	14,3	1	16,7	112	10,7
Тип III В	2	0,4	2	0,9	0	0,0	1	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	0,5
Общее количество	76	15,2	30	13,8	0*#+	0,0	5	5,0	4	6,6	0	0,0	0	0,0	1	14,3	1	16,7	117	11,3
Поломка элементов конструкции эндопротеза																				
Перелом ножки	19	3,8	5	2,3	0	0,0	1	1,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	26	2,5
Разрушение вкладышей	24	4,8	12	5,5	0	0,0	4	4,0	3	4,9	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0	44	4,2
Раскручивание винта.	6	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	0,6
Поломка узла.	27	5,4	13	2,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100	41	3,9

* различия достоверны ($p=0,000005$) по сравнению с колено (бедро).# различия достоверны ($p=0,00002$) по сравнению с колено (б/бери).+ различия достоверны ($p=0,013$) по сравнению с тазобедренный сустав.

Срок развития поломки элементов конструкции эндопротеза (n=117) после операций составил в среднем $50,7 \pm 48,6$ мес.:

- поломка ножек эндопротеза (n=26) возникла в среднем через $68,6 \pm 62,9$ мес.,
- поломка пластиковых вкладышей эндопротеза (n=44) возникла в среднем через $51,4 \pm 49,2$ мес.,
- раскручивание винта, фиксирующего узел эндопротеза (n=6), в среднем возник через $20,1 \pm 19,7$ мес.

Инфекционные осложнения ложа эндопротеза (тип IV)

Общая частота (таблица 3) инфекционных осложнений ложа эндопротеза после проведения хирургических вмешательств составила 7,9% (82/1040):

- 5,2% (54/1040) случаях возникла ранняя инфекция ложа протеза, развившаяся до двух лет после операции;
- 2,7% (28/1040) случаях возникла поздняя инфекция ложа эндопротеза, возникшая не ранее чем через два года после операции.

После первичных операций (n=837), частота инфекционных осложнений составила 7,5% (63/837). Частота инфекционных осложнений оказалась выше после ревизионных операций (n=203) и составила 9,4% (19/203), однако различия не достигли статистической достоверности. Частота инфекционных осложнений, у пациентов которым по программе лечения проводилась химиолучевая терапия составила 8,1% (40/494), тогда как у пациентов, которым проводилось только хирургическое лечение частота осложнений оказалась незначительно ниже 6,7% (23/343). Результаты анализа двух групп исследования отличились, однако статистическая достоверность не достигнута (p=0,43).

Таблица 3 - Характеристика и лечение инфекционных осложнений по анатомическим локализациям

Тип осложнений	Локализация эндопротеза																			
	Бедренная кость(дист) (n=500)		Б/берцовая кость(прокс) (n=218)		Плечевой сустав (n=120)		Тазобедренный сустав (n=100)		Тотальное бедро (n=61)		Голеностопный сустав (n=19)		Локтевой сустав (n=9)		Тотальн. плечо (n=7)		Диафиз бедр.кости (n=6)		Всего (n=1040)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс	%
Тип IV А (раная)	25	5,0	17	7,8	1	0,8	4	4,0	6	9,8	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	54	5,2
Тип IV В (поздняя)	14	2,8	8	3,7	0	0,0	4	4,0	1	1,6	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	28	2,7
Общее кол-во.	39	7,8*	25	11,5*	1	0,8	8	8,0*	7	11,5*	2	10,6*	0	0,0	0	0,0	0	0,0	82	7,9
Возбудители инфекционных осложнений																				
MR+	26	5,2	12	5,5	0	0,0	2	2,0	5	8,2	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	46	4,4
MS#	10	2,0	11	5,0	1	0,8	4	4,0	2	3,3	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	29	2,8
Другие	3	0,6	2	0,9	0	0,0	2	2,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	0,7
Лечение инфекционных осложнений																				
Ампутация	17	3,4	6	2,7	0	0,0	2	2,0	3	4,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	28	2,7
Реэндопрот.(IIэтап)	14	2,8	13	6,0	0	0,0	3	3,0	3	4,9	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	34	3,3
Консервативное	8	1,6	6	2,7	1	0,8	2	2,0	0	0,0	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	18	1,7
Реэндопрот.(Iэтап)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,2
+ MR – methicillin-resistant (метициллин - резистентные бактерии)																				
# MS – methicillin-sensitive (метициллин - чувствительные бактерии)																				

* различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с плечевой сустав.

На основании алгоритма профилактики и лечения инфекционных осложнений, разработанного Д.В. Нисиченко в 2010 году [14] мы разделили все операции на два временных интервала. В первую группу (n=694) были включены пациенты, которым проводилось хирургическое лечение в период с 1992 по 2009 годы. Во вторую группу (n=346) включены пациенты которым проводилось хирургическое лечение в период с 2010 по 2015 годы. Таким образом частота инфекционных осложнений в первой группе составила 9,2% (64/694), во второй группе 5,2% (18/346). Различие частоты осложнений между группами статистически достоверно (p=0,023).

Рецидивы в мягких тканях и костях (тип V)

По результатам нашего исследования общая частота рецидивов составила 8,5% (89/1040). Частота рецидивов, возникших в перипротезных мягких тканях составила 2,2% (23/1040). Частота рецидивов в кости значительно превысило мягкотканые рецидивы и составила 6,3 % (66/1040) случаев.

При тотальном эндопротезировании плечевой кости, локтевого сустава и диафиза бедренной кости наблюдалось по одному случаю рецидива (таблица 4)

При анализе срока возникновения рецидива после проведенных операций, все рецидивы (n=89) возникли в среднем через $20,9 \pm 2,8$ мес.

Анализируя частоту локальных рецидивов в зависимости от гистологического типа опухоли чаще всего наблюдались рецидивы при фибросаркоме кости 25% (2/8), минимальная частота рецидивов наблюдалась при ГКО 2,3% (5/219). Среди часто встречаемых гистологических типов опухоли высокая частота рецидивов наблюдалась при хондросаркоме 11,5% (15/131), при остеосаркоме 11,1% (45/405). Относительно реже наблюдались рецидивы при недифференцированной плеоморфной саркоме 9,1% (8/88), при параостальной саркоме кости 8,9% (5/56), при саркоме Юинга 8,6% (6/70), при периостальной саркоме кости 6,7% (1/15). В группе пациентов которым проводилась операция по поводу метастаза рака почки в кость, частота рецидива составила 4,2% (2/48).

Таблица 4 - Характеристика и лечение рецидивов

Тип осложнений	Локализация эндопротеза																				
	Бедренная кость(дист) (n=500)		Б/берцовая кость(прокс) (n=218)		Плечевой сустав (n=120)		Тазобедренный сустав (n=100)		Тотальное бедро (n=61)		Голено-стопный сустав (n=19)		Локтевой сустав (n=9)		Тотальн. плечо (n=7)		Диафиз бедр.кости (n=6)		Всего (n=1040)		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс
Тип IV А	16	3,2	3	1,4	1	0,8	0	0,0	0	0,0	2	10,5	1	11,1	0	0,0	0	0,0	23	2,2	
Тип IV В	30	6,0	9	4,1	12	10,0	7	7,0	4	6,6	2	10,5	0	0,0	1	14,3	1	16,7	66	6,3	
Общее количество	46	9,2	12	5,5	13	10,8	7	7,0	4	6,6	4	21,0	1	11,1	1	14,3	1	16,7	89	8,5	
Лечение рецидива																					
Ампутация	14	2,8	9	4,1	3	2,5	1	1,0	0	0,0	1	5,3	1	11,1	0	0,0	1	16,7	30	2,9	
Экзартикуляция	2	0,4	0	0,0	3	2,5	0	0,0	0	0,0	2	10,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	0,7	
Хир.удаление	4	0,8	0	0,0	4	3,3	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0	10	0,9	
Реэндопротез.	5	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	0,6	
Паллиатное	21	4,2	3	1,4	3	2,5	6	6,0	3	4,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	36	3,5	

Срок службы эндопротезов крупных костей и суставов

Мы оценили срок службы всех эндопротезов (n=1040) за период наблюдения с 1992 по 2015гг.

По поводу осложнений, возникших в раннем и позднем послеоперационном периоде было удалено 358 эндопротезов из 1040. Один эндопротез по поводу диастаза краев раны (I тип осложнений), 128 - эндопротезов удалено по поводу асептической нестабильности ножек (II тип), 117 - эндопротезов удалено по поводу поломок элементов конструкции эндопротеза и перипротезного перелома кости (III тип), 64 - имплантата удалено по поводу инфекционных осложнений (IV тип), 43 - имплантата удалено по поводу локального рецидива опухоли.

Таблица 5 - Количество и средний срок удаленных эндопротезов.

Локализация эндопротеза.	Количество удаленных.		Средний срок (мес)
	Абс	%	
Бедр. кость(дист) n=500 №1	208	41,6	53,2±3,1
Б/берц кость(прок) n=218 №2	80	36,7	49,3±4,4
Плечевой сустав n=120 №3	13	10,8*#	30,6±9,4
Т/бедр. сустав n=100 №4	23	23,0*#+	55,7±7,2
Тотальное бедро n=61 №5	14	23,0*#+	28,5±9,4
Голеностопн. суст n=19 №6	10	52,6+	28,8±7,6
Локтевой сустав n=9 №7	1	11,1	11,0
Тотальн. плечо n=7 №8	1	14,3	8,2
Диафиз бедр. n=6 №9	3	50,0+	24,9±10,8
Всего n=1040	358	34,4	49,5±2,2
* различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой №1. # различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой №2 + различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой №3			

При анализе количества удаленных эндопротезов (таблица 5) в зависимости от анатомической локализации, максимальное количество имплантатов удалено при эндопротезировании голеностопного сустава 52,6% (10/19), тогда как при

эндопротезировании плечевого сустава было удалено минимальное количество эндопротеза 10,8% (13/120), различия между группами статистически достоверно ($p=0,0006$).

По результатам анализа выживаемости эндопротезов в нашем исследовании (таблица 15), 5 – летняя выживаемость 1040 установленных эндопротезов составила $73\pm 15\%$, 10 – летняя выживаемость $59\pm 18\%$, медиана выживаемости не достигнута.

При анализе срока службы, выживаемость эндопротезов после первичных операций ($n=837$) оказалась выше по сравнению с ревизионными операциями ($n=237$). Различия между группами статистически достоверна ($p=0,0003$). После первичных операций 5 – летняя выживаемость составила $75\pm 16\%$, 10 – летняя $62\pm 20\%$, медиана не достигнута. После ревизионных операция 5 – летняя выживаемость $64\pm 35\%$, 10 – летняя $48\pm 41\%$, медиана 102,9 месяцев.

Функциональный результат, оцененный нами по шкале MSTS в послеоперационном периоде у 380 пациентов, которых удалось ретроспективно проанкетировать, составил в среднем $66,0\pm 13,1\%$.

Оцененный функциональный результат по всем анатомическим локализациям составил:

- в 8,0% (30/380) случаях - «отлично» (80-100 %);
- в 69,5% (264/380) случаях - «хорошо» (60-80 %);
- в 16,1% (62/380) случаях - «удовлетворительно» (40-60 %);
- в 6,3 % (24/380) случаях - «неудовлетворительно» (менее 40 %).

Результаты лечения онкологических больных

Анализ проведенного результата лечения показал, что прогрессирование заболевания возникло у 32,1% (269/837) пациентов:

- у 4,5% (38/837) больных заболевание прогрессировало в виде локальных рецидивов,
- у 21,1 % (177/837) больных наблюдались отдаленные метастазы,
- у 6,5% (54/837) больных наблюдались сочетанные рецидивы и метастазы.

Общая однолетняя выживаемость пациентов без учета морфологической структуры опухоли составила $95\pm 7\%$, трехлетняя выживаемость $79\pm 15\%$, пятилетняя $71\pm 16\%$ и десятилетняя выживаемость $68\pm 19\%$.

У пациентов с первичными доброкачественными опухолями костей наблюдались максимальные показатели выживаемости, пяти- и десятилетняя выживаемость составила $94\pm 18\%$ больных, медиана не достигнута. У пациентов с первично злокачественными

опухолями костей при локализованной форме: пяти- и десятилетняя выживаемость составила $68\pm 21\%$ и $63\pm 24\%$ больных соответственно, медиана выживаемости не достигнута. У пациентов с первично злокачественными опухолями костей при диссеминированной форме: пятилетняя выживаемость составила $37\pm 6\%$ больных, медиана выживаемости 27 ± 7 месяцев 95%ДИ (18,4-37,1мес.). У больных с метастазами рака почки в кости пятилетняя выживаемость составила $47\pm 7\%$ больных, десятилетняя выживаемость не достигнута, медиана выживаемости составила $43,6\pm 22,0$ месяцев 95%ДИ (0,4-86,7мес.).

ВЫВОДЫ

1. Частота осложнений после проведенных первичных и ревизионных операций ($n=1040$) у онкологических больных с поражением крупных костей и суставов составила - 41,4% (для первичных операций 39,9% (334/837), для ревизионных операций 47,8% (97/203) $p=0,04$.

2. Анализируя осложнения согласно классификации E.R.Henderson, частота мягкотканых осложнений составило - 1,4%, асептической нестабильности - 12,3%, поломки элементов конструкции эндопротеза - 11,3%, инфекций - 7,9%, локальных рецидивов - 8,6%.

3. По результатам нашего исследования частота мягкотканых осложнений в виде вывиха головки протеза (Ia тип) достоверно встречалась реже в группе пациентов с пластикой сустава и составила 2,3%(2/87) против 10,8% (8/74) в группе без пластики ($p=0,026$).

4. Достоверно чаще встречалось осложнение в виде асептической нестабильности (II тип) при резекции бедренной кости от 15см 33,8% (25/74) и более по сравнению с группой до 10см 3,1% (3/97) $p = 0,003$.

5. Достоверно удалось снизить частоту инфекционных осложнений (IV тип) по E.R.Henderson с 9,2%(64/694) до 5,2%(18/346) $p=0,023$ путем внедрения алгоритма лечения и профилактики перипротезной инфекции принятого в отделении с 2010 года.

6. Получены достоверные различия в анализе срока службы протезов после первичного и ревизионного протезирования ($p=0,0003$). Пятилетний срок службы протезов при первичном протезировании составил $75\pm 16\%$, 10-летний $62\pm 20\%$, после ревизионного протезирования 5-летний $64\pm 35\%$ 10-летний $48\pm 41\%$.

7. Функциональный результат согласно шкале MSTS по всем анатомическим локализациям составил: в 8,0% случаях «отлично», в 69,5% случаях «хорошо», в 16,1% случаях «удовлетворительно, в 6,3 % случаях «неудовлетворительно».

8. Пятилетняя выживаемость пациентов с доброкачественными опухолями костей (ГКО) составила $94 \pm 18\%$, с первично-злокачественными опухолями костей при

локализованной форме $68 \pm 21\%$ при диссеминированной форме трехлетняя выживаемость - $12 \pm 8\%$, у больных раком почки с метастатическим поражением костей пятилетняя выживаемость составила $47 \pm 7,9\%$.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколовский, А.В. Первый опыт диафизсохраняющего тотального эндопротезирования бедренной кости. Клинический случай. / А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, Р.Н. Бадыров, М.Д. Алиев. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2017. - №3. - С.43-49.

2. Бадыров, Р.Н. Отдаленные результаты первичного и ревизионного эндопротезирования диафизарного сегмента кости. Опыт 23 лет. / Р.Н. Бадыров, А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, М.Д. Алиев. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2018. - №3. - С. 36-42.