

На правах рукописи

СОКОЛОВСКИЙ АНАТОЛИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**СТРАТЕГИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ В
ОНКООРТОПЕДИИ С УЧЕТОМ ОШИБОК И ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АФТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва — 2021г.

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Алиев Мамед Джавадович

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.

Гафтон Георгий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением общей онкологии и урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Мусаев Эльмар Расимович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, руководитель Московского городского научно-практического центра опухолей кости и мягких тканей и кожи государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы".

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», научно-исследовательский институт онкологии

Защита состоится «___» октября 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.23).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478, г. Москва Каширское шоссе, д.24) и на сайте www.ronc.ru.
Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

Статистический анализ структуры онкологической заболеваемости в России и в мире первичными опухолями с поражением кости показывает незначительную долю этих гетерогенных заболеваний. На злокачественные заболевания с поражением кости приходится не более 1% заболеваний среди взрослого населения и не более 10% у детей [1, 2].

Современный научный прогресс в химиотерапии, появление препаратов, позволяющих снизить риски осложнений после ее проведения, появление новых диагностических возможностей, разработка и внедрение инновационных технологий, современных техник выполнения хирургического этапа лечения, изменение тактики анестезиологического пособия и послеоперационного ведения пациентов позволили сделать органосохранные операции стандартом лечения этой группы пациентов.

Внедрение инноваций в производство современных имплантатов в мире, внедрение новых наукоёмких технологий и инженерных инновационных решений, основанных на биомеханике кости, изучение взаимодействия инородных материалов с тканевой структурой кости, попытки создания конструкции эндопротеза, наиболее полно имитирующей анатомо-физиологические особенности сустава человека, внедрение нанопечати мегапротеза способствовали увеличению пятилетнего срока службы эндопротезов у пациентов с 20% до 85% [3, 4, 5]. Однако в настоящий момент нет ни одной системы эндопротезирования без эксплуатационных недостатков, которые приводят к сокращению сроков использования имплантата, но которые возможно выявить лишь с течением времени.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1979 г. по 2016 г. выполнено 1569 операций в объёме первичного и повторного эндопротезирования разных анатомических областей. В результате проведения структурного анализа мировых данных ревизионного эндопротезирования и их сравнения с обширным материалом, аккумулированным и систематизированным на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, на данный момент выявлена единая тенденция роста количества ревизионных операций в общей структуре эндопротезирования. С 2012 г. наблюдается постоянный прирост количества повторных эндопротезирований, выполняемых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Необходимость их выполнения обусловлена преимущественно осложнениями II–IV типа по классификации ISOLS 2013. В 2015 г. и 2016 г. данный показатель в общей структуре эндопротезирования онкологического центра составил 48,2% и 44,9%, соответственно, и является максимальным с 2004 г., когда количество повторных операций

впервые достигло 25%. Сходная тенденция роста числа ревизионных операций от года к году наблюдается и по данным зарубежных авторов [5, 6, 7].

Рост числа ревизионных операций связан со стабильным ежегодным уровнем выполнения операций в объеме первичного эндопротезирования в мире и в России. Увеличение доли выполняемых реэндопротезирований обусловлено сохранением значительного пула пациентов после первичного и ревизионного эндопротезирования, выполненного с использованием устаревших принципов и технологий подбора имплантата, установки, изготовления эндопротеза.

Увеличение общей выживаемости пациентов приводит к многократному увеличению срока эксплуатации эндопротеза в сравнении с предыдущими двумя 10-летними периодами. В результате этого в настоящий момент на фоне стабильной тенденции к снижению таких значимых осложнений, как асептическая нестабильность, инфекция эндопротеза, рецидив опухоли в кости и мягких тканях наметилась стойкая тенденция к росту механических осложнений эндопротезирования (поломка узла эндопротеза, значительно реже — перелом ножки эндопротеза). Однако анализ данного вида осложнений показал, что рост общего количества поломок был обусловлен разрушением элементов конструкции узла эндопротеза.

Значимыми основополагающими критериями стабильности цементной и бесцементной ножки эндопротеза после первичной и ревизионной операции являются: состояние стенок костномозгового канала, выбор верного способа фиксации эндопротеза, длины, диаметра, формы ножки эндопротеза, соблюдение техники цементной фиксации и технологии установки бесцементной ножки эндопротеза.

Потенциал количественного снижения асептической нестабильности эндопротеза определяется также качественным изменением технологических принципов удаления костного цемента, уходом от неселективного, механического способа удаления костного цемента, травматичного для стенки костномозгового канала. Ультразвуковая селективная технология удаления костного цемента в настоящий момент является революционным, наиболее перспективным методом, не получившим пока широкого распространения в мире и находящимся на этапе апробации и внедрения в США, Германии и Великобритании [8]. Продолжение её изучения в перспективе позволит снизить риск последующих ревизионных операций, сохранить необходимый потенциал кости для повторных операций, которые возможно потребуются в дальнейшем.

Использование ультразвуковой технологии удаления костного цемента совместно с эндоскопической видеовизуализацией костномозгового канала позволит произвести качественное удаление костного цемента, оценить состояние стенок костномозгового канала, исключить риск повреждения кости, установить ножку эндопротеза согласно оси костномозгового канала.

Изучение и последующее внедрение этой технологии открывает возможности для развития революционно нового направления ревизионного эндопротезирования в онкоортопедии в России — реэндопротезирования с заменой цементной ножки эндопротеза на бесцементную.

Срок эксплуатации эндопротеза в значительной степени зависит от типа механизма суставной части эндопротеза и материалов, применяемых для его изготовления, которые не только обеспечивают его надежность, но и оказывают непосредственное влияние на стабильность ножки эндопротеза и сохранность костной ткани.

Количество осложнений в виде перипротезной инфекции, по данным разных литературных источников, за последние 10 лет варьирует от 2,5% до 22,3% [5, 6, 7], что в большинстве случаев требует выполнения двухэтапного реэндопротезирования с установкой, блокирующего сустав спейсера, проведения продолжительного антибактериального лечения. Длительное отсутствие опороспособности конечности, функциональной активности мышечного аппарата сустава приводит к развитию атрофии мышц, остеопорозу костей, что негативно сказывается как на функции сустава после выполнения II этапа реэндопротезирования, так и на стабильности ножек эндопротеза. Данная проблема требует дальнейшего глубокого изучения.

Ежегодный рост числа пациентов с онкологическими эндопротезами приводит к увеличению общего количества ревизионных операций в мире и в России, в связи с чем актуальность разработки современной стратегии проведения ревизионных операций в онкоортопедии выходит на первый план.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с опухолями опорно-двигательного аппарата на основе изучения исторического опыта; ошибок; осложнений с внедрением индивидуализированного подхода к лечению, перспективных и инновационных технологий.

Задачи исследования

- 1) На основании литературных данных, собственных исследований изучить непосредственные и отдалённые результаты первичного и повторного эндопротезирования по системам оценки ISOLS 2013 и MSTTS;
- 2) Разработать базу данных и стандартизировать регистр пациентов, перенесших первичное и повторное эндопротезирование;
- 3) Выявить основные причины, систематизировать осложнения и наиболее типичные ошибки применяемых технологий первичного и повторного эндопротезирования, используя систему ISOLS 2013;

4) Внедрить инновационные технологические достижения, современное высокотехнологичное оборудование при выполнении первичного и повторного эндопротезирования;

5) Разработать и внедрить индивидуализированный дизайн эндопротеза с учетом особенностей топографии и деформаций кости, персонифицировать подходы к диагностике, лечению перипротезной инфекции;

6) На основе анализа ретроспективных данных улучшить онкологические и функциональные результаты лечения пациентов после первичного и повторного эндопротезирования.

Методы и методология исследования

Материалом для исследования послужил ретроспективный и проспективный анализ 1292 пациента с первичными саркомами кости, мягких тканей, метастатическими и доброкачественными опухолями кости, которым с января 1992 г. по декабрь 2019 г. выполнена 1671 первичная и ревизионная операция по эндопротезированию различных сегментов кости.

В когортах пациентов, указанных выше оценивались непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения пациентов, функциональные результаты после первичного и повторного эндопротезирования.

Структурный анализ осложнений первичного и повторного эндопротезирования в исследовании проведён согласно международной классификации ISOLS 2013.

Проведён многофакторный анализ влияния различных факторов на срок службы эндопротеза и частоту развития имплант-ассоциированных осложнений. Произведена оценка различных конструкций узла и ножки эндопротеза. Оценена эффективность различных схем превентивной антибиотикотерапии, режимов её использования. Определён онкологический прогноз у пациентов с первичными злокачественными, метастатическим опухолями после эндопротезирования различных сегментов кости.

Статистическая обработка материала производилась в виде группировки данных, вычисления интенсивных и экстенсивных показателей, определение средней ошибки относительных величин, определение достоверной разницы сравниваемых величин (t), критерия соответствия К-Пирсона (хи-квадрат), коэффициента корреляции.

При выполнении статистической обработки данных сравнивались качественные и количественные показатели в интересующих совокупностях пациентов. Для оценки качественных характеристик вычислялись структурные показатели (доли).

Выживаемость пациентов и срок эксплуатации эндопротезов исследовали на основании анализа Каплана-Майера.

Выявление факторов, имеющих наибольшую важность для развития осложнений в группе первичного эндопротезирования, выполнено по методу главных компонент. В работе исследуемые переменные были объединены в кластеры. Внутри каждого кластера переменных выполняли процедуру главных компонент (метод вращения варимакс, нормализация Кайзера). Алгоритм позволил выделить переменные, наиболее значимые для формирования того или иного послеоперационного осложнения.

Для построения предсказательной модели, позволяющей прогнозировать нестабильность эндопротеза на основании длины и диаметра ножки с целью оптимизации этих параметров выбрана логистическая регрессия. Оценку прогностической силы построенных моделей выполняли методом ROC-анализа.

Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Статистическая обработка, полученных данных производилась с помощью стандартного пакета STATISTICA 10.0 и профессионального пакета SPSS версии 21 (IBM, США).

Научная новизна

Впервые на территории России на базе большой группы пациентов ($n=1292$) проведён развернутый структурный анализ использования эндопротезов после удаления костных опухолей в зависимости от сегмента реконструкции костного дефекта за период более 27 лет.

Определены и обоснованы показания к использованию конкретного вида эндопротеза, способа его фиксации и техники хирургического лечения.

Кроме того, разработана инновационная технология применения бесцементного способа фиксации после предыдущего цементного эндопротезирования, что в перспективе позволит снизить количество ревизионных операций.

Результатом анализа комплекса причин развития осложнений, ревизии технико-технологической базы, стало комплексное внедрение современных инновационных технологических решений повторного эндопротезирования.

Созданы индивидуализированные эндопротезы и выработана хирургическая тактика первичного эндопротезирования, позволившая расширить ряд локализаций, при поражении которых возможно проведение радикального хирургического лечения с сохранением удовлетворительного качества жизни, при обеспечении восстановления функционала утраченного сустава, приближенного к физиологическому.

Результатом работы стала разработка инновационного индивидуализированного алгоритма повторного эндопротезирования, алгоритма диагностики и лечения перипротезной инфекции.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанная стратегия снижения количества типичных ошибок и осложнений, основанная на внедрении индивидуализированного подхода к выбору тактики лечения пациентов начиная с догоспитального этапа, позволила консолидировать накопленный научно-технический потенциал отделения и разработать уникальные технологии, которые были внедрены в рутинную практику.

Использование разработанного алгоритма в рутинной практике в перспективе даст возможность значительно увеличить срок эксплуатации имплантата, минимизировать влияние немеханических факторов на возможные интервалы между ревизионными операциями, сократить их частоту.

Внедрение индивидуализированного подхода к выбору тактики эндопротезирования в перспективе должно обеспечить снижение риска повторных операций, повысить экономическую эффективность профилактики и лечения этой группы пациентов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблем первичного и повторного эндопротезирования онкологического эндопротезирования. Разработан дизайн исследования и регистр данных. Автором выполнены хирургические вмешательства различного объема и локализаций первичного и повторного эндопротезирования. Организована и проведена оценка осложнений эндопротезирования согласно международной ортопедической системе осложнений ISOLS 2013, функциональный результат после первичного и повторного эндопротезирования, определен онкологический прогноз различных групп пациентов. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, оформление диссертации произведены автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»).

Положения, выносимые на защиту

Снижение общей частоты осложнений оказалось выше в 1,3 раза в группе пациентов после повторного эндопротезирования благодаря внедрению в клиническую практику инновационных технологий.

Созданная база данных и регистр онкологических больных позволил выявить и оценить наиболее часто встречающиеся осложнения, среди которых при первичном эндопротезировании

стал рецидив опухоли (тип V) — 9,5% случаев, после повторного эндопротезирования — поломка конструкции эндопротеза (тип IIIA) — 16,5% случаев.

Разработанный алгоритм выбора дизайна эндопротеза позволил снизить частоту имплантат-ассоциированных осложнений (типы II и IIIA) на 11% (с 21,7% до 10,7%) при первичном эндопротезировании, на 38,4% (с 56,5% до 18,1%) — при повторном эндопротезировании.

Разработанный алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции (тип IV) позволил снизить на 9,3% (с 13,1% до 3,8%) частоту инфекционно-воспалительных осложнений после первичного эндопротезирования и на 7,1% (с 10,6% до 3,5%) после повторного эндопротезирования.

Разработанная пластика мягких тканей при использовании шаровидных не связанных эндопротезов позволила снизить частоту вывихов эндопротеза после первичного эндопротезирования.

Форма ножки эндопротеза и качество сформированной цементной мантии взаимосвязаны с риском развития ранней и поздней асептической нестабильности (тип IIA и B). Оптимальными формами ножки эндопротеза (минимальный риск нестабильности) для проведения первичного и повторного эндопротезирования являются коническая и цилиндрическая фигурная. Длина ножки эндопротеза оказывает выраженное влияние на частоту поздней асептической нестабильности (тип IIB) после первичного и повторного эндопротезирования.

После первичного эндопротезирования фиксирующие части имплантатов верхней конечности, голеностопного сустава, диафизарных эндопротезов (кроме лучезапястного сустава) имеют благоприятный прогноз стабильности при их длине, равной 60–100 мм, имплантатов нижних конечностей — при их длине, равной 110–150 мм.

После повторного эндопротезирования нижних конечностей длина проксимальной фиксирующей части эндопротезов и имплантатов с одной фиксирующей частью от 120 мм до 160 мм и длина дистальной фиксирующей части эндопротеза от 120 мм до 140 мм имеет благоприятный долгосрочный прогноз стабильности.

Наименьший риск разрушения имеют имплантаты ножка и узел сустава которых выполнены из сплава Ti6AlV4 и подвижные элементы сустава, изготовленные из материала MOTIS. Диаметр ножки эндопротеза не влияет на частоту ее перелома (тип IIIA).

Разработанная тактика лечения пациентов с саркомами кости позволила улучшить онкологический результат этой группы пациентов, что объективно прослеживается в виде увеличения общей 5-ти и 10-ти летней выживаемости.

Вне зависимости от периода наблюдения лучший функциональный результат после первичного и повторного эндопротезирования, оцененный по системе MSTs, был получен после

эндопротезирования тазобедренного сустава ($90,2\pm 0,5\%$ и $93,1\pm 0,5\%$, соответственно) и коленного сустава (при резекции дистального отдела бедренной кости) ($89,9\pm 0,4\%$ и $92,5\pm 0,4\%$, соответственно), что в большей степени взаимосвязано с биомеханическим потенциалом замещаемой локализации.

Внедрение результатов исследования

Разработанная стратегия первичного и повторного онкологического эндопротезирования, инновационные технико/технологические изобретения, современное оборудование апробировано, внедрено в клиническую практику и в настоящий момент активно применяется в отделе общей онкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: III международный онкологический форум (Санкт-Петербург, 23—25 июня 2017г.); Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт Петербург, 21-23 сентября 2017г.); Российский онкологический конгресс 2017 (Москва, 14—16 ноября 2017г.); V Всероссийская научно-практическая конференция «Приоровские чтения (опухоли костей). Конференция молодых ученых» (Москва, 7-8 декабря 2017г.); XI всероссийский съезд травматологов-ортопедов (Санкт-Петербург, 11-13 апреля 2018г.); XVII Ассамблея «Здоровье Москвы 2018» (Москва, 05 – 06 декабря 2018г.); Евразийский ортопедический форум EOF (Москва, 28—29 июня 2019г.); Российский онкологический конгресс (Москва 12—14 ноября 2019г.); Третий международный форум онкологии и радиологии (Москва, 19—24 сентября 2020г.); Конференция «Мультидисциплинарный подход к лечению метастазов в кости» (Москва 20—21 мая 2021г.); 28th, Annual Meeting of the musculo-skeletal oncology society, 16th EMSOS Nurse and Allied Professions Group Meeting (Афины, Греция, 29 апреля – 1 мая 2015г.); 37th SICOT Orthopaedic World Congress (Рим, Италия, 8-10 сентября 2016 г.); 30th, Annual Meeting of the musculo-skeletal oncology society, 18th EMSOS Nurse and Allied Professions Group Meeting (Будапешт, Венгрия, 26-28 апреля 2017г.); 31th, Annual Meeting of the musculo-skeletal oncology society, 19th EMSOS Nurse and Allied Professions Group Meeting (Амстердам, Нидерланды, 9—11 мая 2018г.); 32th, Annual Meeting of the musculo-skeletal oncology society, 20th EMSOS Nurse and Allied Professions Group Meeting (Флоренция, Италия, 15—17 мая 2019г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 23 апреля 2021 г на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии, онкологического отделения хирургических методов лечения

№14 (онкоортопедии) отдела общей онкологии, онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной онкологии) отдела общей онкологии, микробиологической лаборатории научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, рентгенологического отделения научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделения хирургических методов лечения №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 научная работа, в том числе – 15 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, патент на изобретение – 1.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 307 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 56 рисунками. Список литературы представлен 182 источниками (16 — отечественными; 166 — зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Согласно цели и задачам в объём исследования включено 1292 пациента с первичными саркомами кости, мягких тканей, метастатическими и доброкачественными опухолями кости, которым с января 1992 г. по декабрь 2019 г. выполнена 1671 первичная и повторная операция по эндопротезированию различных сегментов кости.

В рамках проведённой научной работы были определены два основных инновационных направления научного развития эндопротезирования:

1. Индивидуализация имплантатов при первичном эндопротезировании.
2. Персонализация стратегии выбора техники эндопротезирования и дизайна имплантата при повторном (ревизионном) эндопротезировании.

В результате были сформированы две принципиально различные когорты операций, изучение которых позволило разработать единую концепцию онкологического эндопротезирования:

- 1) первичное сегментарное эндопротезирование после резекции/экстирпации различного объёма при различных локализациях опухоли. В данную группу было включено 1200 пациентов/операций;

- 2) повторное эндопротезирование, причинами которого послужили механические и немеханические осложнения типов I–V по системе ISOLS 2013. В эту группу исследования было включено 329 пациентов, которым в течение периода наблюдения была выполнена 471 повторная операция.

В результате анализа исследуемой группы из 1671 операции выявлена стойкая тенденция роста клинической значимости повторных операций в общей структуре эндопротезирования за последние 11 лет (с 2008 г. по 2019 г.) из-за поступательного роста доли этих операций с 18,8% в 2008 г. до 53% в 2017 г. в общей структуре эндопротезирования. Медиана составила 34,5%. В 2017 г. этот показатель впервые превысил количество первичных операций и составил 53,0% (Рисунок 1).

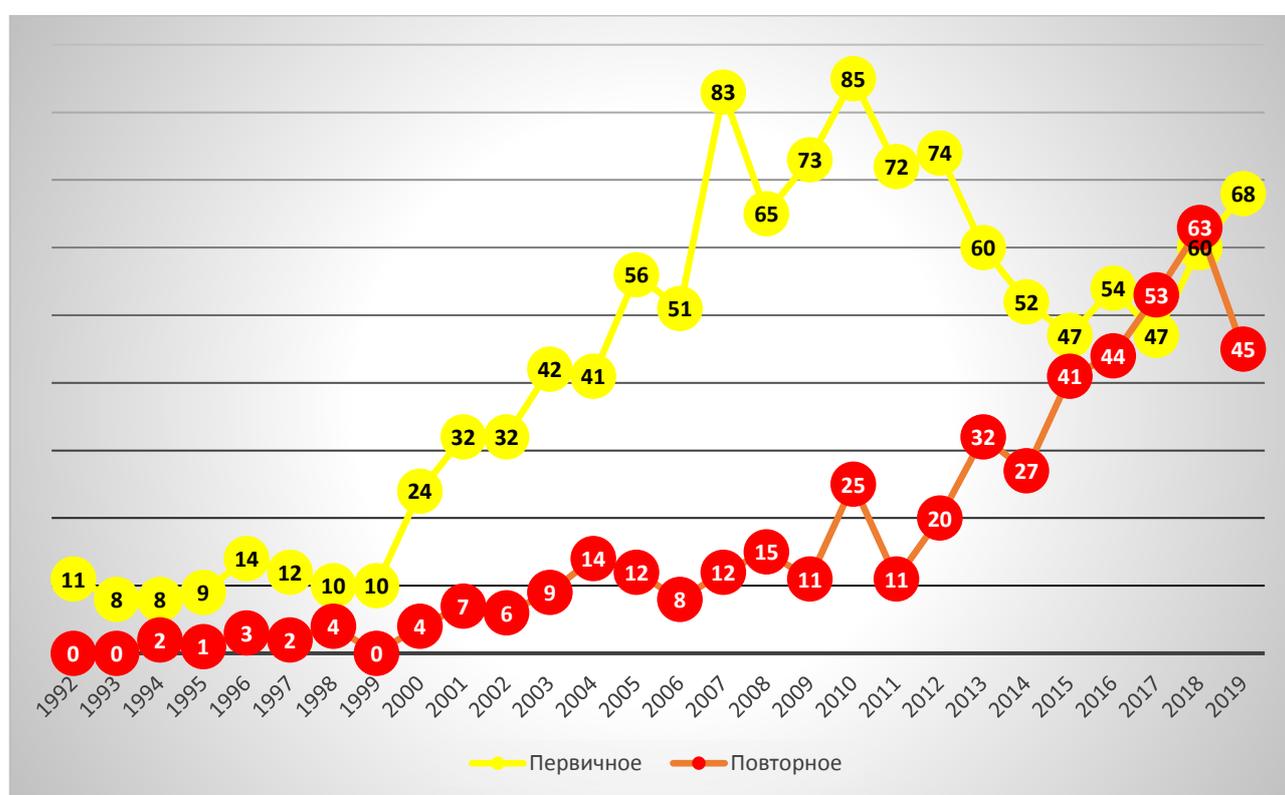


Рисунок 1 — Количество выполненных первичных и повторных операций по годам за период 27 лет

Кардинальное изменение соотношения долей первичного и повторного эндопротезирования в исследовании за последние 11 лет имеет четыре значимых основания:

1. Наблюдаются положительные изменения в общей выживаемости пациентов, в том числе и среди детей, как результат изменения подходов к консервативному лечению опухолей кости;
2. За последние 12 лет среднее число всех видов операций по эндопротезированию, выполняемых в НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н.

Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, выросло в 3,3 раза. Среднее значение с 1992 г. по 2006 г. составило 28,8 (от 10 до 67) операций в год. С 2007 г. по 2019 г. этот показатель составил 95,3 (от 81 до 119) операций в год;

3. Количество операций, выполняемых в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2004г. по 2014г., характеризовалось стабильностью и в среднем составляло около 35 операций в год; с 2014 г. по 2019 г. этот показатель вырос примерно в 2 раза.

4. В отделение накоплен значительный опыт повторного (сложного) эндопротезирования.

В исследовании в общей группе пациентов после эндопротезирования, мужчины и женщины распределились примерно равномерно. В исследование было включено 677 (52,4%) мужчин и 615 (47,6%) женщин. На момент проведения операции в общей группе пациентов возраст варьировал от 10 лет до 81 года. Средний возраст пациентов составил 34,7 лет.

В исследуемой группе пациентов, которым в общей сложности была выполнена 1671 операция по эндопротезированию, наиболее часто эндопротезирование производилось в возрасте от 21 года до 30 лет и составило 29% случаев.

Подавляющее большинство включенных в исследование операций в объеме первичного эндопротезирования (52%) выполнялись в возрастном интервале от 21 года до 30 лет и в интервале от 20 лет и младше, что составило 26,5% и 25,5%, соответственно. Повторное эндопротезирование преобладало в возрастном интервале от 21 года до 30 лет, где количество операций составило 34,8%.

В структуре заболеваемости в общей группе 1292 пациентов 886 (68,6%) имели диагноз первичной злокачественной опухоли, которым в течение 27 лет выполнено 1148 операций в объеме первичного и повторного эндопротезирования. Метастатическое поражение длинных трубчатых костей было выявлено 144 (11,1%) пациента, которым было выполнено 156 операций. Доброкачественная опухоль была верифицирована у 262 пациентов (20,3%), которым было выполнено 370 первичных и повторных операций.

Наиболее часто был установлен диагноз остеосаркома, который был верифицирован у 445 (34,4%) пациентов. В сформированной группе пациентов в исследовании наиболее часто первичное эндопротезирование выполнялось в объеме резекции дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава при длине поражения кости от 8 см до 16 см, что составило 32,3% случаев.

Разрушение кортикального слоя кости было выявлено у 91,4% пациентов с первичными саркомами с поражением кости. Перед первичным эндопротезированием мягкотканый компонент в 88,1% случаев был диагностирован, патологический перелом — в 19,4%.

Хирургическое лечение в изначально радикальном или паллиативном объеме предшествовало первичному эндопротезированию при злокачественных опухолях в 24,1% случаев. В 76,2% случаев проводился блок неадьювантной и/или адьювантной и/или лечебной ПХТ в группе пациентов со злокачественными опухолями.

Средний период наблюдения после выполнения первичного эндопротезирования различных сегментов составил 82,8 месяцев и варьировал от 0 месяцев до 335,7 месяцев. Средний период наблюдения после повторного эндопротезирования составил 54,2 месяца и варьировал в диапазоне 0 – 282,8 месяца.

При первичном эндопротезировании цементная фиксация имплантата была использована при проведении 95,9% (1151) операций, гибридная фиксация — в 2,3% случаев (28 операций), бесцементная — в 1,8% случаев (21 операция). При повторном эндопротезировании цементная фиксация имплантата была использована или сохранена после предыдущего эндо/реэндопротезирования при проведении 94,1% (443) операций, гибридная фиксация — в 3,8% случаев (18 операций), бесцементная — в 2,1% случаев (10 операций).

Вне зависимости от сегмента первичного или повторного эндопротезирования за период с 1992г. по 2019г. наиболее часто применялись системы эндопротезирования фирмы ProSpon, частота использования которых составила 71,2%, или 1190 имплантатов. Частота использования систем эндопротезирования других фирм распределилась следующим образом: в 11,0% случаев (183 имплантата) использовались системы эндопротезирования фирмы Implantcast, в 7,4% (123 имплантата) — фирмы Beznoska, в 2,6% случаев (43 имплантата) — фирмы W.Link, в 2,2% (37 имплантатов) — фирмы Stryker, в 2,0% (33 имплантата) — фирмы Mathys, в 1,6% (26 имплантатов) — типа Сиваш; в 1,1% случаев (19 имплантатов) — фирмы Stanmore. Остальные системы эндопротезирования, среди которых GSB, Zimmer, Kocanoz, AMT, Biomet, составили менее 1% в исследовании.

Результаты исследования

За исследуемый период наблюдения с 1992 г. по 2019 г. общая частота осложнений I–IV типов по ISOLS 2013 оказалась в 1,4 раза выше в группе пациентов после повторного эндопротезирования (38,1%) по сравнению с первичным (26,6%). Однако регресс этого показателя оказался выше в 1,3 раза в группе пациентов после повторного эндопротезирования по сравнению с первичной группой. Наибольший удельный вес среди осложнений I–IV типа по ISOLS 2013 в описанных выше группах имели осложнения IIB и IIIA типов. Частота осложнений IIB и IIIA типов за весь период наблюдения (с 1992 г. по 2019 г.) при первичном эндопротезировании составила 6,4% и 8,7%, при повторном эндопротезировании — 8,1% и 16,5%, соответственно. Доля этих осложнений в общей структуре первичного эндопротезирования составила 56,8%, повторного эндопротезирования 64,6%. Благодаря

инновационным изменениям, произошедшим за период 27 лет, частота этих осложнений в периоды установки эндопротеза 1992–1998 гг. и 2013–2019 гг. снизилась, что позволило довести общую частоту осложнений I–IV типов по ISOLS 2013 при первичном эндопротезировании до 16,5%, при повторном эндопротезировании — до 24,3% в периоде установки имплантата 2013–2019 гг. Регресс частоты осложнений IIВ и IIIА типов при первичном эндопротезировании за период наблюдения произошёл на 65,5% и 80,1%, и при повторном эндопротезировании — на 84,6% и 60,5%, соответственно (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1 — Структура осложнений первичного эндопротезирования по ISOLS 2013 по годам

Типы осложнений по ISOLS 2013	Периоды наблюдения									
	1992—2019		1992—1998		1999—2005		2006—2012		2013—2019	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
I А	15	1,3%	1	1,4%	6	2,5%	4	0,8%	4	1,0%
I В	7	0,6%	0	0,0%	1	0,4%	3	0,6%	3	0,8%
II А	28	2,3%	2	2,8%	4	1,7%	9	1,8%	13	3,3%
II В	77	6,4%	0	0,0%	26	11,0%	36	7,2%	15	3,8%
III А	104	8,7%	13	18,1%	32	13,5%	45	9,0%	14	3,6%
III В	4	0,3%	0	0,0%	3	1,3%	0	0,0%	1	0,3%
IV А	63	5,3%	13	18,1%	23	9,7%	16	3,2%	11	2,8%
IV В	21	1,8%	3	4,2%	6	2,5%	8	1,6%	4	1,0%
V А	19	1,6%	4	5,6%	5	2,1%	9	1,8%	1	0,3%
V В	95	7,9%	20	27,8%	23	9,7%	27	5,4%	25	6,4%
Всего осложнений	433	36,1%	56	77,8%	129	54,4%	157	31,5%	91	23,2%
Нет	767	63,9%	16	22,2%	108	45,6%	342	68,5%	301	76,8%
Всего случаев	120	100,0	72	100,0	237	100,0	499	100,0	392	100,0
	0	%		%		%		%		%

Примечание. Различия достоверны в периодах наблюдения ($p < 0,05$).

Таблица 2 — Структура осложнений повторного эндопротезирования по ISOLS 2013 по годам

Типы осложнений по ISOLS 2013	Периоды наблюдения (годы)									
	1992–2019		1992–1998		1999–2005		2006–2012		2013–2019	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I A	2	0,5	0	0,0	0	0,0	1	1,0	1	0,4
I B	0	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
II A	21	5,0	2	18,2	4	7,8	7	7,1	8	3,1
II B	34	8,1	3	27,3	10	19,6	10	10,2	11	4,2
III A	69	16,5	3	27,3	14	27,5	24	24,5	28	10,8
III B	7	1,7	0	0,0	0	0,0	1	1,0	6	2,3
IV A	19	4,5	0	0,0	5	9,8	7	7,1	7	2,7
IV B	7	1,7	1	9,1	2	3,9	2	2,0	2	0,8
Всего осложнений	159	38,1	9	81,8	35	68,6	51	52,0	63	24,3
Нет	260	61,8	2	18,2	16	31,4	46	46,9	196	75,7
Всего случаев	419	100,0	11	100,0	51	100,0	98	100,0	259	100,0

Примечание. Различия достоверны в периодах наблюдения ($p < 0,05$).

Кроме того, анализ и систематизация полученных данных в исследовании позволили определить круг значимых факторов, влияющих на срок развития ранней и поздней асептической нестабильности при первичном и повторном эндопротезировании, изучение и корректировка которых способствовали снижению частоты этих осложнений. Среди таких факторов можно выделить следующие:

- 1) технология установки эндопротеза;
- 2) качество костной ткани перед эндопротезированием;
- 3) механические факторы (внешнее воздействие, неосевые перегрузки, в том числе поломки эндопротеза);
- 4) биологические факторы (воздействие внутренней биологической среды);
- 5) иммунологические факторы.

В настоящем исследовании выявлена умеренная прямая корреляция между качеством сформированной цементной мантии и частотой развития ранней асептической нестабильности эндопротеза (тип II A), $p < 0,05$.

После первичного и повторного эндопротезирования наиболее высокий риск развития осложнения III A типа связан с коленным суставом при резекции дистального отдела бедренной кости, где основной вклад в развитие этого осложнения приносят различные поломки коленного сустава. Частота их развития сопряжена с биомеханикой этого сустава, используемых материалов в паре трения коленного сустава и частотой нестабильности ножек эндопротеза этого сегмента.

В полученных результатах после повторного эндопротезирования сопоставимого значения частоты осложнений IIIA типа и снижения этого показателя по сравнению с первичным эндопротезированием не удалось достичь в связи с выбранной в данном исследовании тактикой сохранения имплантата даже при нестабильной одной ножке эндопротеза. Так, в 17,4% случаев (82/471) повторное эндопротезирование было связано с коррекцией (ремонт) эндопротеза без замены его фиксирующих частей. Целесообразность этого решения основана на полученных результатах в группах исследования, где частота осложнений IIА и IIВ типов при замене фиксирующих частей эндопротеза составила 5,8% и 9,6%, а при их сохранении — 1,4% и 1,4%, соответственно. Кроме того, операция в объёме коррекции эндопротеза (ремонт/замена сустава) сопряжена с меньшей травматизацией мягких тканей и, что более важно, кости, сохранением её потенциала для возможного последующего эндопротезирования, меньшим временем наркоза и объёмом кровопотери, что позволяет снизить побочные эффекты от анестезии, риск перипротезной инфекции (тип IVA), уменьшить срок восстановления и социальной реабилитации. Частота поздней асептической нестабильности (тип IIВ) и поломок эндопротеза (тип IIIА) после первичного и повторного эндопротезирования, степень их корреляции (приведенная в предыдущих параграфах) и взаимного потенцирования этих осложнений свидетельствуют об их особой значимости для снижения общей частоты осложнений.

Вне зависимости от сегмента первичного и повторного эндопротезирования, выявлено, что подвижные относительно друг друга полимерные элементы эндопротеза в паре трения металл—пластик, изготовленные из материала MOTIS имеют наиболее благоприятный прогноз срока эксплуатации. Частота поломок этого материала после первичного эндопротезирования составила 1,0%, после повторного эндопротезирования - 2,0%.

После первичного и повторного эндопротезирования во всех периодах установки имплантатов, кроме 2013–2019 гг., при первичном эндопротезировании разрушение конструкции эндопротеза (тип IIIА) возникало наиболее часто. Как было установлено, основными причинами стабильно высокой частоты этого осложнения явились:

- дефекты конструкции эндопротеза (в большей степени узла сустава);
- качество материала имплантата;
- эксплуатационные перегрузки (в том числе избыточная масса и травмы);
- позднее выявление нестабильности эндопротеза и обращение пациента в профильную клинику.

Изменение в качественных и конструктивных характеристиках используемых имплантатов, динамический мониторинг пациентов в интервале 2013—2019гг. позволили значимо снизить частоту поломки/разрушения эндопротеза (тип IIIА).

При использовании блоковидного узла эндопротеза с ротационным компонентом осложнений этого типа после первичного и повторного эндопротезирования не выявлено (благоприятный прогноз эксплуатации).

Структура наиболее распространённых поломок эндопротеза оказалась одинаковой после первичного и повторного эндопротезирования: наиболее часто было выявлено разрушение узла сустава, составившее после первичного эндопротезирования 36,8%, после повторного эндопротезирования — 47,9%.

Учитывая частоту поломок в различных конструкциях коленных суставов, разнообразие конструкций суставов и использованных пластиковых элементов, было выявлено превалирование значимости конструкции сустава эндопротеза над материалом его пары трения при оценке риска осложнения ША типа.

Частота осложнений IV типа за весь период наблюдения (с 1992 г. по 2019 г.) при первичном эндопротезировании составила 7,1%, при повторном эндопротезировании — 6,2%. Регресс частоты осложнений IV типа (инфекция эндопротеза) при первичном эндопротезировании за период наблюдения имел место в 83% случаев, при повторном эндопротезировании — в 61,5% случаев, соответственно. Снизить частоту перипротезной инфекции удалось благодаря разработке стратегии ведения пациентов после первичного и повторного эндопротезирования, включающей комплекс хирургических и медикаментозных мероприятий.

Наиболее частым онкологическим осложнением после первичного эндопротезирования стал рецидив опухоли (тип V), составивший 9,5% случаев в структуре всех осложнений. Рецидив опухоли в мягких тканях всегда возникал более чем в 3 раза чаще по сравнению с рецидивом в кости. Проведение первичного эндопротезирования в связи с развившимся рецидивом после предыдущего хирургического лечения различного объема было сопряжено с повышением риска этого осложнения в 2,2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторный рецидив опухоли значительно повышает риск появления рецидива в мягких тканях и достоверно не влияет на риск рецидива в кости по сравнению с первичными операциями ($p < 0,05$). Сохранность кортикального слоя является важным благоприятным прогностическим критерием отсутствия рецидива опухоли после первичного эндопротезирования (тип V). Наиболее часто рецидив опухоли возникал в группе пациентов со степенью агрессивности опухоли G2, что составило 17,0% случаев. Изменение степени агрессивности опухоли после операции в 1,9 раза повышает риск развития рецидива, преимущественно за счет рецидива в мягких тканях. Рецидив опухоли наиболее часто возникал при резекции бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава — в 45,8% случаев (38/83). При выявлении рецидива опухоли наиболее часто выполнялась ампутация конечности — в 33,7% случаев (28/83).

Выявлена умеренная корреляция между эффективностью проводимой химиотерапии и риском развития рецидива опухоли при первичных химиочувствительных саркомах кости.

Проведён анализ сегментспецифичных осложнений I–IV типов, выделены сегменты эндопротезирования, в которых осложнения встречаются наиболее часто:

1. Тип IA: первичное эндопротезирование — тотальное эндопротезирование бедренной кости — 20% (13,5% при эндопротезировании тазобедренного сустава); повторное эндопротезирование — тазобедренный сустав при резекции проксимального отдела бедренной кости — 14,3%.

2. Тип IB: первичное эндопротезирование — тотальное эндопротезирование бедренной кости — 5,0%; повторное эндопротезирование — не выявлено.

3. Тип IIA: первичное эндопротезирование — коленный сустав при резекции дистального отдела бедренной кости — 7,6%; повторное эндопротезирование — коленный сустав при резекции проксимального отдела большеберцовой кости — 17,6%.

4. Тип IIB: первичное эндопротезирование — тазобедренный сустав при резекции проксимального отдела бедренной кости — 29,7%; повторное эндопротезирование — тазобедренный сустав при резекции проксимального отдела бедренной кости — 28,6%.

5. Тип IIIA: первичное эндопротезирование — коленный сустав при резекции дистального отдела бедренной кости — 30,5%; повторное эндопротезирование — коленный сустав при резекции дистального отдела бедренной кости — 49,5%.

6. Тип IIIB: первичное эндопротезирование — коленный сустав при резекции проксимального отдела большеберцовой кости — 2,1%; повторное эндопротезирование — коленный сустав при резекции проксимального отдела большеберцовой кости — 5,9%.

7. Тип IVA: первичное эндопротезирование — коленный сустав при резекции проксимального отдела большеберцовой кости — 23,2%; повторное эндопротезирование — коленный сустав при резекции дистального отдела бедренной кости — 17,6%.

8. Тип IVB: первичное эндопротезирование — тазобедренный сустав при резекции проксимального отдела бедренной кости — 8,1%; повторное эндопротезирование — тазобедренный сустав при резекции проксимального отдела бедренной кости — 14,3%.

В настоящем исследовании достоверно доказано, что при первичном и повторном эндопротезировании использование полимерной сетки типа Trevira или LARS значительно снижает риск смещения и вывиха шаровидных эндопротезов (тип IA). Кроме того, было выявлено снижение частоты инфекционных осложнений после первичного эндопротезирования различных сегментов кости при реконструкции мягкотканых дефектов полимерной сеткой. Регресс частоты ранней инфекции ложа эндопротеза (тип IVA) при использовании полимерной сетки составил 38,6%, поздней инфекции ложа эндопротеза (тип IVB) — 34,2%.

Наибольшая частота осложнений I–IV типов по ISOLS 2013 после первичного эндопротезирования в статистически достоверных группах исследования была выявлена при использовании системы эндопротезирования Mathys, что составило 55,6%, после повторного эндопротезирования — при использовании системы эндопротезирования ProSpon, что составило 36,5%. В обеих группах исследования основная доля среди всех осложнений приходилась на поломки конструкции эндопротеза (тип IIIA), составившие при использовании системы эндопротезирования Mathys 66,7%, ProSpon — 41,9%.

Статистический анализ среднего срока до разрушения конструкции эндопротеза (тип IIIA), вне зависимости от используемой системы эндопротезирования / фирмы-производителя, показал значимое его снижение после повторного эндопротезирования в сравнении с первичным ($p = 0,012$). Полученные данные подтверждают больший риск развития поломок эндопротеза при ремонте узла эндопротеза и/или замене его части. Наименьшим риском разрушения характеризуются имплантаты, ножка и узел эндопротеза которых выполнены из сплава Ti6AlV4. Частота их разрушения составила 6,5% после первичного и 10,5% после повторного эндопротезирования. После первичного и повторного эндопротезирования наиболее часто выявляют разрушение узла сустава, составившее 36,8% и 47,9% случаев, соответственно. Наибольшая частота поломки узла эндопротеза выявлена при использовании шаровидного типа сустава без ротационного компонента и составила 44,4% после первичного и 9,4% после повторного эндопротезирования. При использовании блоковидного узла эндопротеза с ротационным компонентом осложнений этого типа не выявлено.

Установлено отсутствие корреляции ранней и поздней асептической нестабильности после первичного и повторного эндопротезирования с диаметром ножки эндопротеза. При этом определена умеренная корреляция между качеством фиксации сформированной цементной мантии и риском асептической нестабильности (тип II) эндопротеза. Кроме того, выявлено наличие выраженной прямой корреляции формы ножки эндопротеза и частоты возникновения асептической нестабильности. Данные, полученные после первичного и повторного эндопротезирования, свидетельствуют о наличии наиболее высокого риска асептической нестабильности в случае использования эндопротеза с прямыми ножками. Возможность создания оптимальной формы ножки эндопротеза позволяет более равномерно перераспределить энергию между ножкой эндопротеза и костью.

Выявлено полное отсутствие корреляции между длиной ножки эндопротеза и частотой ранней асептической нестабильности (тип IIIA) при первичном и повторном эндопротезировании.

Установлена выраженная прямая корреляция между длиной ножки эндопротеза и частотой поздней асептической нестабильности (тип IIIB).

Фиксирующие части эндопротеза № 1 и № 2 сегментов эндопротезирования верхней конечности, голеностопного сустава, диафизарных эндопротезов (кроме лучезапястного сустава) имеют наиболее благоприятный прогноз стабильности при их длине, равной 60–100 мм.

Диапазон длин фиксирующей части эндопротеза № 1 от 120 мм до 160 мм имеет наиболее благоприятный долгосрочный прогноз стабильности после повторного эндопротезирования сегментов нижних конечностей. Диапазон длин фиксирующей части эндопротеза № 2 от 120 мм до 140 мм имеет наиболее благоприятный долгосрочный прогноз стабильности после повторного эндопротезирования сегментов нижних конечностей (Рисунок 2). Достоверность полученных результатов также подтверждается сходством с данными, приводимыми в исследовании Nadorf et al., опубликованном в 2017г. [135].

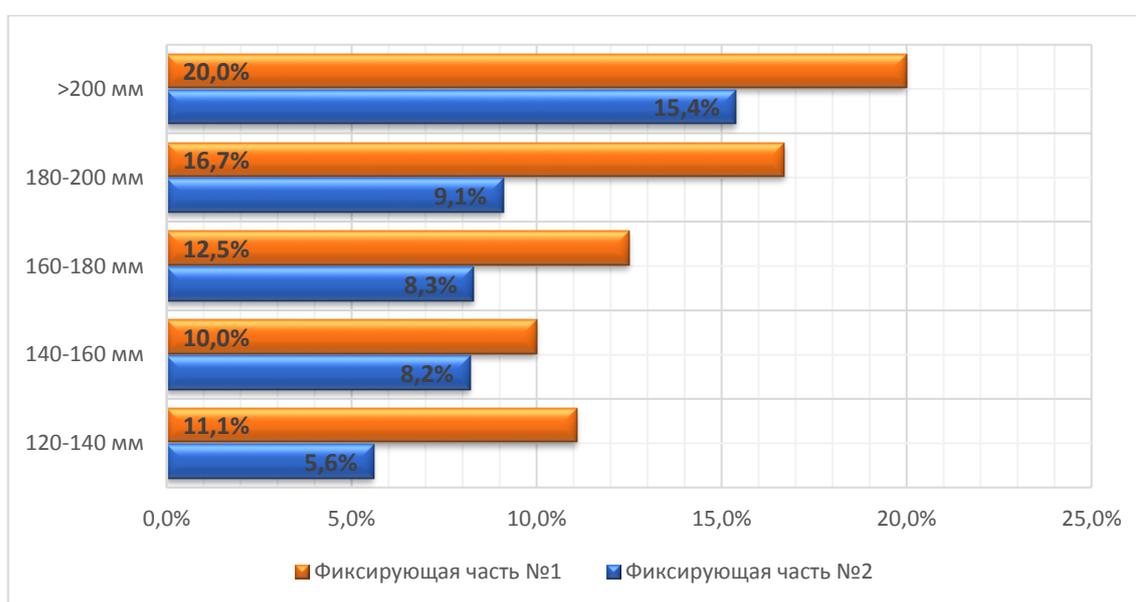


Рисунок 2 — Риск поздней асептической нестабильности в зависимости от длины ножки эндопротеза

В настоящем исследовании в периоде наблюдения с 1999 г. по 2019 г. (за 20 лет) после первичного эндопротезирования удалось добиться регрессии частоты перипротезной инфекции (IV тип) в 6,4 раза — с 24,5% до 3,8%, после повторного эндопротезирования — в 3,9 раза (с 13,7% до 3,5%).

Внедренная рациональная профилактическая периоперационная антибиотикопрофилактика позволила снизить риск инфекции ложа эндопротеза, связанный с пациентом, в части воздействия на явные и в особенности на скрытые очаги инфекции в организме, а также на факторы, зависящие от хирургической бригады.

В результате проведения статистического анализа первичного и повторного эндопротезирования была выявлена прямая взаимосвязь времени и объёма кровопотери в ходе операции с риском ранних инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (тип ПА).

В рамках превентивной интраоперационной и послеоперационной антибиотикотерапии выявлена высокая эффективность препаратов групп цефалоспоринов, комбинированных пенициллинов и при первичном и повторном эндопротезировании. Профилактическое назначение антибактериальных препаратов в течение 5–6 суток позволяет обеспечить минимальную частоту ранних инфекционных осложнений (тип IVA).

При первичном и повторном эндопротезировании основной целью соблюдения режима периоперационной антибиотикопрофилактики является создание равномерной фармакологической концентрации антибактериального препарата в течение всей операции, что позволяет снизить микробную контаминацию раны до безопасного уровня.

После первичного и повторного онкологического эндопротезирования выявлено превалирование доли ранних (тип IVA) инфекционных осложнений (15,0% и 11,9%, соответственно) над поздними (тип IVB) (5,0% и 4,4%, соответственно) в общей структуре осложнений.

В общей структуре зарегистрированных случаев инфекционно-воспалительного процесса после первичного эндопротезирования наиболее часто был верифицирован бактериальный штамм *Staphylococcus aureus*, составивший 38,1% случаев, после повторного эндопротезирования — *Staphylococcus epidermidis*, составивший 50% случаев (Рисунок 3).

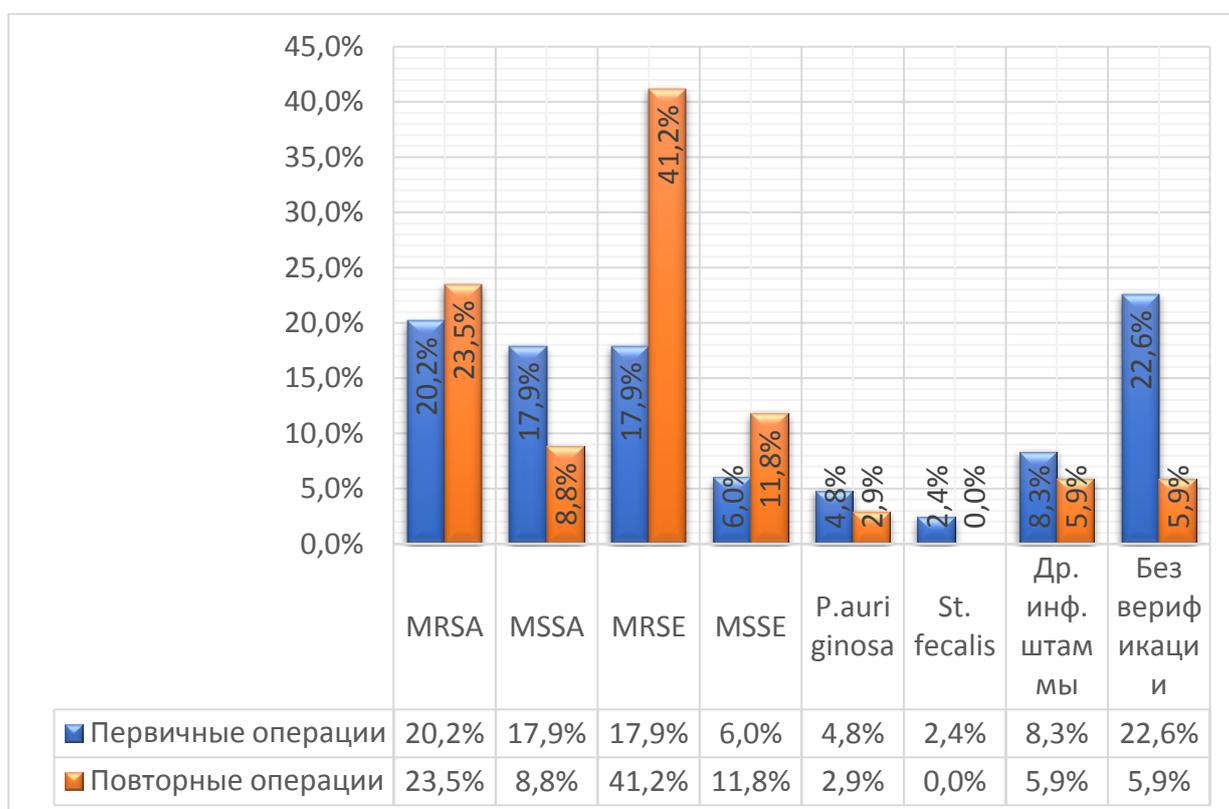


Рисунок 3 — Структура бактериальных штаммов при первичном и повторном эндопротезировании

Частота рецидива инфекционно-воспалительного процесса после одноэтапного реэндопротезирования составила 100%, после двухэтапного реэндопротезирования в группе пациентов после первичного эндопротезирования при наличии верифицированного штамма инфекции частота составила 11,9%, после повторного эндопротезирования — 15,9%.

Полученные данные свидетельствуют о значительно более высоком риске перипротезной инфекции в периоде до 2-х лет после операции (II А тип). При отсутствии верифицированного бактериального штамма назначение антибиотикотерапии, может быть, основано на частоте встречаемости бактериального штамма в различных сегментах эндопротезирования. Полученные результаты консервативного лечения перипротезной инфекции позволяют использовать её как первый этап лечения перипротезной инфекции, при предполагаемом сроки инфицирования не более 5—6 суток и отсутствии противопоказаний. Тем не менее основным способом хирургического лечения инфекционно-воспалительного процесса остаётся двухэтапное реэндопротезирование.

Необходимость проведения калечащих операций — ампутаций/экзартикуляций при инфекции ложа эндопротеза оказалась выше в группе после повторного эндопротезирования (Рисунок 4).

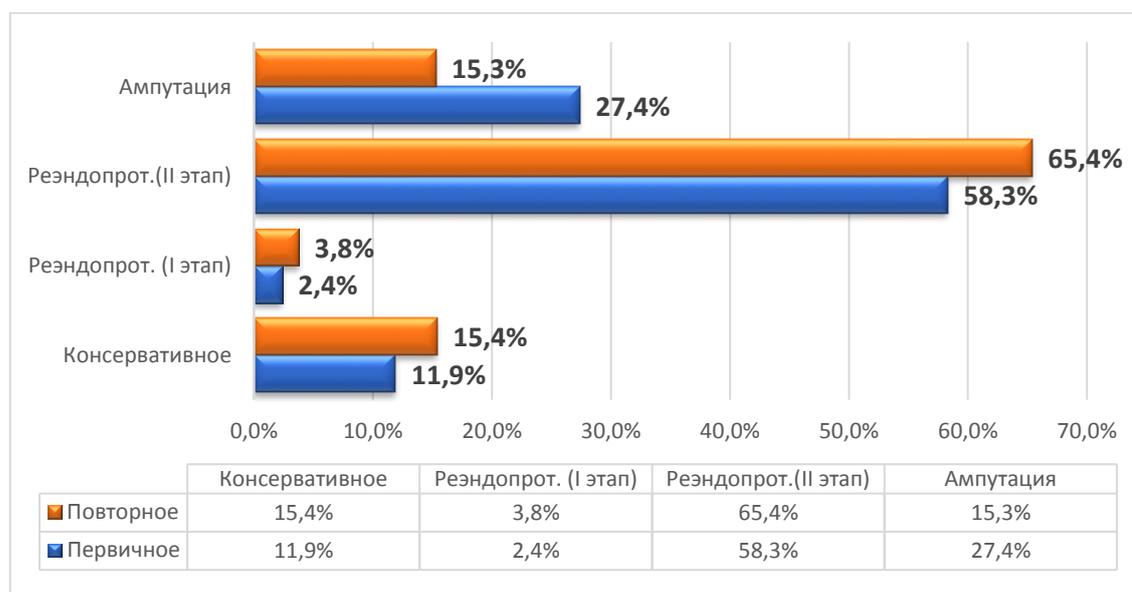


Рисунок 4 — Способы лечения перипротезной инфекции

В работе выявлены случаи сочетания нескольких осложнений у одного пациента на момент обращения. В общей структуре комбинированных типов осложнений после первичного эндопротезирования наиболее часто было выявлено наличие ПВ+IIIA типа (поздняя асептическая нестабильность и поломка/разрушение конструкции эндопротеза) — 34,8% случаев. После повторного эндопротезирования наиболее часто возникали осложнения IIIA+ПВ типа (поломка/разрушение конструкции эндопротеза и поздняя асептическая нестабильность) —

55,6% случаев. Установлена прямая умеренная корреляция между частотой асептической нестабильности и поломкой/разрушением конструкции эндопротеза в различных комбинациях после первичного и повторного эндопротезирования.

Максимальный срок службы эндопротеза (наиболее благоприятный прогноз) в различные периоды наблюдения при первичном эндопротезировании был выявлен при эндопротезировании плечевого сустава, где этот показатель в периодах наблюдения 5; 10; 15; 20 лет составил: за период наблюдения 5 лет — 100%; 10 лет — $91,6 \pm 5,1\%$; 15 лет — $91,6 \pm 5,1\%$; 20 лет — $73,3 \pm 16,9\%$.

При повторном эндопротезировании максимальный срок службы эндопротеза (наиболее благоприятный прогноз) в группе высокой статистической значимости был выявлен после тотального эндопротезирования бедренной кости, где этот показатель в исследовании в периодах наблюдения 5 и 10 лет составил: за период наблюдения 5 лет — $66,7 \pm 27,2\%$; 10 лет — $66,7 \pm 27,2\%$.

В настоящем исследовании общая частота онкологических осложнений у пациентов с саркомами кости, перенесших эндопротезирование, составила 31,9% (283/886). Проведена оценка структуры прогрессирования заболеваний, определена её частота. В общей группе пациентов за период 27 лет, у 25,3% (224/886) пациентов выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов. Местный рецидив опухоли сочетался с метастазированием в 6,7% случаев (59/886). Количество пациентов, у которых выявлено прогрессирование заболевания только в виде появления метастазов составило 18,6% (165/886).

В когорте пациентов с доброкачественными опухолями были получены следующие результаты бессобытийной выживаемости пациентов:

- 1) через 5 лет после начала лечения — $85,9 \pm 9,3\%$;
- 2) через 10 лет после начала лечения — $75,2 \pm 12,9\%$;
- 3) через 15 лет после начала лечения — $75,2 \pm 12,9\%$;
- 4) через 20 лет после начала лечения — $75,2 \pm 12,9\%$.

У пациентов с различными первичными злокачественными опухолями костей бессобытийная выживаемость составила:

- 1) через 5 лет после начала лечения — $40,5 \pm 2,5\%$;
- 2) через 10 лет после начала лечения — $35,4 \pm 2,6\%$;
- 3) через 15 лет после начала лечения — $34,5 \pm 2,7\%$;
- 4) через 20 лет после начала лечения — $34,5 \pm 2,7\%$.

В группе пациентов с метастатическим поражением костей неосевого скелета различными опухолями частота бессобытийной выживаемости составила:

- 1) через 5 лет после начала лечения — $24,5 \pm 6,4\%$;
- 2) через 10 лет после начала лечения — $17,4 \pm 6,3\%$;

3) через 15 лет после начала лечения — $17,4 \pm 6,3\%$.

Данные, полученные по бессобытийной выживаемости в когорте пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями, метастатическим процессом с поражением костей не осевого скелета, представлены на рисунке 5.

В настоящем исследовании в описанных выше когортах были определены предельные сроки выявления любых признаков прогрессирования заболевания. Среди пациентов с доброкачественными диагнозами проявление признаков прогрессирования было выявлено в сроки до 93 месяцев (~8 лет). У пациентов с первичными злокачественными опухолями прогрессирование заболевания выявлено в сроки до 128 месяцев (~11 лет).

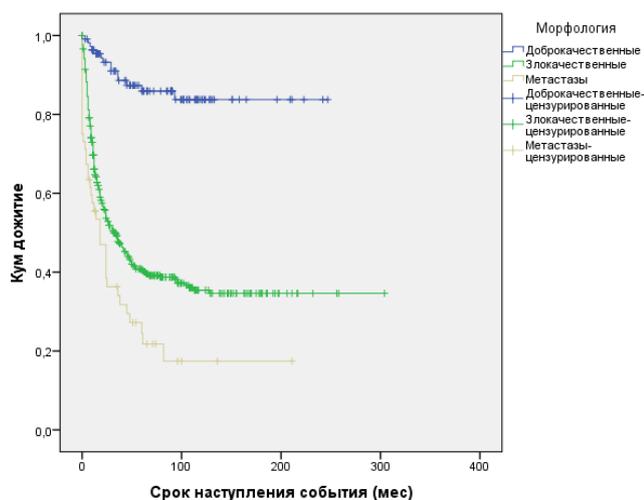


Рисунок 5 — Бессобытийная выживаемость (%) пациентов с доброкачественными, первичными злокачественными и метастатическими опухолями костей

Для определения онкологического прогноза в группах пациентов с рецидивом опухоли, регионарными и отдалёнными метастазами, рецидивом и метастазами произведён расчёт общей выживаемости пациентов методом Каплана-Мейера.

В группе пациентов с верифицированным рецидивом опухоли общая выживаемость пациентов составила:

- 1) через 5 лет после начала лечения — $85,0 \pm 5,0\%$;
- 2) через 10 лет после начала лечения — $80,8 \pm 6,3\%$.

В группе пациентов с диагностированным метастатическим процессом общая выживаемость пациентов составила:

- 1) через 5 лет после начала лечения — $27,4 \pm 3,1\%$;
- 2) через 10 лет после начала лечения — $22,2 \pm 3,0\%$.

В группе пациентов с выявленным рецидивом опухоли и метастазированием общая выживаемость пациентов составила:

- 1) через 5 лет после начала лечения — $17,1 \pm 5,1\%$;

2) через 10 лет после начала лечения — $4,9 \pm 4,1\%$.

Полученные результаты общей выживаемости пациентов с саркомами кости свидетельствуют, что наиболее неблагоприятный онкологический прогноз после эндопротезирования имеет группа пациентов с выявленным местным рецидивом и метастазами и группа пациентов только с метастатическим процессом, где общая 10-ти летняя выживаемость составила $4,9 \pm 4,1\%$ и $22,2 \pm 3,0\%$, соответственно.

Разработанная тактика лечения пациентов с саркомами кости позволила улучшить онкологический результат этой группы пациентов за период наблюдения 27 лет, что можно проследить в интервалах наблюдения с 1992 г. по 2005 г., где 5-ти и 10-ти летняя общая выживаемость составила $65,9 \pm 2,9\%$ и $63,2 \pm 3,0\%$, соответственно, и в интервалах наблюдения с 2006 г. по 2019 г., где 5-ти и 10-ти летняя общая выживаемость составила $81,1 \pm 2,2\%$ и $79,6 \pm 2,4\%$, соответственно.

Анализ функционального результата через 1 год после первичного и повторного эндопротезирования, оценённый по шкале MSTs, показал наличие схожих результатов в этих группах в идентичных сегментах эндопротезирования. Полученные данные свидетельствуют о том, что проведение повторного эндопротезирования в большинстве случаев не ухудшает прогноз функционального результата.

В рамках настоящего исследования за период с 2013 г. по 2019 г. впервые в России разработаны и внедрены следующие технологии персонифицированного выбора техники эндопротезирования и дизайна имплантата при повторном эндопротезировании:

- 1) ультразвуковая технология удаления костного цемента;
- 2) видеоэндоскопическая визуализация качества удаления костного цемента;
- 3) технология бесцементного повторного эндопротезирования после предыдущей цементной фиксации;
- 4) реконструкция обширных литических дефектов стенки костномозгового канала трикальцийфосфат-биокомпозитными аллотрансплантатами;
- 5) подбор имплантата в соответствии с индивидуальной биологической совместимостью;
- 6) инновационные технологии удаления поломанной ножки эндопротеза;
- 7) индивидуализированные технологические решения фиксации ножек эндопротеза и замещения обширных остеолитических дефектов кости;
- 8) замещение дефекта артикуляционным спейсером после удаления инфицированного имплантата.

В настоящем исследовании за период с 2013г. по 2019г. впервые в России были разработаны следующие технологии индивидуализированной реконструкции дефектов кости при первичном эндопротезировании:

- 1) тотальное эндопротезирование бедренной кости с сохранением диафизарной части;
- 2) эндопротезирование диафиза большеберцовой кости;
- 3) субтотальное удаление дистального отдела большеберцовой кости с реконструкцией эндопротезом голеностопного сустава;
- 4) эндопротезирование мелких костей кисти;
- 5) резекция дистального отдела лучевой кости с эндопротезированием лучезапястного сустава.

Результатом настоящего исследования стала разработка индивидуализированного алгоритма и персонифицированного подхода к выбору тактики лечения, который состоит из двух частей:

1. Алгоритм индивидуализированного повторного эндопротезирования
2. Алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции

Алгоритм индивидуализированного повторного эндопротезирования

Состоит из этапов подготовки и проведения повторного эндопротезирования и непосредственно алгоритма выбора объёма повторного эндопротезирования.

К этапам подготовки и проведения повторного эндопротезирования относятся:

Первый этап – клинико-рентгенологические обследования;

Второй этап – предоперационное планирование и заказ эндопротеза,

Третий этап – проведения реэндопротезирования;

Четвёртый этап – анализ качества реэндопротезирования с использованием стандартизованных шкал;

Пятый этап – динамический мониторинг онкологического, ортопедического и функционального результата и непосредственно алгоритма выбора объёма повторного эндопротезирования.

Выбор объёма повторного эндопротезирования производится согласно разработанного алгоритма (Таблица 3).

Таблица 3 — Алгоритм выбора объёма повторного эндопротезирования

№ п/п	Объём реэндопротезирования	Показания к реэндопротезированию
I	Ремонт узла эндопротеза	Разрушение сменных элементов конструкции эндопротеза
II	Замена одной фиксирующей части эндопротеза (при условии наличия данной модели эндопротеза или сменных элементов)	1. Нестабильность одной ножки эндопротеза. 2. Перелом ножки эндопротеза. 3. Разрушение несменных элементов конструкции эндопротеза (одного компонента эндопротеза). 4. Рецидив опухоли в кости. 5. Аллергия на костный цемент (гибридный эндопротез)
III	Тотальная замена эндопротеза	1. Нестабильность обеих ножек эндопротеза. 2. Разрушение несменных элементов конструкции эндопротеза (двух компонентов эндопротеза). 3. Аллергия на материал и костный цемент эндопротеза. 4. Аллергия на костный цемент. 5. Всё перечисленное в п. II при наличии устаревшей модели эндопротеза

Основными принципами повторного эндопротезирования являются:

1. Уменьшение травматизации кости и окружающих мягких тканей, сохранение её потенциала для возможных повторных эндопротезирований.
2. Соответствие диаметра ножки эндопротеза диаметру костномозгового канала — формирование цементной мантии равномерной толщины (потенциал стабильности фиксации).
3. Выбор формы ножки эндопротеза, максимально соответствующей анатомической конфигурации костномозгового канала (условие формирования равномерной толщины цементной мантии).
4. Оптимальная длина ножки эндопротеза — 60–100 мм для верхней конечности.
5. Оптимальная длина ножек эндопротеза для нижних конечностей: фиксирующей части эндопротеза № 1 — от 120 мм до 160 мм; фиксирующей части эндопротеза № 2 — от 120 мм до 140 мм (благоприятный прогноз стабильности эндопротеза).
6. Использование фигурных и конусных изогнутых ножек эндопротеза обеспечивает максимальный потенциал стабильности (формирование равномерной толщины цементной мантии, более равномерная передача энергии от ножки эндопротеза к кости).
7. Создание максимальной интеграции цементной мантии и стенки кости, соблюдение технологии формирования цементной мантии и цементной пробки (первичная стабильность).

8. Фиксация бесцементной ножки эндопротеза на протяжении не менее 3 см (первичная стабильность).
9. Удаление всех дезинтегрированных фрагментов костного цемента из костномозгового канала.
10. Использование коленных эндопротезов с ротационным компонентом.
11. Выбор материала пары трения сустава с длительным эксплуатационным прогнозом.
12. Инсталляция эндопротеза согласно анатомическим ориентирам.
13. Соблюдение режима антибиотикотерапии в периоперационном периоде:
 - 13.1. Соблюдение режима профилактической интраоперационной антибиотикотерапии.
 - 13.2. Рекомендованная длительность профилактической антибиотикотерапии после операции — 5–6 суток.
14. Проведение остеомодифицирующей терапии: в послеоперационном периоде по схеме: золедроновая кислота – 4 мг 1 раз в 28 дней в течение 12-ти месяцев после операции, на фоне систематического приёма комбинированных препаратов кальция в течение 18-ти месяцев после операции.

Алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции

- ✓ Проведение консервативного (лекарственного) лечения перипротезной инфекции при предполагаемом сроки инфицирования не более 5—6 суток, при отсутствии свищевого хода (решение вопроса проведения хирургического этапа лечения через 2 недели лекарственного лечения).
- ✓ Двухэтапное реэндопротезирование – основной способ лечения перипротезной инфекции.
- ✓ Забор материала для верификации бактериального штамма до начала антибактериальной терапии.
- ✓ Срок этиотропной (супрессивной) антибактериальной терапии до I-го этапа реэндопротезирования 2 недели;
- ✓ Диализ растворами антисептиков ложа эндопротеза в течение не менее 5—6 суток после I-го этапа реэндопротезирования (удаления эндопротеза);
- ✓ Общий (стандартный) срок антибактериальной терапии после удаления имплантата 6 недель:
 - 2 недели парентеральное введение препаратов;
 - 4 недели приём препаратов per os.
- ✓ При отрицательном эффекте а/б терапии, лечение продлевается с изменением ее схемы.

✓ Общий срок антибиотикотерапии после II этапа резэндопротезирования (установки эндопротеза) 4–6 недель:

- 2 недели — парентеральное введение препаратов;
- 2–4 недели — приём препаратов per os.

Эффективность проведённого лечения перипротезной инфекции оценивается согласно разработанного алгоритма (Рисунок 6).

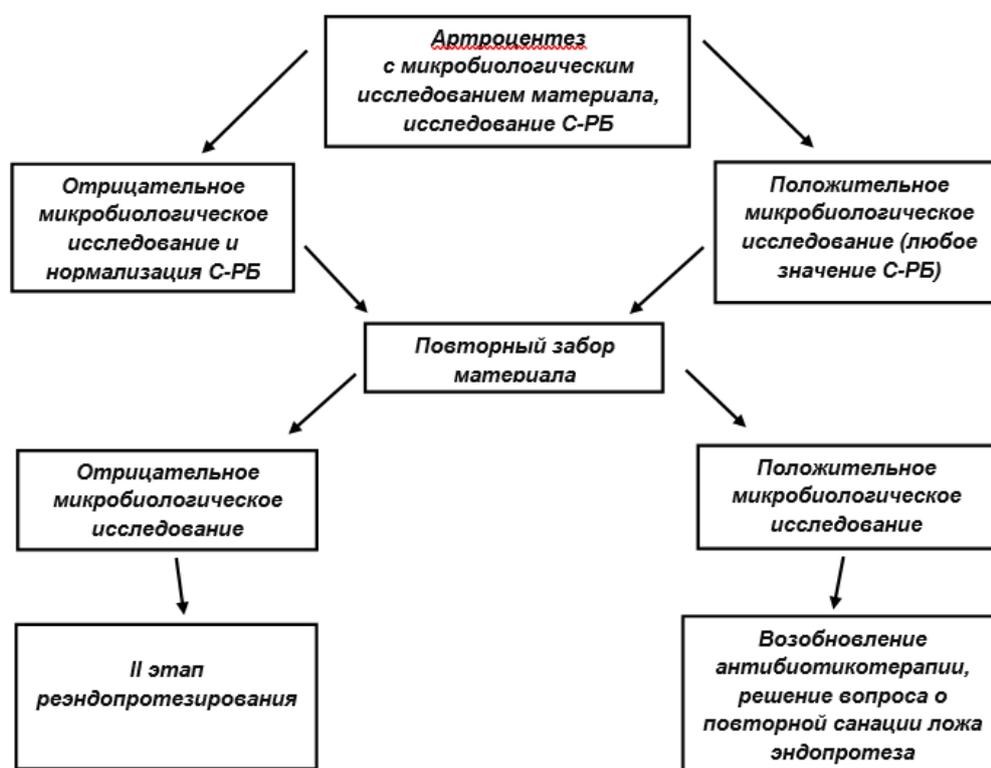


Рисунок 6 — Алгоритм оценки эффективности проведенного лечения

Принципы консервативного способа лечения пациентов с перипротезной инфекцией. На основании данных иностранных литературных источников в настоящем исследовании рассмотрена возможность проведения консервативного лечения перипротезной инфекции в качестве альтернативного способа. Был получен положительный опыт. Данный подход можно рекомендовать при соблюдении следующих условий:

1. Срок с момента предполагаемой даты инфицирования (первых клинических симптомов) — не более 5–7 дней.
2. Отсутствие свищевого хода / свищевых ходов.
3. Отсутствие признаков системной инфекции (риск сепсиса).
4. Стабильный эндопротез, поломки имплантата отсутствуют.
5. Наличие верифицированного штамма инфекционно-воспалительного процесса, бактериограммы.

6. Наличие только одного верифицированного штамма возбудителя инфекционно-воспалительного процесса.
7. Отсутствие антибактериальной полирезистентности.
8. Отсутствие хронических заболеваний, являющихся противопоказанием к длительной антибактериальной терапии.
9. Достижение комплаенса (договоренности) доктора и пациента, готовность последнего принимать рекомендуемые препараты длительно с соблюдением периодичности проведения необходимых лабораторных исследований.

В заключение необходимо отметить следующее:

- ❖ Ведущая роль в эрадикации перипротезной инфекции принадлежит хирургическому этапу лечения.
- ❖ Верификация микробиологического диагноза является залогом успешного лечения перипротезной инфекции.
- ❖ Антибактериальная стратегия должна учитывать риск наличия не верифицированных смешанных форм бактериальных штаммов.
- ❖ Использование артикуляционных спейсеров позволяет улучшить качество жизни пациента после удаления эндопротеза, сократить сроки восстановительного лечения после II этапа реэндопротезирования.

ВЫВОДЫ

В соответствии с поставленными в настоящем исследовании задачами, согласно определённой цели работы, на основании полученных результатов сделаны следующие выводы:

1. Общая частота осложнений I–IV типов по ISOLS 2013 за исследуемый период 27 лет после первичного эндопротезирования снизилась на 12,9% (с 36,1% до 23,2%), после повторного эндопротезирования на 13,8% (с 38,1% до 24,3%). Снижение общей частоты осложнений оказалось выше в 1,3 раза в группе пациентов после повторного эндопротезирования благодаря внедрению в клиническую практику инновационных технологий.
2. На основании созданной базы данных и регистра онкологических больных за период 27 лет удалось выявить и оценить наиболее часто встречающиеся осложнения, среди которых при первичного эндопротезирования стал рецидив опухоли (тип V) — 9,5% случаев, после повторного эндопротезирования — поломка конструкции эндопротеза (тип IIIA) — 16,5% случаев.
3. Разработанный алгоритм выбора дизайна эндопротеза позволил снизить частоту имплантат-ассоциированных осложнений (типы II и IIIA) на 11% (с 21,7% до 10,7%) при

первичном эндопротезировании, на 38,4% (с 56,5% до 18,1%) — при повторном эндопротезировании.

4. Разработанный алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции (тип IV) позволил снизить на 9,3% (с 13,1% до 3,8%) частоту инфекционно-воспалительных осложнений после первичного эндопротезирования и на 7,1% (с 10,6% до 3,5%) после повторного эндопротезирования.
5. Разработанная технология пластики мягких тканей при использовании шаровидных не связанных эндопротезов позволила снизить частоту вывихов эндопротеза (тип IA) на 0,4% (с 1,5% до 0,9%) после первичного эндопротезирования.
6. Форма ножки эндопротеза и качество сформированной цементной мантии взаимосвязаны с риском развития ранней и поздней асептической нестабильности (тип ПА и В). Оптимальными формами ножки эндопротеза (минимальный риск нестабильности) для проведения первичного и повторного эндопротезирования являются коническая и цилиндрическая фигурная. Длина ножки эндопротеза оказывает выраженное влияние на частоту поздней асептической нестабильности (тип ПВ) после первичного и повторного эндопротезирования.
7. После первичного эндопротезирования фиксирующие части имплантатов верхней конечности, голеностопного сустава, диафизарных эндопротезов (кроме лучезапястного сустава) имеют благоприятный прогноз стабильности при их длине, равной 60–100 мм, имплантатов нижних конечностей — при их длине, равной 110–150 мм.
8. После повторного эндопротезирования нижних конечностей длина проксимальной фиксирующей части эндопротезов и имплантатов с одной фиксирующей частью от 120 мм до 160 мм и длина дистальной фиксирующей части эндопротеза от 120 мм до 140 мм имеет благоприятный долгосрочный прогноз стабильности.
9. Наименьший риск разрушения имеют имплантаты ножка и узел сустава которых выполнены из сплава Ti6AlV4 – 6,5% случаев после первичного эндопротезирования, 10,5% случаев после повторного эндопротезирования и подвижные элементы сустава, изготовленные из материала MOTIS – 1,0% случаев после первичного и 2,0% случаев после повторного эндопротезирования. Диаметр ножки эндопротеза не влияет на частоту ее перелома (тип ША).
10. Разработанная тактика лечения пациентов с саркомами кости позволила улучшить онкологический результат этой группы пациентов за период 27 лет, что объективно прослеживается в виде изменения общей выживаемости, где 5-ти летняя выживаемость пациентов выросла на 15,2%, 10-ти летняя выживаемость - на 16,4%.

11. Вне зависимости от периода наблюдения лучший функциональный результат после первичного и повторного эндопротезирования оцененный по системе MSTS был получен после эндопротезирования тазобедренного сустава ($90,2 \pm 0,5\%$ и $93,1 \pm 0,5\%$) и коленного сустава (при резекции дистального отдела бедренной кости) ($89,9 \pm 0,4\%$ и $92,5 \pm 0,4\%$), что в большей степени взаимосвязано с биомеханическим потенциалом замещаемой локализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные в исследовании результаты ранней и поздней асептической нестабильности (тип ПА и В) в зависимости от формы ножки эндопротеза позволяют рекомендовать более широкое использование конической и цилиндрической фигурной ножки эндопротеза в онкортопедии.
2. Благоприятный прогноз стабильности эндопротеза при первичном онкологическом эндопротезировании может быть достигнут для верхней конечности, голеностопного сустава, диафизарных эндопротезов (кроме лучезапястного сустава) при длине ножке эндопротеза, равной 60–100 мм, для нижних конечностей — 110–150 мм.
3. Благоприятный прогноз стабильности эндопротеза при повторном онкологическом эндопротезировании нижних конечностей может быть достигнут при длине проксимальной фиксирующей части эндопротеза и имплантата с одной фиксирующей частью 120–160 мм и длине дистальной фиксирующей части эндопротеза 120–140 мм.
4. Разработанный алгоритм индивидуализированного повторного эндопротезирования позволяет эффективно оптимизировать тактику клинко-рентгенологические обследования, планирования операции, заказа имплантата, выбора технико/технологического подхода, правильной оценки и интерпретации результатов проведённого лечения, что позволяет рекомендовать его широкое применение в клиниках онкоортопедического и травматолого-ортопедического профиля.
5. Эффективность использования алгоритма диагностики и лечения перипротезной инфекции (тип IV) заключающаяся в оптимизации комбинированного подхода к лечению этого типа осложнения, достоверность полученных результатов позволяет рекомендовать его широкое применение в клиниках онкоортопедического и травматолого-ортопедического профиля для лечения инфекционных осложнений у пациентов с онкологическими эндопротезами.
6. Разработанный режим профилактической остеомодифицирующей терапии после первичного и повторного эндопротезирования позволяет значительно сократить частоту нестабильности эндопротеза (тип II) Полученные результаты свидетельствуют об его эффективности и

безопасности, что позволяет рекомендовать его рутинное использование в клинической онкоортопедии.

7. Повторное онкологическое эндопротезирование должно выполняться в специализированных учреждениях, командой хирургов с практическим опытом первичного эндопротезирования не менее 10 лет.
8. Практическое внедрение и более широкое использование ультразвуковой технологии удаления костного цемента в сочетании видеозендоскопической визуализацией качества удаления костного цемента, подбора имплантата в соответствии с индивидуальной биологической совместимостью, инновационными технологиями удаления поломанной ножки эндопротеза; индивидуализированных технологических решений фиксации ножек эндопротеза и замещения обширных остеолитических дефектов кости; замещение дефекта артикуляционным спейсером после удаления инфицированного имплантата, является залогом успеха повторного эндопротезирования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы диссертационных исследований изложены в 25 публикациях, из них 15 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 1 патент. Основные работы:

1. Алиев, М.Д. Эндопротезирование голеностопного сустава при поражении опухолью дистального отдела большеберцовой кости. / М.Д. Алиев, В.А. Соколовский, **А.В. Соколовский**, П.С. Сергеев // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.—2011.—№4.— С. 32-36.

2. Алиев, М.Д. Оценка результатов реконструкции голеностопного сустава мегапротезом при поражении опухолью дистального отдела большеберцовой кости. / М.Д. Алиев, В.А. Соколовский, **А.В. Соколовский**, П.С. Сергеев // Военно-медицинский журнал. – 2011 г. – СССХХХII. – №3. – С.70 – 71.

3. Алиев, М.Д. Опыт эндопротезирования голеностопного сустава при опухолевых поражениях дистального отдела большеберцовой кости. / М.Д. Алиев, В.А. Соколовский, **А.В. Соколовский**, П.С. Сергеев // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.—2011. — т. 22.— №1.— С.77-83.

4. **Соколовский, А.В.** Эндопротезирование лопатки в сравнении с другими видами реконструктивных операций этой области. / А.В. Соколовский, // Саркомы костей и мягких тканей.— 2013.— №1.— С.11-14.

5. Горяев, Р.В. Влияние различных вариантов продленной регионарной анальгезии на частоту тромбоза вен нижних конечностей после эндопротезирования коленного сустава. / Р.В.

Гаряев, О.С. Костяк, В.А. Соколовский, П.С. Сергеев, **А.В. Соколовский** // Вестник анестезиологии и реаниматологии.— 2014.— Т.11.—№1.— С.16-24.

6. Соколовский, В.А. Опыт использования диафизарных эндопротезов при поражении кости первичными и метастатическими опухолями. /В.А. Соколовский, **А.В. Соколовский** // Российский биотерапевтический журнал.— 2015.— 14.— №1.— С.134—135.

7. Гаряев, Р.В. Синдром имплантации костного цемента при эндопротезирование крупных суставов у онкологических больных. // Р.В. Гаряев, **А.В Соколовский**, И.А. Рычков / Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.— 2015.— №1.—С. 8—16.

8. **Соколовский, А.В.** Использование ультразвукового экстрактора костного цемента при удалении поломанной полимерной ножки эндопротеза. // А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, М.Д. Алиев./ Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.— 2016.— №1.— С. 51-55.

9. **Соколовский, А.В.** Клинические результаты использования ультразвукового экстрактора костного цемента в ревизионной онкоортопедии. / А.В. Соколовский В.А. Соколовский, М.Д. Алиев // Вопросы онкологии.— 2016. — Т.62.— №6. — С. 848-855.

10. Гаряев, Р.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности продленной эпидуральной или проводниковой анальгезии после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей у онкологических больных. /Р.В. Гаряев, **А.В. Соколовский** // Вестник анестезиологии и реаниматологии.—2016.— Т.13.— №1.— С.37-46.

11. **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.

12. Бадыров, Р.Н. Отдалённые 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.

13. **Соколовский, А.В.** Отдалённые результаты онкологического эндопротезирования области тазобедренного сустава при поражении первичными и метастатическими опухолями. / А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, М.Д. Алиев. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2019. – № 3. – С. 5– 15.

14. Агаев, Д.К. Пятилетний опыт использования фосфат кальциевых биокomпозитных материалов для реконструкции костных дефектов при атипических хрящевых опухолях. / Д.К. Агаев, **А.В. Соколовский**, И.В. Булычева, А.В Фёдорова, В.А. Соколовский, Р.Н. Бадыров. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2019. — №4. — С. 7–16.

15. **Соколовский, А.В.** Отдаленные результаты индивидуализированного первичного и повторного онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава при поражении доброкачественными и злокачественными опухолями кости. / А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2020. – № 2-3. – С. 5–15.

16. Алиев, М.Д. Способ изготовления индивидуализированного артикуляционного 3D эндопротез-спейсера коленного сустава. / М.Д. Алиев, А.А. Курильчик, А.Л. Стародубцев, В.А. Соколовский, **А.В. Соколовский**, В.В. Карпов // Патент на изобретение. – 14.11.2020. – №2736119.