

ПЕТРИЧЕНКО АННА ВИКТОРОВНА

**ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ**

14.01.12 – онкология

14.01.15 – травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. директора – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Загородний Николай Васильевич) и государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (директор – доктор медицинских наук, профессор Притыко Андрей Георгиевич).

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Иванова Надежда Михайловна
Очкуренко Александр Алексеевич

Официальные оппоненты:

Грушина Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Махсон Анатолий Нахимович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель медицинского директора по онкологии Акционерного общества «Группа компаний «Объединенные медицинские системы».

Шавырин Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением травматологии и ортопедии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита состоится «19» марта 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 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 « ____ » _____ 20__ года

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Наиболее часто саркомы костей диагностируются у трудоспособных лиц молодого возраста, а также у детей в первой декаде жизни и подростков. Заболеваемость социально значимого контингента населения диктует необходимость поиска высокоэффективных многокомпонентных программ лечения и реабилитации. Для лечения детей с костными саркомами применяются все существующие современные методы терапии злокачественных опухолей: лекарственный, лучевой и хирургический с учетом возрастных особенностей организма ребенка и своеобразием злокачественных новообразований детского возраста.

Проведение агрессивного многокомпонентного лечения у детей приводит к развитию последствий, связанных не только с анатомо-физиологическими особенностями растущего организма, но и токсическим действием химиопрепаратов, повреждающим действием ионизирующего излучения на ткани, обширными резекциями и применением имплантатов. К сожалению, до настоящего времени остаются малоизученными осложнения и отдаленные ортопедические последствия противоопухолевого лечения. Проблеме развития поздних ортопедических последствий, уделено недостаточно внимания, представлены лишь единичные публикации в зарубежной литературе по данной теме. Своевременное проведение комплекса реабилитационных мероприятий позволяет проводить коррекцию последствий специального лечения на ранних стадиях, что существенно снижает инвалидизацию детей, повышает их социальную адаптацию и качество жизни. В то же время, исследований о возможности проведения у детей, больных костными саркомами, восстановительного лечения в составе многокомпонентного противоопухолевого лечения не проводилось, влияние его на течение онкологического процесса остается не изученным, место и роль не определенными.

Исходя из вышеизложенного, чрезвычайно актуальным представляется совершенствование алгоритмов своевременной диагностики заболевания, выявления и коррекции ортопедических последствий и осложнений противоопухолевого лечения, что будет способствовать сохранению здоровья наиболее социально значимого контингента населения, улучшению качества лечения и увеличению продолжительности и качества жизни детей, больных костными саркомами.

Цель исследования

Улучшение ортопедических и функциональных результатов противоопухолевого лечения больных, перенесших костные саркомы в детском возрасте.

Задачи исследования

1. Разработать рациональный алгоритм диагностики на основе ретроспективного анализа анкет Московского городского канцер-регистра (утверждена ДЗМ приказом № 289 от 17.05.1995, приложение 1) в период с 1999 по 2013 годы.
2. Оценить эффективность и результаты противоопухолевого лечения, детей – жителей города Москвы, больных костными саркомами.
3. Проанализировать исход и факторы прогноза костных сарком у детей.
4. Изучить осложнения хирургического лечения детей – жителей города Москвы, больных саркомами костей.
5. Изучить ортопедические последствия противоопухолевого лечения детей – жителей города Москвы, больных саркомами костей, и тяжесть их проявления.
6. Изучить влияние комплексной и комбинированной противоопухолевой терапии на развитие ортопедических последствий.
7. Разработать методы профилактики повреждений опорно-двигательной системы, возникших в результате проведения противоопухолевого лечения.
8. Разработать оптимальную для детского возраста шкалу оценки функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, возникших в результате проведения противоопухолевого лечения.
9. Оценить влияние медицинской реабилитации на онкологический результат для оценки возможности проведения медицинской реабилитации у детей на этапах противоопухолевого лечения и в периоде ремиссии.

Методы и методология исследования

Для выполнения работы использовался ретроспективный материал с целью оценки результатов лечения детей, жителей г. Москвы. Для решения поставленных задач в исследование включен текущий и архивный материал 120 пациентов детского возраста, больных костными саркомами, состоявших на учете в ГБУЗ города Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 1999 по 2013 годы, а так же находившихся под наблюдением в онкологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». В работе использовались клинический, рентгенографический, УЗИ, КТ, МРТ, биохимический, цитологический, гистологический и статистический методы исследования. Характеристика методов анализа и статистической обработки материала: эффективность проводимого лечения оценивалась критериям, рекомендуемым ВОЗ для солидных опухолей, а именно: полный эффект (ПЭ): полная регрессия мягкотканного компонента опухоли, отсутствие или исчезновение

отдаленных метастазов, санация костного мозга, R-графическая положительная динамика в виде исчезновения периостальной реакции, уменьшение остеолитических очагов. Частичный эффект (ЧЭ): редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом опухоли. Стабилизация заболевания (СЗ): сокращение менее 50% или прогрессия менее 25% от первоначального объема опухолевого поражения. Прогрессия заболевания (ПЗ): прогрессия более 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастатических очагов. Эффективность терапии, результаты лечения, а также исход заболевания оценивалась по 5-летней безрецидивной выживаемости, выживаемости без метастатического рецидива, выживаемости без локального и регионального (локорегionalного) рецидива, бессобытийной выживаемости, выживаемости без прогрессирования, выживаемости без прогрессирования метастазов, общей выживаемости пациентов на 01.06.2018 года. Последствия болезни оценивались у детей, вышедших в ремиссию, на 01.06.2018 года. Оценка выживаемости проводилась с использованием метода Каплан-Майера, сравнительная оценка групп больных проводилась методом Log rank тест. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS 20.0 для Windows. При сравнении параметрических величин достоверность результатов оценивалась по сравнительному парному Т-тесту, непараметрических – тесту χ^2 - Пирсона с помощью таблиц сопряженности. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

Научная новизна

В представленном исследовании на репрезентативном клиническом материале, представляющем собой обобщение почти двадцатилетнего опыта ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», охватывающего период с 1999 года по настоящее время всесторонне проанализированы результаты диагностики и лечения детей, больных костными саркомами.

Изучены исходы, закономерности и сроки метастазирования при костных саркомах у детей. Изучены непосредственные и отдаленные результаты многокомпонентного, в том числе хирургического лечения костных сарком у детей – жителей города Москвы.

Установлены прогностические факторы, влияющие на непосредственные и отдаленные ортопедические и онкологические результаты лечения костных сарком у детей.

Впервые в РФ изучены и проанализированы ортопедические последствия противоопухолевого лечения и возможность их коррекции.

Разработана шкала оценки функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, возникших в результате проведения агрессивной мультимодальной противоопухолевой терапии и хирургического лечения.

Разработаны методы профилактики ортопедических последствий, возникших в результате проведения агрессивной мультимодальной противоопухолевой терапии и хирургического лечения.

Впервые изучена возможность проведения медицинской реабилитации у детей, больных костными саркомами на всех этапах противоопухолевой терапии, в том числе хирургического лечения и после достижения ремиссии.

Впервые изучено влияние медицинской реабилитации на онкологический результат и качество жизни, детей больных костными саркомами после проведения агрессивной мультимодальной противоопухолевой терапии, в том числе, хирургического лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан алгоритм своевременной диагностики костных сарком у детей, осложнений и последствий противоопухолевой терапии позволяющий минимизировать диагностические ошибки на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, своевременно выявлять и корректировать ортопедические осложнения и последствия.

Разработана и внедрена в клиническую практику стратегия многокомпонентного, в том числе хирургического лечения, позволяющая улучшить непосредственные и отдаленные онкологические и ортопедические результаты у детей, больных локализованными и диссеминированными костными саркомами.

Разработан метод эффективной оценки функционального результата противоопухолевого лечения детей, направленного на выполнение ежедневных двигательных задач и адекватной оценки функционального двигательного дефицита, учитывающий возраст ребенка.

Разработанные методы профилактики, своевременного выявления и коррекции ортопедических осложнений и последствий по мере их формирования, оценка возможности проведения медицинской реабилитации на всех этапах многокомпонентного противоопухолевого лечения и после его окончания, позволяют добиться снижения инвалидизации, повышения социальной адаптации и улучшения качества жизни этой тяжелой группы пациентов, что дает возможность рекомендовать их для практического применения в ведущих специализированных учреждениях РФ онкоортопедического профиля.

Изучение ортопедических последствий противоопухолевой терапии и степени их тяжести позволило рекомендовать длительное диспансерное наблюдение детей и взрослых, перенесших заболевание костными саркомами в детстве, с целью выявления и коррекции нарушений опорно-двигательного аппарата по мере их развития.

Личный вклад

Личный вклад автора состоит в проведении обработки литературных данных отечественных и иностранных источников, разработке дизайна и методологии исследования, последовательности проведения научного исследования. Автором выполнен полный объем ретроспективного изучения архивного материала, проведено клиническое и инструментальное обследование пациентов, а так же непосредственное участие в проведении обследования и противоопухолевого лечения. Автором выполнена статистическая обработка и анализ результатов клинических, лучевых исследований, консервативного и оперативного лечения, ортопедических последствий, формулирование выводов. Самостоятельно подготовлены научные статьи, тезисы и доклады, которые были представлены на российских и международных конференциях. Все результаты, содержащиеся в диссертации, получены автором лично и представляют собой законченное самостоятельное научное исследование. Текст и выводы диссертации сформулированы и написаны автором.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки») и областям исследования п.3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики» и п.7 «Разработка вопросов диагностики, лечения и профилактики в области детской онкологии», и паспорту специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия («медицинские науки») и областям исследования п.3 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы» и п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы и внедрение их в клиническую практику».

Положения, выносимые на защиту

1. Применение современных протоколов лечения костных сарком у детей – жителей города Москвы позволили добиться благоприятных результатов лечения костных сарком у детей с 5-летней общей выживаемостью порядка 70%, даже у детей с IV стадией болезни, однако возникает проблема развития ортопедических осложнений и последствий, вследствие воздействия агрессивной противоопухолевой терапии на растущий организм ребенка.

2. Выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств, в том числе эндопротезирования суставов, относится к приоритетному направлению онкологической ортопедии в настоящее время, но сопряжены со значительными по тяжести и количеству ортопедическими осложнениями и последствиями, что, несомненно, оказывает влияние на качество жизни.

3. Проведение многокомпонентной полихимиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения костных сарком у детей способствуют развитию и прогрессированию ортопедических последствий различной степени тяжести.

4. Необходимо проводить раннюю профилактику и лечение ортопедических осложнений и последствий, параллельно с проводимым противоопухолевым лечением костных сарком у детей, а в период ремиссии основного заболевания уделять развитию ортопедических последствий повышенное внимание.

Внедрение результатов

Большой клинический материал, сопоставимость анализируемых групп больных, идентичная стадия, период проводимого лечения и реабилитации, длительное время наблюдения, тщательный и всесторонний анализ клинических данных с использованием стандартизованной оценки данных, современные методы статистической обработки клинического материала, свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Результаты данной работы по диагностике и лечению ортопедических осложнений и последствий лечения костных сарком у детей внедрены и в настоящее время применяются в отделении детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, онкологического и хирургического №1 отделений ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ», онкологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», травматологического отделения ГБУЗ «НИИ НДХиТ ДЗМ», отделения хирургического №3 (опухоли опорно-двигательного аппарата) отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, детского ортопедического отделения Клиники ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция «Избранные вопросы ортопедии и костной патологии», посвященная 90-летию академика М.В. Волкова, 80-летию академика О.В. Оганесяна (Москва, 6-7 июня 2013 г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Современный опыт реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата» (Обнинск, 27 февраля 2014 г.); V Межрегиональное совещание Национальное общество детских гематологов и онкологов «Достижения и перспективы детской гематологии-онкологии» (Москва, 5-8 июня 2014 г.); X Юбилейный Всероссийский съезд травматологов-ортопедов (Москва, 16-19 сентября 2014 г.); VI съезд детских онкологов с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии» (Москва, 1-3 октября 2015 г.); XIV Московская Ассамблея «Здоровье столицы» (Москва, 19-20 ноября 2015 г.); Московский международный форум по костно-суставной патологии (Москва, 19-21 апреля

2016 г.); XVI конгресс физиотерапевтов и курортологов Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии» (Евпатория, 21-22 апреля 2016 г.); Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт-Петербург, 22-24 сентября 2016 г.); Крымский форум травматологов ортопедов 2016 (Ялта, 19-20 сентября 2016 г.); III Конгресс травматологов и ортопедов Москвы «Травматология и ортопедия столицы. Время перемен» (Москва, 5-8 февраля 2015 г.); Заседание Московского общества рентгенологов и специалистов ультразвуковой диагностики. Секция «Педиатрия» (Москва, 4 марта 2016 г.); XI международная научно-практическая конференция, посвященная 140-летию В.Ф.Войно-Ясенецкого. «Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи детям» (Москва, 17-19 апреля 2017 г.); Евразийский ортопедический форум (Москва, 29-30 июня 2017 г.), 1 съезд травматологов-ортопедов ЦФО (Смоленск, 14-15 сентября 2017 г.); Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт-Петербург, 21-23 сентября 2017 г.); III московский городской Съезд педиатров с международным участием «Трудный диагноз» в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному» (Москва, 4-6 октября 2017 г.); V Всероссийская научно-практическая конференция «Приоровские чтения (опухоли костей). Конференция молодых ученых» (Москва, 7-8 декабря 2017 г.); XI всероссийский съезд травматологов-ортопедов (Санкт-Петербург, 11-13 апреля 2018 г.); Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт-Петербург, 27-29 сентября 2018 г.); VII Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии» (Москва, 25 – 26 октября 2018 г.); I Международная научно-практическая конференция по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению «Наука. Образование. Медицина. Производство. Долголетие» (Ялта, 17-19 ноября 2018 г.); XVII Ассамблея «Здоровье Москвы 2018» (Москва, 05 – 06 декабря 2018 г.); X конгресс национального общества детских гематологов и онкологов «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» (Сочи, 25-27 апреля 2019 г.), Научно-практическая конференция «Пироговские курсы 2019» (Севастополь, 13-14 июня 2019 г.); Евразийский ортопедический форум (Москва, 28-29 июня 2019 г.), 19th European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine and 29th Annual Congress of the French Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Марсель, Франция, 26-31 мая 2014 г.); 16th PanCare Meeting (Вена. Австрия, 23-25 сентября 2015 г.); 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 2017 г.); BIT's 5th Annual World Congress of Orthopaedics - 2018 (Милан, Италия, 25-28 июля 2018 г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 02 октября 2019 года на совместном заседании проблемной комиссии №1 «Ортопедия, проблемы позвоночника, диспластические процессы и опухоли костей, лучевая диагностика, морфология диспластических и опухолевых заболеваний скелета, имплантаты и внешние конструкции, реабилитация больных при заболеваниях органов движения и опоры» ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 152 научные работы, в том числе 16 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 255 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования и 5 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, применяемых в тексте, и списка цитируемой литературы. Материал содержит 157 таблиц и 27 рисунков. Список литературы представлен 320 источниками (52 — отечественными; 258 — зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Характеристика детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами

В исследование включено 120 детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами, находившихся под наблюдением и получавших лечение в онкологических учреждениях г. Москвы в период с 1999 года по 2013 год, состоявших на учете в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы», зарегистрированные в Московском городском Канцер-регистре, с последующим пятилетним наблюдением за выживаемостью.

Общая характеристика детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами

Наиболее часто была диагностирована саркома Юинга – 64 (53,3%) случая, остеосаркома диагностирована у 50 (41,7%) пациентов, другие злокачественные опухоли встречались крайне редко, были диагностированы у 6 (5%) детей: хондросаркома бедренных костей – у 2 (1,7%) детей, недифференцированная высокозлокачественная плеоморфная саркома кости – у 2 (1,7%),

злокачественная хордома C2-C5 – у 1 (0,8%) и злокачественная адамантинома – у 1 (0,8%) ребенка. Мальчиков было 62 (51,7%), девочек – 58 (48,3%), соотношение по полу мужской:женский = 1,06:1. Возраст детей был от 1 месяца до 17 лет, средний возраст составил $10,89 \pm 0,38$ (SD=4,16) лет.

Чаще всего опухолью поражались длинные трубчатые кости – в 71 (59,2%) случаях, позвонки, включая крестец и копчик, были поражены у 13 (10,8%) пациентов, плоские кости – у 13 (10,8%) детей, прочие кости – 15 (12,5%). Внеклеточная локализация костных сарком была у 8 (6,7%) детей: у 7 детей морфологически диагностирована саркома Юинга/ПНЭО и 1 ребенок был с экстраоссальной остеосаркомой передней грудной стенки (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение по костям в зависимости от морфологической формы опухоли

Кости скелета	СЮ		ОС		Прочие	
	п	%	п	%	п	%
ДТК	23	35,9	44	88,0	4	66,7
Позвонки	11	17,2	1	2,0	1	16,7
Плоские	10	15,6	2	4,0	1	16,7
Прочие кости	13	20,3	2	4,0	-	-
Внеклеточные	7	10,9	1	2,0	-	-
Итого	64	100,0	50	100,0	6	100,0

Поражение костей было у 112 детей, наиболее часто встречались IIВ и IVВ стадия: 45 (40,2%) и 24 (21,4%) случаев соответственно. Протяженность поражения по кости до 8 см. было у 36 (32,1%) детей, более 8 – у 76 (67,9%). Для поражения костей средний V (см³) = $192,31 \pm 34,86$ (от 0 до 1834,6 см³; SD=311,85), мягкотканый компонент не определялся у 17 пациентов (15,2%), объем опухоли менее 100 см³ был у 33 (29,5%), более 100 см³ – у 62 (55,4%). Патологический перелом наблюдался у 9 (7,5%) детей: у 8 – с поражением ДТК (11,3% от ДТК) и 1 ребенка – с поражением СЮ левой подвздошной кости (7,7% от плоских костей). При СЮ и ОС патологический перелом встречался в 4 (6,3%) и 5 (10%) случаях соответственно. При локализованном процессе патологический перелом наблюдался у 7 (8,5%) детей, при диссеминированном – у 2 (5,3%) пациентов. Экстраоссальная локализация костных сарком была у 8 детей: у 7 детей СЮ (ПНЭО) – III стадия – у 6 и IV – у 1, ещё у 1 ребенка – III стадия экстраоссальной остеосаркомы (G3). При экстраоссальной локализации костных сарком средний V (см³) = $429,36 \pm 324,95$ (от 1,9 до 1697,3 см³; SD=726,623), объем опухоли был менее 100 см³ – у 6 (75,0%), более 100 см³ – у 2 (25, %). Объем опухоли менее 100 см³ при локализованном и диссеминированном процессе были в 53,6% и 31,6% случаев соответственно. Объем опухоли свыше 100 см³ ассоциировался с диссеминацией процесса (p=0,024) при анализе всей группы пациентов и в группе больных саркомой Юинга (p=0,007). Небольшой объем

опухоли в 31,6% случаев при диссеминированном процессе объясняется высокой агрессивностью костных сарком у детей. Пациенты дошкольного, младшего школьного возраста и подростки существенно различаются по анатомическим критериям, поэтому была произведена оценка объема опухоли в зависимости от распространенности процесса и возраста. Объем опухоли свыше 100 см³ ассоциировался с диссеминацией процесса ($p=0,041$) в группе пациентов младшего возраста, но не в группе больных старшего возраста ($p=0,222$).

По распространенности процесса, 82 (68,3%) ребенка были с локализованными костными саркомами, 38 (31,7%) – с диссеминированными (Таблица 2).

Таблица 2 – Распространенность патологического процесса

Стадия	СЮ		ОС		Прочие	
	п	%	п	%	п	%
локализованная	46	71,9	34	68,0	2	33,3
диссеминированная	18	28,1	16	32,0	4	66,7
Итого	64	100,0	50	100,0	6	100,0

Среди 38 пациентов с диссеминированным процессом, комбинированные метастазы определялись у 13 (35,3%) детей, поражение 1 системы наблюдалось у 25 (65,7%) больных. Единичные метастазы определялись у 12 (10%) всех обследованных больных, множественные – у 26 (21,7%). Ретроспективный анализ костных сарком показал, что диссеминация процесса на этапе первичной диагностики у детей, жителей города Москвы выявляется несколько чаще, чем в других странах, а именно в 31,7% случаев, тогда как, например, в США, инициальные метастазы диагностируются в 20 - 25% случаев.

Из 120 детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами, 14 (11,7%) детей по различным причинам не получили противоопухолевое лечение, либо лечение было неадекватным. Отказались от лечения на различных его этапах родители 10 пациентов, у 4 пациентов лечение было принципиально неадекватным

Диагностика костных сарком у детей – жителей г. Москвы

Начало диагностической цепочки – первичный прием в поликлинике. Онкологическая настороженность ортопедов, педиатров, детских хирургов – важная составляющая своевременной диагностики. К сожалению, позднее обращение к онкологу было у 11 пациентов: у 7 (5,8%) детей был скрыто протекающий процесс, родители 4 (3,3%) детей поздно обратились за помощью. Не полностью обследованы при первичном обращении были 8 (6,7%) детей: 5 были с поражением ДТК, 2 – плоскими костями таза и лопатки, 1 ребенок был с поражением ребра. В результате неполного обследования в поликлинике 4 детей были отправлены под динамическое наблюдение, 3 детям были установлены диагнозы: «растяжение» – 2, «ушиб» – 1, у 1 ребенка была заподозрена опухоль. Ошибки диагностики были у 46 (38,3%)

пациентов. Ошибки клинической диагностики были у 9 (39,1%) с поражением ДТК, 3 (13,0%) – позвонков, 2 (8,7%) – плоских костей таза, 4 (17,4%) – поражением прочих костей и 5 (21,7%) – с экстраоссальной локализацией, в основном это были дети, которым позже был установлен диагноз саркомы Юинга – 15 (65,2%), 8 (34,8%) детям – остеосаркомы. Воспалительный процесс был диагностирован наиболее часто – в 10 (43,5%) случаях, заболевания внутренних органов, нервной системы и травма – по 3 (13,0%) случая, остеохондропатия – в 2 (8,7%) случаях, дегенеративно-дистрофический процесс и доброкачественная опухоль – по 1 (4,3%) случаю (Таблица 3).

Таблица 3 – Причины несвоевременной диагностики и лечения у детей с костными саркомами

Причина	n	%
Неполное обследование	8	6,7
Несвоевременное обращение	4	3,3
Скрытое течение	7	5,8
Ошибки клинической диагностики	23	19,2
Ошибки лучевой диагностики	19	15,8
Ошибки морфологической диагностики	4	3,3
Своевременная диагностика	55	45,8
Итого	120	100,0

Ошибки диагностики неизбежно привели к ошибочному лечению детей, больных саркомами костей. Мероприятия, провоцирующие опухолевый рост, были применены к 17 (34%) детям, из 50 детей с неверным диагнозом: ФТЛ, ЛФК, компрессы с димексидом получили 9 (18%) пациентов, хирургическое лечение было выполнено 7 (14,0%) детям, 1 (2%) ребенку при патологическом переломе, была выполнена репозиция отломков правой плечевой кости с наложением иммобилизирующей гипсовой повязки. Под наблюдением были оставлены 21 (42%) ребенок, 12 (24%) детей получили неэффективное лечение антибактериальными и противовоспалительными препаратами. В группе детей, n = 55 (100%), где лечение было начато своевременно, число диссеминированных больных было 11 (18,6%), тогда как в группе, n=46 (100%), где были допущены ошибки диагностики, число пациентов с инициальными отдаленными метастазами составило 21 (38,9%), различия были статистически значимы, $p=0,017$ (χ^2 – Pearson).

Для минимизации количества ошибок диагностики, следует придерживаться установленного алгоритма на всех этапах диагностического и лечебного процесса, а также активного наблюдения после констатации ремиссии (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Диагностический алгоритм при костных саркомах

Противоопухолевое лечение костных сарком у детей – жителей г. Москвы

В настоящем исследовании специальное противоопухолевое лечение было проведено 106 (88,3%) детям из 120 (100%) пациентов. Лечение проводилось по программам и протоколам, соответствующим международным стандартам, в том числе в группе больных саркомой Юинга получили противоопухолевое лечение 62 (96,9%) пациента из 64 (100%), в группе больных остеосаркомой 39 (78,0%) детей из 50 (100%), а также 5 детям из 6, больным редкими костными саркомами.

В представленном исследовании ПХТ была проведена 105 (99,1%) детям, в том числе 61 ребенку, больному СЮ, 39 детям, больным ОС и 5 детям с редкими опухолями, 1 ребенок 1 месяца жизни погиб после открытой биопсии СЮ L1-S2 позвонков. Схемы и режимы ПХТ при костных саркомах различаются.

Режимы ПХТ при СЮ: ПХТ, состоящую из неадьювантной химиотерапии альтернирующими курсами VAC и IE и адьювантной химиотерапию аналогичной неадьювантной, но со снижением доз на 30% получили 44 (72,1%) из 61 детей, больных СЮ. ПХТ, состоящую из шести курсов по схеме VIDE на этапе индукции (EURO-E.W.I.N.G. 99), получили 5 (8,2%) детей, из них у 3 детей на адьювантном этапе была проведена ВХТ после курса по схеме VAI. ВХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на адьювантном этапе была проведена 12 (19,6%) детям.

Режимы ПХТ при ОС: с 1999 по 2003 год ПХТ без высоких доз метотрексата получили 12 (30,7%) пациентов. С 2003 года 27 (69,2%) пациентам проводилась ПХТ (МАPIE) с высокими дозами метотрексата, в связи с доказанной высокой эффективностью метотрексата в составе многокомпонентных программ.

Лечебный патоморфоз был определен у 71 (67,0%) из 106 детей, получивших противоопухолевую терапию, перенесли операцию на первом этапе 13 (12,3%) детей, не были оперированы 19 (17,9%) детей, у 3 (2,8%) детей лечебный патоморфоз не был определен. Лечебный патоморфоз для детей, больных СЮ и ОС, оперированных после проведения неадьювантной ПХТ (Таблица 4).

Таблица 4 – Лечебный патоморфоз

Патоморфоз	СЮ, VAC и IE		ОС, МАPIE	
	n	%	n	%
I	5	14,3	2	8,0
II	3	8,6	10	40,0
III	15	42,9	11	44,0
IV	12	34,3	2	8,0
Итого	35	100,0	25	100,0

Эффективность других схем трудно оценить, вследствие недостаточного количества случаев: патоморфоз I степени был отмечен у 1 ребенка, получившего VIDE, патоморфоз III степени был отмечен у 2 детей, получивших внутриаартериальное введение химиопрепаратов, среди 4 детей получивших АРПЕ, патоморфоз I степени был у 1 ребенка, III степени – 1 ребенка, IV степени – 2 детей.

Режимы ПХТ при редких костных саркомах: специальное противоопухолевое лечение было проведено 5 (83,3%) детям, больным редкими костными саркомами. При мезенхимальной ХС, ХС II степени злокачественности с низкой степенью плоидности и злокачественная адамантиноме проводилась ПХТ. При локализованной ХС II степени злокачественности и рецидиве злокачественной адамантиномы с единичными метастазами в мягкие ткани, ПХТ проводилась так же, как при ОС, но без включения метотрексата – альтернирующими курсами, препаратами доксорубицин, цисплатин, ифосфамид, этопозид, при диссеминированной мезенхимальной ХС, учитывая крайне агрессивную природу опухоли, с применением высоких доз метотрексата. ХС у детей встречается крайне редко, что затрудняет поиск эффективных режимов ПХТ. Ребенку, больному недифференцированной высокозлокачественной плеоморфной саркомой правой бедренной кости терапия проводилась аналогично саркоме Юинга и показала высокую эффективность. Пациенту, больному злокачественная хордомой С2-С5, метастазами в мягкие ткани была проведена таргетная терапия, поскольку данная опухоль не чувствительна к другим видам ПХТ.

На первом этапе противоопухолевого лечения выполнялись трепанбиопсии – 58 (54,7%) и открытые биопсии – 35 (33,0%) с диагностической целью. Так же на первом этапе были оперированы 13 (12,3%) детей, из них 10 (9,4%) в объеме удаления опухоли, 3 (2,8%) – в объеме ампутации нижних конечностей.

Ввиду невозможности выполнения органосохраняющего лечения, были выполнены органосохраняющие операции 7 детям, больным остеосаркомой, что составило 8,1% от всех 86 оперированных детей.

Органосохраняющее лечение было выполнено 79 пациентам, что составило 91,9% от всех 86 детей, перенесших хирургическое лечение. В настоящее исследование вошло 44 пациента перенесших эндопротезирование крупных суставов конечностей, что составило 51,2% от 86 (100%) оперированных больных. Эндопротез коленного сустава был установлен 26 (59,0%) детям, плечевого сустава – 6 (13,6%), тазобедренного сустава – 4 (9,0%), тотальный двухсуставной эндопротез бедренной кости – 4 (9,0%), тотальный двухсуставной эндопротез плечевой кости – 2 (4,5%), тотальный двухсуставной большеберцовой кости – 1 (2,2%) и эндопротез диафиза большеберцовой кости – 1 (2,2%). Чаще всего устанавливались модульные и стандартные эндопротезы – 13 (29,5%) и 16 (36,4%) случаев, растущие эндопротезы

устанавливались в 15 (34,1%) случаях, в основном, с неинвазивным механизмом distraction – 11 (25,0%), растущий эндопротез с механическим механизмом distraction путем поворота ключа был установлен 4 (9,0%) детям.

Прочие оперативные вмешательства были выполнены 35 пациентам, что составило 40,7% от 86 (100%) оперированных больных. Наибольшее количество вмешательств было выполнено по поводу сарком, локализовавшихся в области туловища, включая позвоночный столб – 19 (54,3%). Ход прочих операций был стандартным. Иммобилизация конечности в ортезе выполнялась всем пациентам, перенесшим операции на конечностях и эндопротезирование. Предпочтение отдавалось длинным ортезам с регулируемыми шарнирами. Иммобилизация в корсете выполнялась пациентам, перенесшим операции в области позвоночного столба.

Выбор программы контроля метастатических очагов у детей и подростков с диссеминированными костными саркомами относится к наиболее трудно решаемым задачам.

В настоящее исследование вошли 33 (31,1%) ребенка с диссеминированным процессом, получившие противоопухолевую терапию, из них хирургическое лечение в объеме локального контроля первичного очага было выполнено 25 (75,8%) детям: 13 (39,4%) перенесли эндопротезирование, 2 (6,1%) – выполнены ампутации, прочие вмешательства выполнены 10 (30,3%) детям. По локализации метастатического процесса преобладали метастазы в легкие – 8 (40,0%) случаев, мягкие ткани – 3 (15,0%), кости и лимфоузлы – по 2 (10,0%) и 5 (25,0%) пациентов были с комбинированными метастазами. Единичные и множественные метастазы были выявлены одинаково часто – по 10 (50,0%), преобладали пациенты с одной областью распространения метастатического процесса – 18 (90%), у 2 (10%) больных было поражено 2 области. Метастатическое поражение легких характерно для сарком костей любых локализаций, поэтому наиболее часто выполнялись операции на легких: торакотомия, атипичная резекция легкого – 6 (30,0%); двусторонняя торакотомия, удаление МТС – 1 (5,0%); торакоскопическая резекция легкого – 1 (5,0%); резекция грудной стенки – 1 (5,0%); резекция плевры – 2 (10,0%); резекция плевры и грудной стенки – 2 (10,0%); иссечение мягких тканей с МТС – 3 (15,0%); удаление имплантационного метастаза – 1 (5,0%); лимфодиссекция – 2 (10,0%); удаление метастаза теменной доли головного мозга – 1 (5,0%). Симультанные операции были выполнены 6 (30,0%) детям, вторым этапом – 13 (65,0%) и один ребенок был оперирован только по поводу метастаза саркомы Юинга в икроножную мышцу, на первичный очаг в подвздошной кости была проведена лучевая терапия.

Лучевое лечение применяли для лечения саркомы Юинга. Лучевая терапия была проведена 49 (46,2%) пациентам. До 2003 года применялась дистанционная гамма-терапия (ДГТ), проведена 16 (32,6%) пациентам, после 2003 – облучение на электронном ускорителе

(ЭУ) – 31 (63,2%) и протонное облучение проведено 2 (4,1%) детям. Чаще всего ЛТ проводилась на область ДТК – 15 (30,6%) и позвонков – 10 (20,4%), на область плоских костей – 8 (16,4%), при внескелетной локализации – 6 (12,2%), прочие кости – 10 (20,4%). Неоперабельные локализации составили 17 (34,7%) случаев. Крупнопольное облучение легких (КОЛ) было проведено 7 (14,2%) пациентам. Локальный контроль опухоли в объеме проведения ЛТ на первичный очаг был проведен 9 (18,4%) пациентам в СОД = 36 Гр на область ДТК, 45,6-53,0 Гр на позвонки и 39,0-55 Гр на плоские кости. Оперативное вмешательство и ЛТ на первичный очаг в СОД = 30 -54,0 Гр на область ДТК, 39,0 - 45,0 Гр на область позвонков, 45,6 Гр на прочие кости и 45,0 Гр на внескелетную локализацию СЮ перенесли 27 (55,1%) детей. Только ЛТ на первичный очаг в СОД=57,2 Гр на позвонки и 45,6-55,2 Гр на плоские кости и метастазы в СОД=40,0 на позвонки и КОЛ = 12 Гр проведена 6 (12,2%) пациентам. Оперативное лечение и ЛТ на первичный очаг в СОД = 45,6 - 50 Гр на позвонки и прочие кости и хирургическое удаление метастазов и ЛТ в СОД = 45,6 - 55,0 Гр на позвонки и прочие кости были проведены 3 (6,1%) детям. Операция на первичном очаге и операция и ЛТ в СОД = 39 Гр на метастатическом очаге выполнена 2 (4,1%) детям. Хирургическое лечение внескелетной локализации СЮ бедра и ЛТ на первичный очаг в СОД = 39,0 Гр и КОЛ в СОД=12 Гр проведено 1 ребенку. ЛТ на область подвздошной кости в СОД=45,6Гр и оперативное удаление метастаза в мягкие ткани голени выполнено 1 ребенку.

Локальный контроль опухоли в объеме хирургической санации был проведен 54 (50,9%) пациентам, в объеме ЛТ – 16 (15,1%) пациентам, хирургической санации и ЛТ – 32 (30, 2%) пациентам, 4 (3,8%) детей не достигли этапа хирургической и/или лучевой санации.

Исход костных сарком и особенности метастазирования

Исход болезни у 120 детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами, зависел от наличия противоопухолевого лечения. Все 14 пациентов, не получившие противоопухолевое лечение, либо получившие неадекватное лечение, погибли, в сроки от 2 до 70 месяцев с момента установления диагноза, средняя продолжительность жизни составила $17,42 \pm 4,67$ месяца ($SD=17,47$), медиана составила 11,05 мес.

Исход болезни у 106 детей, получивших противоопухолевое лечение, при пятилетнем наблюдении, был следующим (Таблица 5).

Удалось достичь ремиссии у 90 детей – 84,9%, 16 (15,1%) детей в ремиссию не вышли – у 11 (10,4%) развилось прогрессирование.

Изучение закономерностей метастазирования позволили прогнозировать рецидив болезни. Успех в лечении детей, страдающих костными саркомами, был связан, прежде всего, с применением адекватного мультимодального лечения. Показатели, отражающие успех в лечении – продолжительность ремиссии и частота метастазирования.

Таблица 5 – Исход болезни у детей, получивших противоопухолевое лечение

ИСХОД	N	%
жив без болезни	59	55,7
рецидив, жив	3	2,8
рецидив болезни, умер	26	24,5
умер на ВХТ	2	1,9
умер на индукции	1	0,9
умер на консолидации	1	0,9
умер после операции	1	0,9
вторая/вторичная опухоль	1	0,9
прогрессирование	11	10,4
смерть от других причин	1	0,9
Итого	106	100,0

Метастатический рецидив/прогрессирование метастазов при пятилетнем наблюдении констатированы у 35 (100%) детей, перенесших удаление первичной опухоли, что составило 32,1% из 106 перенесших противоопухолевую терапию, из них у 29 (82,9%) был констатирован метастатический рецидив болезни, у 6 (17,1%) детей – прогрессирование болезни, метастазирование после удаления первичного очага. В группе детей с локализованным процессом метастатический рецидив/прогрессирование метастазов констатированы у 18 (100,0%). В группе детей с диссеминированным процессом метастатический рецидив/прогрессирование метастазов констатированы у 17 (100,0%) детей. Метастатический рецидив так же констатирован у 2 (7,1%) детей с редкими саркомами. Комбинированные метастазы были в 19 (54,2%) случаев. Наиболее часто метастазирование происходит в легкие – 22 (62,8%) и кости – 16 (45,7%) случаев. Наиболее часто при первичном поражении ДТК метастазирование происходит в легкие – 18 (81,8%) случаев, при первичном поражении прочих костей – в кости 7 (58,3%). Наиболее часто при саркоме Юинга метастазирование происходит в кости – 13 (68,4%) случаев, при остеосаркоме – в легкие 11 (78,5%). В 3 (23,1%) случаев из 13 (100%) метастатический рецидив развился в областях инициального метастазирования, в 10 (76,9%) метастазирование затронуло другие области, помимо инициальных. В 2 (50,0%) случаях из 4 (100%) прогрессирование метастатического процесса развилось в области инициального метастазирования, в 1 (25,0%) случае произошло метастазирование в другие области и в 1 (25,0%) метастазирование затронуло другие области, помимо инициальных. Достоверно значимой разницы локализации метастазирования от пола ($p=0,745$) и возраста ($p=0,296$) и локализации первичной опухоли ($p=0,060$) не было. Статистически значимая разница локализации метастазирования была выявлена только от морфологической формы опухоли ($p=0,043$): при ОС чаще поражались легкие, при СЮ - кости. Большинство пациентов –

25 (71,4%) метастазировали в срок до 24 месяцев. Достоверно значимой разницы сроков метастазирования от возраста ($p=0,581$), локализации ($p=0,915$), стадии ($p=0,302$) и морфологической формы опухоли ($p=0,721$) выявлено не было. Медиана метастатического рецидива соответствовала срокам 14 - 26 месяцев, при диссеминированном процессе метастатический рецидив возникал раньше на 7 месяцев, чем при локализованном.

Результаты лечения детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами

Ортопедический результат эндопротезирования традиционно оценивался по общепринятой в мире шкале MSTS (Muscular-Skeletal Society Tumor Score). Оценка проводилась после окончания противоопухолевого лечения (Таблица 6).

Таблица 6 - Клинический результат эндопротезирования

Резецированный сустав	n	min	max	Среднее	Стд. ошибка	Стд. отклонение
тазобедренный сустав	4	54,2	57,1	55,67	0,82	1,64
коленный сустав, с резекцией дистального отдела бедренной кости	19	25,7	100,0	80,27	4,57	19,41
коленный сустав, с резекцией проксимальных отделов берцовых костей и пластикой перемещенной медиальной ножкой икроножной мышцы	7	34,3	88,5	64,47	6,92	18,32
тотально бедренная кость	4	31,4	77,1	59,97	10,93	21,87
плечевой сустав	6	42,8	82,8	65,66	9,39	20,997
тотально плечевая кость	2	42,8	51,4	47,10	4,30	6,08
тотально большеберцовая кость	1	34,3	34,3	34,30	-	-
диафиз большеберцовой кости	1	42,8	42,8	42,80	-	-

При эндопротезировании тотальным двухсуставным эндопротезом ортопедический результат хуже, чем при односуставном эндопротезировании, самый низкий результат был при тотальном эндопротезировании большеберцовой кости – 34,3% по шкале MSTS. При односуставном эндопротезировании самый худший результат был получен при эндопротезировании тазобедренного сустава – 55,67%. Минимальное время наблюдения после операции эндопротезирования до достижения пациентом возраста 18 лет, либо смерти, составило 2 мес., максимальное время – 91 мес., среднее – $36,40 \pm 3,09$ (SD =20,54). Поскольку достоверных данных о судьбе эндопротеза после выбытия пациента по достижению 18-летнего возраста нет, оценивалась общая 3-летняя выживаемость эндопротеза от даты эндопротезирования до даты реэндопротезирования, либо достижения возраста 18 лет или

смерти. Также оценивалась 3-летняя бессобытийная выживаемость эндопротеза от даты эндопротезирования до даты реэндопротезирования или другого события, не повлекшее эндопротезирование (вывих, поверхностное инфицирование), либо достижения возраста 18 лет или смерти (Таблица 7).

Таблица 7 – Выживаемость эндопротеза

Выживаемость	3-летняя выживаемость
Общая, n=44	85,6 ± 6,1%
Общая, нерастущий, n=29	94,7 ± 5,1%
Общая, растущий, n=15	68,9 ± 13,3%
Бессобытийная, n=44	70,9±8,1 %
Бессобытийная, нерастущий, n=29	76,8±9,5 %
Бессобытийная, растущий, n=15	60,2±14,8 %

Общая выживаемость нерастущего эндопротеза была достоверно выше, $p=0,003$ (рисунок 6); статистически значимых различий в бессобытийной выживаемости при сравнении удлиняющихся и не удлиняющихся эндопротезов получено не было, $p = 0,219$ (Рисунок 2).

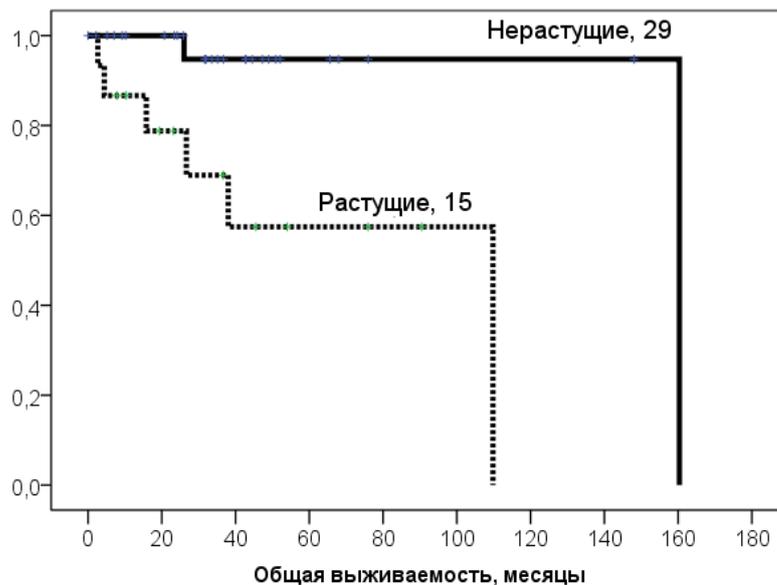


Рисунок 2 – Общая выживаемость эндопротезов

Ортопедический результат у пациентов, с локализацией опухоли в области суставов (13; 37,1%), но перенесшие другие виды операций (не эндопротезирование), так же оценивался по шкале MSTS (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинический результат хирургического лечения

Сустав, область	n	min	max	Среднее	Стд. ошибка	Стд. отклонение
Тазобедренный сустав	1	40,0	40,0	40,0	-	-
Коленный сустав	1	88,5	88,5	88,5	-	-
Голенистоопный сустав	9	28,5	82,8	56,0	5,81	17,43
Плечевой сустав	1	94,2	94,2	94,2	-	-
Лучезапястный сустав	1	51,4	51,4	51,4	-	-

Самый низкий результат был при локализации опухоли в области тазобедренного сустава – 40,0%.

Помимо ортопедического результата у больных костными саркомами оценивался онкологический результат – выживаемость и продолжительность хирургической ремиссии после санации организма от опухолевого процесса, что следует считать одним из наиболее важных факторов эффективности проведенного лечения.

С целью определения качества этапов локального контроля и последующего этапа - противорецидивной адьювантной терапии была выполнена оценка следующих видов выживаемости в зависимости от наличия и вида этапа локального контроля: безрецидивная выживаемость, выживаемость без метастатического рецидива заболевания, выживаемость без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, время до наступления локорегионального прогрессирования (Time to locoregional progression) (Таблица 9).

Таблица 9 – Выживаемость детей, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг

Выживаемость	Оперированные, n=86	Нет операции, n=20
5-летняя RFS	62,0 ± 5,3 %	61,4±11,6%
Log- rank:	p =0,408; $\chi^2=0,686$	
5-летняя DMFS	60,4 ± 5,0 %	50,0±11,2%
Log- rank:	p =0,129; $\chi^2=2,302$	
5-летняя LRRFS	62,5±4,6%	45,0 ±11,1 %
Log- rank:	p =0,097; $\chi^2=2,757$	

При оценке безрецидивной выживаемости не было получено статистически значимой разницы между оперированными и не оперированными пациентами, в связи с влиянием ЛТ у больных СЮ. Размер опухолевого очага у оперированных больных может быть рассмотрен, как прогностический фактор (Таблица 10 и 11).

Таблица 10 – Выживаемость оперированных детей, в зависимости от объема опухоли

Выживаемость	Менее 100 см ³ , n=46	Более 100 см ³ , n=40
5-летняя RFS	72,9 ± 6,0 %	50,0 ± 7,9 %
Log- rank:	p =0,038; $\chi^2=4,304$	
5-летняя DMFS	69,5 ± 6,3 %	50,0 ± 7,9 %
Log- rank:	p =0,149; $\chi^2=2,081$	
5-летняя LRRFS	69,5 ± 6,1 %	54,6 ± 7,7 %
Log- rank:	p =0,278; $\chi^2=1,174$	

При оценке влияния объема первичного очага на безрецидивную выживаемость была получена статистически значимая разница, с одинаковым влиянием на развитие метастатического и локорегионального рецидива (Рисунок 3).

Таблица 11 – Выживаемость оперированных детей, в зависимости от объема опухолевого очага и локализации

Выживаемость	ДТК		Прочие кости	
	Менее 100 см ³ , n=30	Более 100 см ³ , n=29	Менее 100 см ³ , n=11	Более 100 см ³ , n=9
5-летняя RFS	76,5 ± 7,8 %	48,3 ± 9,3 %	60,0 ± 15,5%	55,6 ± 15,7 %
Log-rank:	p = 0,025; $\chi^2=5,032$		p = 0,739; $\chi^2=0,111$	
5-летняя DMFS	76,5 ± 7,8 %	48,3 ± 9,3 %	54,5 ± 15,0%	55,6 ± 16,6 %
Log-rank:	p = 0,045; $\chi^2=4,014$		p = 0,839; $\chi^2=0,041$	
5-летняя LRRFS	76,5 ± 7,8%	54,8 ± 9,3 %	54,5 ± 15,0%	55,6 ± 16,6 %
Log-rank:	p = 0,096; $\chi^2=2,776$		p = 0,732; $\chi^2=0,118$	

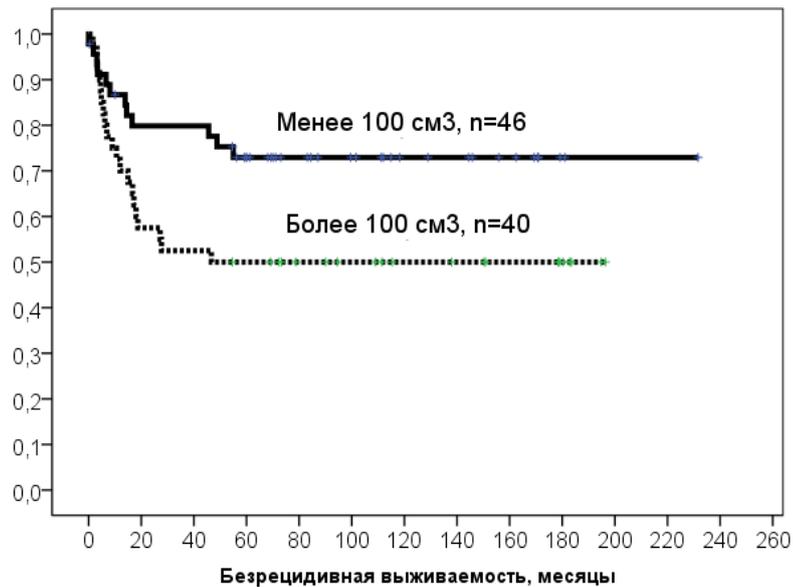


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость оперированных детей в зависимости от объема опухоли

При оценке влияния объема первичного очага на безрецидивную выживаемость и выживаемость без метастатического рецидива при локализации опухоли в ДТК была получена статистически значимая разница.

При оценке влияния объема операции, а именно, органосохраняющего лечения в объеме эндопротезирования по сравнению с другими видами оперативных вмешательств, в том числе органосохраняющих, на продолжительность хирургической ремиссии статистически значимой разницы получено не было (Таблица 12).

Таблица 12 – Выживаемость детей, в зависимости от вида оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге

Выживаемость	Эндопротезирование, n=44	Прочие операции, n=42
5-летняя RFS	63,6 ± 7,3 %	60,4 ± 7,7 %
Log- rank:	p =0,656; $\chi^2=0,198$	
5-летняя DMFS	63,6 ± 7,3 %	57,1 ± 7,6 %
Log- rank:	p =0,265; $\chi^2=1,241$	
5-летняя LRRFS	67,8 ± 7,1%	57,1 ± 7,6 %
Log- rank:	p =0,121; $\chi^2=2,407$	

Для обобщенной оценки эффективности локального контроля опухоли, включающего операцию и ЛТ, выполнен анализ выживаемости детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания для всей группы пациентов, в т.ч. с локализованным и диссеминированным процессом (Таблица 13): 5-летняя LRRFS для 102 пациентов, больных костными саркомами, перенесших этап локального контроля, составила 61,5±4,8%.

Таблица 13 – Выживаемость детей, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от распространенности процесса

Выживаемость	Локализованные, n=70	Диссеминированные, n=32
5-летняя LRRFS	69,8±5,5 %	43,2±8,8 %
Log- rank:	p=0, 003; $\chi^2=8,864$	

При сравнении выживаемости, была получена статистически значимая разница, выживаемость детей с диссеминированным процессом была достоверно ниже.

Была проанализирована выживаемость детей, прошедших этап локального контроля опухоли, в зависимости от распространенности метастатического процесса (Таблица 14).

Таблица 14 – Выживаемость детей, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от распространенности метастатического процесса

Выживаемость	Единичные mts, n=11	Множественные mts, n=21
5-летняя LRRFS	81,8±11,6%	21,8±10,4 %
Log- rank:	p =0,010; $\chi^2=6,617$	

При сравнении выживаемости, была получена статистически значимая разница, выживаемость детей с множественными метастазами была достоверно ниже.

При сравнении выживаемости детей с единичными метастазами (n = 11) и детей с локализованным процессом (n = 70), прошедших этап локального контроля опухоли, статистически значимая разница не была получена (Таблица 15).

Таблица 15 – Выживаемость детей, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от распространенности процесса

Выживаемость	Единичные mts, n=11	Локализованные, n=70
5-летняя LRRFS	81,8±11,6%	69,8±5,5 %
Log-rank:	p =0,773; $\chi^2=0,083$	

Для оценки этапа локального контроля опухоли, была выполнена оценка времени до наступления локорегионального прогрессирования/рецидива. Локорегиональное прогрессирование/рецидив развилось у 9 (8,5%) детей, получивших специальное противоопухолевое лечение, прошедших этап локального контроля опухоли. Средняя продолжительность времени до наступления локорегионального прогрессирования составила 18,97±7,16 месяцев (0-59; SD=21,47), медиана составила 6,68 мес.

С целью оценки эффективности всех этапов терапии, системного противоопухолевого действия – хирургического, лекарственного и лучевого была выполнена оценка следующих видов выживаемости: бессобытийная выживаемость (Disease-specific survival), выживаемость без прогрессии заболевания (Progression-free survival), выживаемость без метастатического рецидива заболевания (Distant metastases-free survival), выживаемость без прогрессирования метастазов заболевания (metastatic progression-free survival), безрецидивная выживаемость (relapse-free survival), общая выживаемость (overall survival).

Оценка выживаемости проводилась в группе пациентов, получивших специальное противоопухолевое лечение, n=106, включающей все морфологические формы, а так же для больных саркомой Юинга, n=62 и больных остеосаркомой, n=39 (Таблица 16). Поскольку стадия болезни оказывает существенное влияние на прогноз, были рассмотрены показатели выживаемости, в зависимости от распространенности процесса с оценкой 5-летней выживаемости (Таблица 17).

Таблица 16 – Выживаемость детей, больных костными саркомами

Выживаемость	Все, n=106	СЮ, n=62	ОС, n=39
5-летняя DSS	64,2±4,7 %	64,5±6,1%	61,1±7,9%
Log-rank:	p =0,851; $\chi^2=0,035$		
5-летняя PFS	61,2±4,7 %	62,9±6,1%	59,0±7,9 %
Log-rank:	p =0,830; $\chi^2=0,046$		
5-летняя DMFS	58,4±4,8 %	61,3±6,2 %	53,8±8,0 %
Log-rank:	p =0,730; $\chi^2=0,119$		
5-летняя RFS	61,7±4,8 %	67,1±6,2 %	53,8±8,0 %
Log-rank:	p =0,217; $\chi^2=1,526$		
5-летняя OS	63,2±4,7 %	62,9±6,1 %	64,1±7,7 %
Log-rank:	p =0,960; $\chi^2=0,003$		

Таблица 17 – Выживаемость детей, в зависимости от стадии болезни

Выживаемость	Локализованные, n=73	Диссеминированные, n=33
5-летняя DSS	72,6±5,2%	45,5±8,7 %
Log-rank:	p =0,007; $\chi^2=7,388$	
5-летняя PFS	71,2±5,3%	39,0±8,6%
Log-rank:	p =0,004; $\chi^2=8,095$	
5-летняя DMFS	65,7±5,6%	42,4±8,6 %
Log-rank:	p =0,002; $\chi^2=9,285$	
5-летняя RFS	69,7±5,5 %	44,8±8,8 %
Log-rank:	p =0,001; $\chi^2=10,374$	
5-летняя OS	72,6±5,2%	42,2±8,6 %
Log-rank:	p =0,005; $\chi^2=7,802$	

При оценке влияния распространенности процесса была получена статистически значимая разница, выживаемость детей с диссеминацией процесса была достоверно ниже (Рисунок 4).

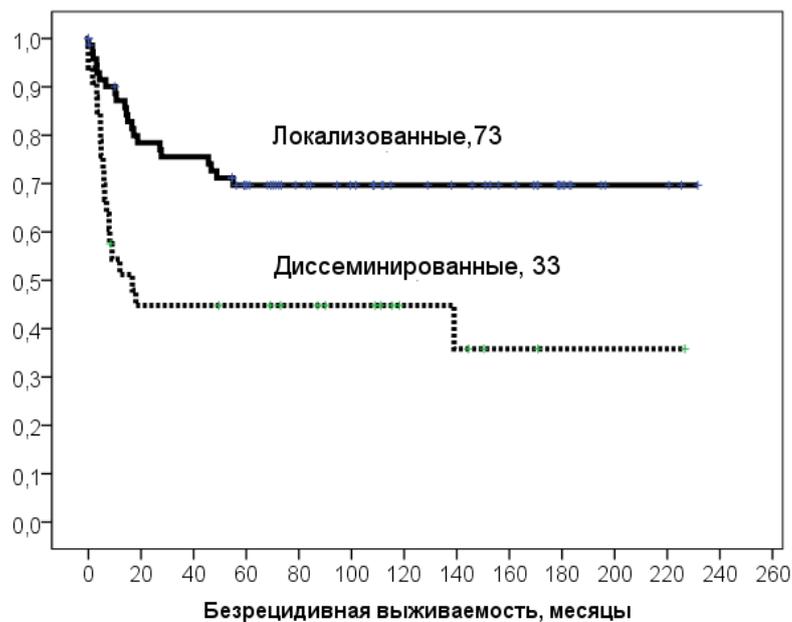


Рисунок 4 – Безрецидивная выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от стадии болезни

В группе больных диссеминированными костными саркомами оценивалась 5-летняя выживаемость без прогрессирования метастазов, и выживаемость без прогрессирования метастазов для диссеминированных больных с множественными и единичными метастазами (Таблица 18).

Таблица 18 – Выживаемость детей без прогрессирования метастазов с диссеминированным процессом

Выживаемость	Все, n=33	СЮ, n=17	ОС, n=13
5-летняя MPFS	44,3±8,8 %	45,8±12,4%	44,9±14,1%
Log- rank:	p = 0,697; $\chi^2=0,151$		

При сравнении выживаемости детей с диссеминированным процессом, больных СЮ (n=17) и ОС (n=13), не была получена статистически значимая разница.

Так же была проанализирована выживаемость в зависимости от распространенности метастатического процесса (Таблица 19).

Таблица 19 – Выживаемость детей, без признаков рецидива заболевания, в зависимости от распространенности метастатического процесса

Выживаемость	Единичные mts, n=11	Множественные mts, n=22
5-летняя MPFS	54,3±12,1 %	23,4±9,7%
Log- rank:	p =0,005; $\chi^2=7,931$	
5-летняя DMFS	81,8±11,6%	22,7±8,9 %
Log- rank:	p =0,004; $\chi^2=8,284$	
5-летняя RFS	81,8±11,6%	25,3±9,6 %
Log- rank:	p =0,002; $\chi^2=9,197$	

При сравнении выживаемости, была получена статистически значимая разница, выживаемость детей с множественными метастазами была достоверно ниже (Рисунок 5).

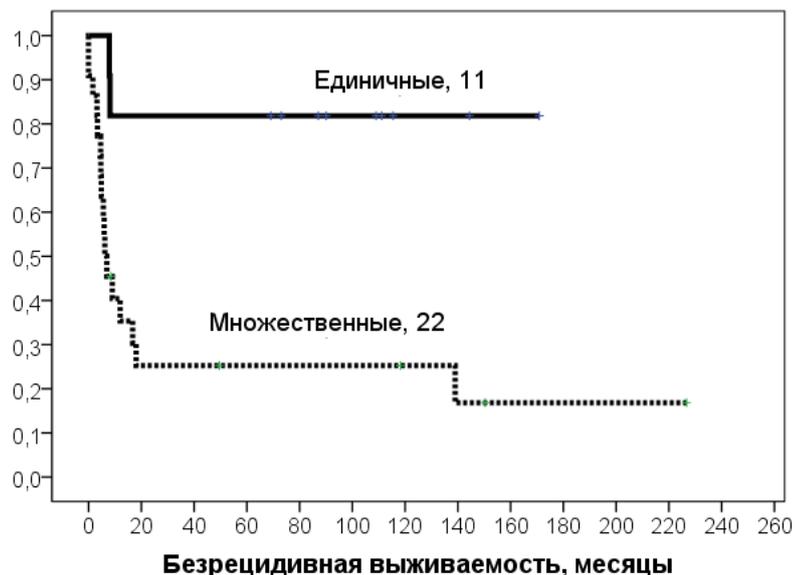


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость детей, в зависимости от распространенности метастатического процесса

При сравнении выживаемости детей с единичными метастазами (n = 11) и детей с локализованным процессом (n = 73), получивших противоопухолевое лечение, статистически

значимая разница не была получена, Log-rank (DMFS): $p = 0,579$; $\chi^2 = 0,308$ и Log-rank (RFS): $p = 0,459$; $\chi^2 = 0,549$.

Для оценки системного контроля опухоли, была так же выполнена оценка следующих показателей: *время до наступления прогрессирования* (Time to progression). Прогрессирование процесса или рецидив констатированы у 40 (37,7%) больных костными саркомами из 106 пациентов, получавших противоопухолевое лечение (Таблица 20).

Таблица 20 – Время до наступления прогрессирования/рецидива у детей

Группа	Средняя продолжительность времени до наступления прогрессирования, месяцы, стандартная ошибка среднего	Minimum – maximum, стандартное отклонение, месяцы	Медиана, месяцы
Все, n=40	19,36±2,34	0-59; SD=14,82	13,76
Локализованные, n=21	22,70±3,70	3-59; SD=16,96	17,43
Диссеминированные, n=19	15,66±2,60	0-49; SD=11,35	12,07
СЮ, n=20	21,17±3,11	7-50; SD=14,93	14,92
ОС, n=18	18,50±3,86	0-59; SD=16,39	12,45
Локализованные, СЮ, n=11	22,16±4,55	7-50; SD=15,10	15,33
Диссеминированные, СЮ, n=9	19,96±4,37	9-49; SD=13,13	14,50
Локализованные, ОС, n=10	23,30±6,20	3-59; SD=19,62	19,63
Диссеминированные, ОС, n=8	12,50±3,23	0-27; SD=9,14	11,15

Медиана прогрессирования соответствовала срокам от 10 до 15 месяцев.

В группе детей, больных редкими костными саркомами, противоопухолевая терапия была проведена 5 детям. Наилучший результат получен у детей с локализованным процессом и у ребенка с единичным имплантационным метастазом – дети живы без болезни 137, 83 и 195 мес. Локального, регионального и метастатического рецидива у детей отмечено не было, что говорит о радикальности оперативного вмешательства и эффективности ПХТ. Неудовлетворительные результаты были у 2 детей с диссеминированным процессом и множественными метастазами, дети погибли через 26 и 13 мес.

Осложнения и ортопедические последствия противоопухолевого лечения у детей, больных костными саркомами

Хирургическое лечение больных костными саркомами может быть сопряжено с целым рядом осложнений, связанных с необходимостью удаления большого объема тканей и сложной реконструкцией. Для оценки осложнений, возникших в результате выполнения эндопротезирования, нами была применена модифицированная система оценки, предложенная E. R. Henderson с соавторами. Осложнения при эндопротезировании у детей (до достижения

ими возраста 18 лет) наступили в 12 (27,3%) случаях. Инфицирование (IV тип) ложа эндопротеза было отмечено в 8 (18,2%) случаях, в 5 (11,4%) - глубокое, приведшее к удалению инфицированного имплантата, в 2 (4,5%) случаях – поверхностное, процесс удалось купировать проведением приточно-отточного дренирования, в 1 случае – иссечение лигатурного свища. Асептическая нестабильность (III тип) наблюдалась в 3 (6,8%) случаях, вывих эндопротеза наблюдался только при тотальном эндопротезировании в 2 (4,5%) случаях, потребовал открытого вправления. Механические и инфекционные осложнения развивались одинаково часто (таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение осложнений эндопротезирования

Резецированный сустав	Механические (I-III тип)		Инфекционные (IV тип)	
	n	%*	n	%*
плечевой	нет	нет	нет	нет
тазобедренный	нет	нет	нет	нет
коленный сустав, с резекцией дистального отдела бедренной кости	4	21,0	4	21,0
коленный сустав, с резекцией проксимальных отделов берцовых костей и пластикой перемещенной медиальной ножкой икроножной мышцы	нет	нет	3	42,8
тотально бедренная кость	3	75,0	нет	нет
тотально большеберцовая кость	1	100	нет	нет
Всего от операций в объеме эндопротезирования:	8	18,1	7	15,9

* доля от резекций суставов в указанном объеме.

Всего развилось 15 осложнений, что составило 34,0% от выполненных операций в объеме эндопротезирования. В настоящем исследовании, первичный опухолевый очаг был радикально удален (R0) у 41 (93,2%) пациентов, опухолевые клетки в ложе опухоли (R1) определялись в 3 (6,8%) случаях: при объемах мягкотканых компонентов 310,9 см³, 112,3 см³ и 1834,6 см³, все дети перенесли повторные вмешательства, с целью предотвращения прогрессирования опухолевого процесса (V тип). К сожалению, достичь локального контроля опухоли не удалось, дети погибли от рецидива болезни. У 35 пациентов, перенесших прочие виды оперативного лечения, было отмечено отсутствие инфекционных осложнений. Отсутствие опухолевых клеток по краю резекции (R0) было в 30 (71,4%) случаев, у 12 (28,6%) пациентов выполнить операцию в радикальном объеме не удалось, что привело к прогрессированию опухолевого процесса (V тип) у 5 (14,3%) больных. Радикального удаления опухоли не удалось достичь, в основном, при локализации сарком в области позвонков, так как принято считать неоперабельной, либо условно операбельной.

Последствия противоопухолевого лечения

Дети, вышедшие в ремиссию, наблюдаются онкологом до достижения возраста 18 лет, что позволяет проследить катамнез, но не позволяет выявить последствия со стороны опорно-двигательного аппарата, поскольку пациенты наблюдаются ортопедами поликлиник г. Москвы по месту жительства. Тем не менее, удалось обследовать 46 детей из числа приходивших на онкологический контроль, что составило 51,1% детей от 90 детей, вышедших в ремиссию. Следует отметить, что не существует регламентированных декретированных сроков ортопедического обследования больных, перенесших заболевание костными саркомами, поэтому дети обследовались в различные сроки после окончания специального лечения. Период наблюдения от начала лечения до 01.06.2018 года составил от 22 до 228 месяцев, в среднем – $113,09 \pm 7,65$ мес. ($SD=51,92$). Средний возраст на момент ортопедического осмотра составил $15,09 \pm 0,65$ лет (от 6,0 до 23,0 лет, $SD=4,42$). Чаще обращались дети старше 13 лет – 33 (71,8%) ребенка, что объясняется скачком роста, изменением пропорций и массы тела в период с 11 до 18 лет и, как следствие, проявление неблагоприятных мышечно-скелетных эффектов. Распределение по морфологической форме опухоли: 29 (63,0%) пациентов перенесли саркому Юинга, 15 (32,6%) – остеосаркому, по 1 (2,2%) были с хондросаркомой левой бедренной кости и рецидивом злокачественной аденомы левой малоберцовой кости. Чаще всего опухолью поражались длинные трубчатые кости – в 32 (69,6%) случаях, позвонки, включая крестец и копчик, были поражены у 4 (8,7%) пациентов, плоские кости – у 3 (6,5%) детей, прочие кости – 5 (10,9%). Внекостная локализация костных сарком была у 2 (4,3%) детей: саркома Юинга/ПНЭО мягких тканей левого бедра и паравертебральная саркома Юинга/ПНЭО области Th8. Дети, перенесшие саркомы с локализацией в области костей нижней конечности и ребер обращались чаще, чем при других локализациях. Протяженность поражения по кости до 8 см. было у 12 (27,3%) детей, более 8 – у 32 (72,7%), что определило уровень резекции. Масштаб унесенных мягких тканей определялся по объему мягкотканного компонента опухоли. Средний V первичной опухоли ($см^3$) = $190,28 \pm 52,84$ (от 0 до 1697,3 $см^3$; $SD=330,04$), мягкотканый компонент не определялся у 9 пациентов (19,6%), объем опухоли был менее 100 $см^3$ – у 17 (37,0%), более 100 $см^3$ – у 20 (43,5%). По распространенности процесса, 33 (71,7%) ребенка были с локализованными костными саркомами, 13 (28,3%) – с диссеминированными. Единичные метастазы определялись у 7 (53,8%) больных, множественные – у 6 (46,2%).

Специальное противоопухолевое лечение, проведенное детям, соответствовало морфологической форме опухоли (Таблица 22).

Таблица 22 – Характеристика пациентов по объему специального лечения в анамнезе

Объем специального лечения	Число пациентов	%
ПХТ+операция+ЛТ	19	41,3
ПХТ+операция	22	47,8
ПХТ+ЛТ	5	10,9

Оперативное лечение было проведено 41 (89,1%) ребенку: эндопротезирование – 24 (58,5%), прочие операции – 17 (41,4%), 21 (45,6%) ребенок перенесли 2 и более оперативных вмешательств. Лучевая терапия была проведена 24 (52,2%) пациентам.

Наблюдение за выжившими пациентами показало, что ортопедические последствия ПХТ, лучевой терапии и агрессивной хирургической тактики лечения были следующими (Таблица 23).

Таблица 23 – Ортопедические последствия

Неблагоприятный эффект	Количество	%
Лимфостаз	1	2,2
Фиброз соединительной ткани	1	2,2
Вывих	2	4,3
Перелом	3	6,5
Парез	13	28,3
Нарушение походки	17	36,9
Деформации	18	39,1
Укорочение конечности	25	54,3
Нарушение костного метаболизма	28	60,9
Сколиоз	31	67,4
Тугоподвижность сустава	31	67,4
Мышечная (рубцовая) дистрофия	42	91,3

Количество неблагоприятных эффектов специального противоопухолевого лечения, варьировало от 1 до 10 у каждого обследованного.

Наиболее часто определялась мышечная рубцовая дистрофия – 42 (91,3%), у 4 (8,7%) детей уменьшения объема мышечной массы в области воздействия на опухолевый очаг не определялось: у 2 детей, осмотренных в возрасте 18 лет, перенесших эндопротезирование модульным стандартным эндопротезом, достигших окончания роста, 1 ребенка, осмотренного в возрасте 19 лет, перенесшего ЛТ, так же по достижению окончания роста и 1 ребенка, перенесшего экзартикуляцию бедренной кости, эндопротезирование тотальным двухсуставным эндопротезом, осмотренного в возрасте 7 лет, погибшего от рецидива болезни через 4 месяца после достижения ремиссии. Всего ЛТ была проведена 24 (57,1%) детям с мышечной дистрофией, 18 (42,9%) детей ЛТ не получали. Мышечная рубцовая дистрофия создавала косметический дефект, который можно было скрыть одеждой. Применение ЛФК не позволило устранить дефект в полном объеме вследствие большой потери мышечной ткани.

Нарушение походки было у 16 (34,8%) пациентов, в виде легкой хромоты у 7 (43,8% из всех детей с нарушением походки) детей, 9 (56,3%) пациентов были вынуждены пользоваться дополнительной опорой – тростью: 2 детей с парезом стопы, 7 детей с укорочением нижней конечности более 5 см., способность к самостоятельному передвижению отсутствовала у 1 пациента, перенесшего удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D7-D12 металлоконструкцией.

Тугоподвижность сустава была выявлена у 31 (67,4%) ребенка, из них 21 (67,7% от всех детей с тугоподвижностью) пациент перенес эндопротезирование, в том числе у 7 (22,5% от всех детей с тугоподвижностью) – вплоть до контрактуры, 7 (22,5%) – резекцию/экстирпацию малоберцовой кости, так же тугоподвижность голеностопного сустава была выявлена у 1 ребенка после экзартикуляции пяточной кости, тугоподвижность тазобедренного и коленного суставов у 1 ребенка после удаления опухоли мягких тканей бедра, ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор, и у 1 ребенка тугоподвижность всех суставов и сгибательная контрактура суставов пальцев кистей вследствие генерализованного фиброза соединительной ткани после ВХТ по поводу развития второй опухоли (о. миелоидный лейкоз), развившейся после противоопухолевого лечения по поводу саркомы Юинга 11 ребра, метастазов в легкие. Редрессация коленного сустава проводилась 1 ребенку с установленным тотальным двухсуставным эндопротезом бедренной кости, успеха не имела. Из 31 ребенка с выявленной тугоподвижностью суставов консервативная терапия в объеме ЛФК была проведена 27 (87,0%) детям. При сравнении разницы в объеме движений у детей, перенесших эндопротезирование и детей, перенесших прочие оперативные вмешательства, статистически значимой разницы получено не было, $p = 0,064$ (χ^2 Pearson). Всего у 9 (29,0%) из 31 (100%) детей развилась контрактура, 5 детей получали ЛТ, 4 – нет. Всего ЛТ была проведена 15 (48,4%) детям с тугоподвижностью, 16 (51,6%) детей ЛТ не получали.

Сколиотическая деформация была выявлена у 31 (67,4%) детей: у 20 (64,5% от всех со сколиотической деформацией) – менее 20° , что соответствует I - II степени; у 7 (22,6%) – от 20° до 45° , что соответствует III степени и у 4 (12,9%) – более 45° , что соответствует IV степени. Из 20 детей с I - II степенью деформации у 18 (90%), была выявлена разница в длине конечностей, т.е. сколиоз носил установочный характер, у 2 детей с равновеликими конечностями, так же был установочный сколиоз вследствие относительного укорочения из-за тугоподвижности в оперированных суставах. Деформация III степени была выявлена на стороне укороченной конечности у 4 детей с укорочением от 5 см до 8 см, у которых не было компенсации укорочения, по мере его развития, у 3 детей деформация развилась вследствие отставания в росте грудной стенки после ЛТ, по поводу саркомы Юинга лопатки – 1 ребенок и экстирпации ребер с последующей ЛТ по поводу саркомы Юинга. Деформация IV степени была выявлена у

4 детей (рисунки 18, 19), перенесших ЛТ на область позвонков, им была рекомендована хирургическая коррекция, выполнена 1 ребенку, с хорошим эффектом, 2 детей от операции отказались из-за приемлемого косметического дефекта, 1 – вследствие остеопороза. У детей, перенесших эндопротезирование, сколиотическая деформация более 45° отмечена не была, в отличие от детей, перенесших прочие оперативные вмешательства и ЛТ, $p=0,007$ (χ^2 Pearson). Всего ЛТ была проведена 15 (48,4%) детям со сколиозом, 16 (51,6%) детей ЛТ не получали.

Из 31 ребенка со сколиотической деформацией 25 (80,6%) были проведены реабилитационные мероприятия, в том числе – 24 (77,4%) консервативного характера – ЛФК, гидрокинезотерапия.

Укорочение конечности (VI тип осложнений) было у 25 (54,3%) детей: из них 17 (68,0% от всех детей с укорочением) детей перенесли эндопротезирование, 3 (12,0%) – резекцию/экстирпацию малоберцовой кости, так же укорочение конечности было выявлено у 1 ребенка после экзартикуляции пяточной кости, у 1 ребенка после удаления опухоли мягких тканей бедра, ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор, и 3 детей, получивших ЛТ: 2 – на область таза, 1 – на область лопатки. Всего ЛТ была проведена 11 (44,0%) детям с укорочением, 14 (56,0%) детей ЛТ не получали. Укорочение конечности составило от 1 до 11 см, в среднем – $3,74 \pm 0,53$ см ($SD=2,65$). Компенсация укорочения достигалась применением ортопедической обуви, дополнительных накладок на подошву обычной обуви, при небольшой разнице – подпяточниками и вкладными стельками, набойками на каблук. Укорочение конечности менее 2 см было выявлено у 5 (20,0%) детей, от 2 до 5 см – 13 (52,0%), более 5 см – у 7 (28,0%) детей. Из 7 пациентов, с укорочением более 5 см, у 3 укорочение было за счет повреждения зон роста костей голени, 3 – за счет повреждения зон роста бедра, 1 – голени и бедра, 6 перенесли эндопротезирование, 3 – удлиняющимся эндопротезом, у 3 был перелом, ЛТ перенесли 2 ребенка. При сравнении разницы в длине конечностей у детей, перенесших эндопротезирование и детей, перенесших прочие оперативные вмешательства, была статистически значимая разница, $p=0,014$ (χ^2 Pearson).

Скелетная деформация была выявлена у 18 (39,1%) обследованных, из них у 10 (55,6%) была деформация оси конечности, у 5 (27,8%) – передней грудной стенки, у 3 (16,7%) – задней грудной стенки. Деформация грудной стенки была обусловлена формированием рубцовых тканей и отставанием их в росте от неповрежденных отделов туловища. Из 11 пациентов с деформацией оси конечности у 7 развился деформирующий остеоартроз. Из 10 детей с деформацией оси конечности, 4 перенесли эндопротезирование, 4 – резекцию/экстирпацию малоберцовой кости, у 1 ребенка после экзартикуляции пяточной кости развился деформирующий остеоартроз голеностопного сустава у 1 ребенка после удаления опухоли мягких тканей бедра, ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор, развилась

вальгусная деформация голени. Деформации при эндопротезировании развивались реже, разница была достоверной, $p=0,003$ (χ^2 Pearson). Из 5 детей с деформацией грудной стенки, 4 детей перенесли экстирпацию ребер с резекцией грудной стенки и ЛТ, 1 ребенку была проведена ЛТ на область лопатки, у 3 детей с деформацией спины была проведена ЛТ на область позвоночника. Всего ЛТ была проведена 14 (77,8%) детям с мышечно-скелетной деформацией, 4 (22,2%) детей ЛТ не получали. В группе детей, получавших ЛТ, деформации возникали чаще, разница была статистически значимой – $p=0,011$ (χ^2 Pearson). Коррекция оси конечности пациентам не выполнялась, для повышения опороспособности конечности применялись различные ортезы и брейсы, подбирались индивидуально.

Неврологическое расстройство в виде пареза было диагностировано у 14 (28,4%) детей. Парез стопы был выявлен у 4 детей, перенесших эндопротезирование: у 3 детей, перенесших резекцию большеберцовой кости и 1 ребенка с резекцией коленного сустава, интраоперационной травмой седалищного нерва на фоне пареза сформировались паралитическая косолапость и длительно незаживающая трофическая язва в области подошвенной поверхности стопы, была проведена хирургическая коррекция, 6 детей перенесли резекцию/экстирпацию малоберцовой кости. При парезе стоп пациенты использовали брейсы на голеностопный сустав в сочетании с динамическим стоподержателем. Подбор ортезов осуществлялся индивидуально. Паралич нижних конечностей развился у 1 пациента, перенесшего удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D7-D12 металлоконструкцией. При сравнении частоты развития парезов после эндопротезирования и прочих операций статистически значимой разницы получено не было, $p=0,060$ (χ^2 Pearson). Парез мочевого пузыря был у 2 детей, перенесших ЛТ на область крестца. Всего ЛТ была проведена 8 (61,5%) детям с парезом, 5 (38,5%) детей ЛТ не получали.

Нарушение костного метаболизма, выявленного на рентгенограммах, было у 28 (60,9%) детей, из них ЛТ была проведена 13 (46,4%) детям. Лабораторно возможно было определить лишь показатели биохимического анализа крови: белок, белковые фракции, Са, Р, ЩФ (костная), Са ++, креатинин, мочевины, и биохимический анализ суточной мочи: Са, Р. Дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи, паратгормон, остеокальцин, β – cross-laps крови, 25(ОН)D3 – витамин Д крови при онкологическом обследовании не выполняются, поэтому недоступны в качестве скрининга, для детей, перенесших костные саркомы. В поликлиниках по месту жительства обследование на остеопороз детям не проводилось. Коррекция нарушений костного метаболизма проводилась медикаментозно, применялись препараты кальция и витамина D3.

Тяжесть неблагоприятных последствий привела к необходимости выполнения реэндопротезирования в 8 случаях, двум детям с парезом стопы была выполнена пластика

дефекта кожи переднелатеральной поверхности голени и корригирующая операция, устраняющая паралитическую косолапость, двум детям произведено открытое вправление вывихов и 1 ребенку выполнена хирургическая коррекция кифосколиоза, что составило 28,3% от 46 обследованных детей.

По степени тяжести последствий по STCAE Version 4.0, преобладала II степень тяжести последствий – 91 (43,1%) случай, IV степень отмечена в 2 (0,9%) случаях – нижняя параплегия у ребенка с поражением Th7-Th12 позвонков и острый миелобластный лейкоз, M2 морфологический вариант, V степень – смерть от генерализованного фиброза соединительной ткани – в 1 (0,5%) случае.

У детей, перенесших костные саркомы, одновременно наблюдалось несколько видов мышечно-скелетных нарушений, в различных сочетаниях, от 1 до 10, в среднем $4,61 \pm 0,28$ ($SD=1,96$). Количество последствий, менее 5, отмечено у 32 (69,6%) обследованных, более 5 – 14 (30,4%).

По объему проведенного специального лечения в анамнезе, статистически значимой разницы по количеству последствий между комплексным (ПХТ+операция+ЛТ) и комбинированным (ПХТ+операция или ПХТ+ ЛТ) лечением не было получено, $p=0,215$ (χ^2 - Пирсона), при анализе зависимости наличия последствий специального лечения от включения в программу ЛТ значимых различий получено не было, $p=0,695$ (χ^2 - Пирсона).

Медицинская реабилитация детей, жителей г. Москвы, больных костными саркомами

В настоящем исследовании, восстановительное лечение получили 48 детей, что составило 45,3% от всех детей, перенесших противоопухолевое лечение. Такое количество объясняется дефицитом реабилитологов в онкологических учреждениях, отсутствием стойкой связи и координированной работы между детскими онкологами, ортопедами и реабилитологами. Средний возраст составил $11,41 \pm 0,61$ лет (от 2,0 до 17,0 лет, $SD=4,27$), 30 (62,5%) пациентов перенесли саркому Юинга, 16 (33,3%) – остеосаркому, по 1 (2,1%) были с хондросаркомой левой бедренной кости и рецидивом злокачественной адамантиномы левой малоберцовой кости. По распространенности процесса, 34 (70,8%) ребенка были с локализованными костными саркомами, 14 (29,2%) – с диссеминированными. Оперативное лечение было проведено 42 (87,5%) детям: в объеме эндопротезирования – 25 (52,1%), 1 (2,1%) ребенку была выполнена ампутация. Лучевая терапия была проведена 25 (52,1%) пациентам.

Дети получали персонифицированное реабилитационное лечение на всех этапах специальной терапии, а так же после его окончания, с целью коррекции последствий в объеме, соответствующем сформировавшейся патологии. С точки зрения приспособленности ребенка к выполнению ежедневных двигательных задач, адекватной оценки функционального двигательного дефицита, возникла необходимость разработки шкалы оценки двигательных

функций конечностей, которая учитывает возраст ребенка и функцию всей конечности в целом. При этом есть необходимость сравнения со шкалой MSTS, что дает понять какой этап восстановительного лечения нужно изменить, либо усилить и насколько это возможно. Для того чтобы сравнить две шкалы, в шкале оценки двигательных функций (ШОДФ) должен подсчитываться процент от максимально возможного количества баллов, также как в шкале MSTS, но должна учитываться нормальная двигательная активность ребенка в соответствии с возрастом ребенка (Таблица 24,25).

Таблица 24 – Шкала оценки двигательных функций верхней конечности

Возраст	Функция
с 1 года	Перебирать мелкие предметы
с 2 лет	Открыть и закрыть дверь
	Писать/рисовать
с 3 лет	Надеть обувь
	Надеть носки
	Надеть рубашку
	Застегнуть рубашку
	Почистить зубы
	Расчесывать волосы
	Пользоваться столовыми приборами
	Пить из стакана
с 5 лет	Поднять предмет на верхнюю полку
	Завязать шнурки для обуви
	Носить сумку или портфель
	Пользоваться ключом от замка

Таблица 25 – Шкала оценки двигательных функций нижней конечности

Возраст	Функция
с 1 года	Стоять на коленях
	Подняться с колен
	Стоять вертикально
	Сидеть
	Подъем с кровати
	Подъем со стула
	Поднять предмет с пола
с 2 лет	Надеть брюки
	Ходьба по дому
	Прогулка по улице
с 2,5 лет	Ходьба по пересеченной местности, холмам или пандусу
	Подъем вверх по лестнице
	Спуск по лестнице

с 3 лет	Надеть обувь
	Надеть носки
	Влезть и вылезти из ванны

Баллы: 0- невозможно; 1- очень сложно; 3- умеренно сложно; 4- немного сложно; 5- не сложно

Максимальное число баллов рассчитывается по количеству сохраненных функций, максимально возможное количество баллов для верхней конечности, соответствующих возрасту - с 1 года – 5; с 2 лет – 15; с 3 лет – 60; с 5 лет – 75, максимально возможное количество баллов для нижней конечности, соответствующих возрасту - с 1 года – 35; с 2 лет – 55; с 2,5 лет – 65; с 3 лет - 80

Формула: $ДФ = n * 100/a$, где n – количество баллов у пациента; a – максимально возможное количество баллов, соответствующих возрасту, ДФ – двигательная функция.

Далее можно провести оценку функционального результата, если $ДФ > 50\%$, $ДФ \geq MSTS$; $ДФ / MSTS =$ или $\rightarrow 1$, то это можно расценить, как хороший результат, поскольку и функция сустава хорошая и функция всей конечности сохранена; $MSTS > 50\%$, $ДФ \leq MSTS$; $MSTS / ДФ =$ или $\rightarrow 1$ или если $ДФ > 50\%$, $MSTS < 50\%$; $ДФ / MSTS > 1$ - удовлетворительный результат, поскольку есть разница между функцией сустава и всей конечности; $MSTS$ и $ДФ < 50\%$ - плохой результат, так как не сохранена функция сустава и конечность в целом функционирует неудовлетворительно. По ШОДФ и $MSTS$ была произведена оценка функции конечности у 36 пациентов находящихся в ремиссии: 4 пациентов перенесших оперативное лечение по поводу опухоли верхних конечностей и 32 – нижних конечностей (Таблице 24).

Таблица 26 – - Оценка функции конечности

Шкала	Минимум	Максимум	Среднее	Стд. ошибка	Стд. отклонение
MSTS	25,7	100,0	68,46	3,476	20,85
ШОДФ	57,5	95,0	84,99	1,92	11,52
MSTS для ВК	51,4	94,2	76,37	9,05	18,10
ШОДФ для ВК	76,0	94,1	80,52	4,52	9,05
MSTS для НК	25,7	100,0	67,47	3,75	21,20
ШОДФ для НК	57,5	95,0	85,56	2,08	11,79

При сравнении результатов, оценка по шкале ШОДФ была достоверно выше - $p=0,000$ для всей группы, для верхней конечности статистически значимых различий не было получено из-за малого количества случаев - $n= 4$, для нижней конечности - оценка по шкале ШОДФ была достоверно выше - $p=0,001$. Хорошая функция конечности была у 30 (83,3%) пациентов: из них – у 22 (61,1%) за счет приспособления конечности, эффективной реабилитации; у 8 (22,2%)

детей - за счет хорошей функции сустава. Удовлетворительная функция конечности была у 6 (16,6%), была обеспечена приспособлением конечности за счет эффективной реабилитации. Оценка по ШОДФ позволяет онкоортопеду уйти от стремления получить объем движений в оперированном суставе «любой ценой», но сосредоточить свое внимание на сохранение функциональности конечности в целом.

Для объективной оценки выживаемости, с целью анализа влияния медицинской реабилитации на онкологический результат, оценивалась 5-летняя безрецидивная выживаемость (RFS) и выживаемость без метастатического рецидива (DMFS) в группах, сопоставимых по стадии, объему оперативного вмешательства, периоду наблюдения. В группы сравнения вошли дети, больные локализованными костными саркомами, для исключения влияния метастатического процесса, перенесшие эндопротезирование крупных суставов, для исключения влияния вида оперативного вмешательства и вышедшие в ремиссию, для исключения влияния других видов лечения. Для сравнения была выбрана группа детей, где медицинская реабилитация проводилась в периоде ремиссии, для исключения влияния противоопухолевой терапии. Оценка онкологического результата восстановительного лечения проведена на 01.06.2018 г. (Таблица 27).

Таблица 27 – Выживаемость детей, в зависимости от наличия медицинской реабилитации

Выживаемость	Есть реабилитация, n=15	Без реабилитации, n=12
5-летняя DMFS	80,0±10,3 %	58,3±14,2 %
Log- rank:	p =0,152; $\chi^2=2,056$	
5-летняя RFS	80,0±10,3 %	58,3±14,2 %
Log- rank:	p =0,152; $\chi^2=2,056$	

При сравнении выживаемости детей в сопоставимых группах, получивших и не получивших восстановительное лечение (n=15 и n=12), не было получено статистически значимой разницы, что дает основание предполагать, что включение в состав комплексного лечения реабилитации не снижает выживаемости (Рисунок 6).

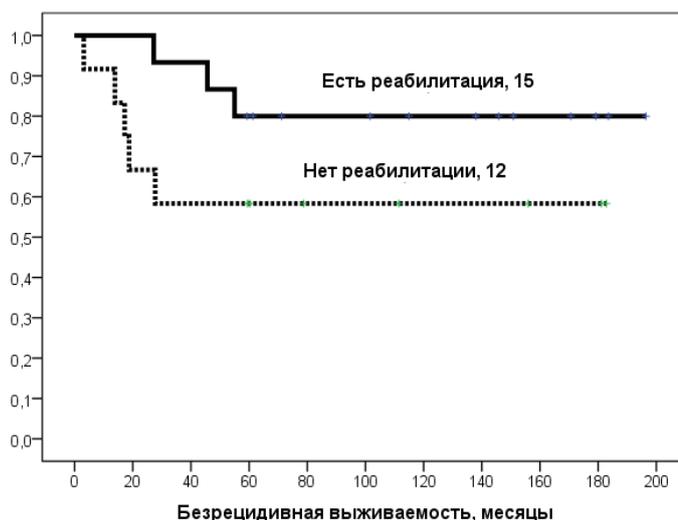


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость детей, в зависимости от наличия медицинской реабилитации

Проведенное исследование показало, что диспансерный учет пациентов, перенесших костные саркомы, должен проводиться не только онкологами, но и ортопедами, с целью выявления и коррекции ортопедических последствий противоопухолевой терапии по мере их развития. Формирование последствий происходит не только в периоде роста ребенка, но и на протяжении всей жизни. С целью профилактики ортопедических последствий, проведение реабилитационных мероприятий у детей с костными саркомами целесообразно начинать при постановке диагноза, продолжать на всех этапах противоопухолевого лечения и, особенно, в периоде ремиссии. Необходимы динамически изменяющаяся индивидуальная программа реабилитации, соответствующая состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения, индивидуальный подбор ортезов, а также своевременная хирургическая коррекция, которая должна выполняться в стационарах ортопедического профиля. Ортопедическая реабилитация, как консервативная, так и оперативная, позволяет проводить коррекцию ортопедических последствий противоопухолевого лечения на ранних стадиях, но должна быть доступна для онкологических больных, перенесших заболевание костными саркомами в детстве.

ВЫВОДЫ

1. Комплексный ретроспективный анализ анкет Московского канцер-регистра показал, что несвоевременно верифицированный диагноз достоверно ($p=0,017$) приводит к инициальному метастазированию. Анализ ошибок диагностики позволил разработать и предложить алгоритм ранней диагностики костных сарком у детей врачами различных специальностей для своевременного направления больных в клиники онкологического профиля.

2. Проведение эффективного противоопухолевого лечения детей, жителей города Москвы, больных костными саркомами позволило достичь 5-летней ОВ $61,7 \pm 4,8\%$, в том числе при локализованной остеосаркоме и СЮ $73,1 \pm 8,7\%$ и $73,3 \pm 6,9\%$ $71,1 \pm 6,8\%$, при диссеминированных остеосаркоме и СЮ - $46,2 \pm 13,8\%$ и $41,2 \pm 11,9\%$. Качество выполнения хирургического этапа лечения было высоким, локальный и/или региональный рецидив развился у 8 (9,3%) из 86 оперированных пациентов, V тип осложнений эндопротезирования по Henderson развился у 3 (6,8%) пациентов из 44, перенесших эндопротезирование, 5-летняя БРВ оперированных больных составила $62,0 \pm 5,3\%$, в том числе, в объеме эндопротезирования - $63,6 \pm 7,3\%$.

3. Ремиссия была достигнута у 84,9% детей, прогрессирование развилось у 10,4% детей, умерли на лечении 4,7% детей. Сроки метастазирования составили от 6 до 24 мес. после окончания противоопухолевой терапии, более чем в 70% случаев, что необходимо учитывать для планирования медицинской реабилитации в ремиссии и своевременного выявления рецидива болезни. Факторы, достоверно ассоциированные с худшим прогнозом: объем опухоли свыше 100 см^3 , особенно у детей младше 12 лет ($p=0,041$), и при локализации в ДТК ($p=0,025$), а также множественная диссеминация процесса ($p=0,002$). При этом, 5-летняя БРВ при единичных метастазах достоверно ($p=0,002$) и существенно выше, чем при множественных - $81,8 \pm 11,6\%$ vs $25,3 \pm 9,6\%$, и достоверно ($p=0,459$) не отличается от 5-летней БРВ детей с локализованным процессом.

4. Осложнения хирургического лечения чаще всего развиваются при эндопротезировании крупных суставов – 15 (34,0%) механические - 8 (18,1%), инфекционные - 7 (15,9%), не зависимо от конструкции эндопротеза, чаще при локализации опухоли в проксимальном отделе большеберцовой кости – 3 (42,9%).

5. Ортопедические последствия противоопухолевого лечения детей, больных костными саркомами неизбежны, количество последствий у каждого обследованного варьировало от 1 до 10. Преобладала II и III степень тяжести последствий – 43,1% и 29,4%, случаев.

6. Количество последствий не зависело от объема проведенной противоопухолевой терапии, статистически значимой разницы между комплексным и комбинированным лечением не было получено, количество последствий более 5 одинаково часто ($p=0,695$) встречается как при хирургическом, так и при лучевом методе воздействия на опухолевый очаг. По сравнению с другими оперативными вмешательствами, укорочение конечности при эндопротезировании развивалось достоверно чаще ($p=0,014$), а деформации, в том числе, сколиотические, достоверно реже, чем при других видах хирургического лечения ($p=0,003$ и $0,007$).

7. С целью профилактики ортопедических последствий, проведение медицинской реабилитации у детей, больных костными саркомами целесообразно начинать при постановке диагноза, продолжать на всех этапах противоопухолевого лечения и, особенно, в периоде ремиссии. Необходима динамически изменяющаяся индивидуальная программа реабилитации, соответствующая состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения. Диспансерный учет должен проводиться не только онкологами, но и ортопедами с целью выявления и коррекции последствий по мере их развития, на протяжении всей жизни.

8. Разработанная шкала функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата детского возраста и формула оценки реабилитационного лечения позволила объективно оценить эффективность реабилитационных мероприятий у детей, больных костными саркомами, с учетом возрастных особенностей, хорошая функция конечности была достигнута у 83,3% пациентов, как за счет эффективной реабилитации, так и за счет хорошей функции сустава.

9. Эффективная комплексная противоопухолевая терапия позволяет достичь ремиссии и проводить медицинскую реабилитацию в полном объеме, что существенно повышает ортопедический результат. Оценка онкологического результата показала, при проведении медицинской реабилитации в ремиссии 5-летняя БРВ не снижается, в группе детей, получивших восстановительное лечение, 5-летняя БРВ составила $80,0 \pm 10,3$ % vs $58,3 \pm 14,2$ %, в группе, где реабилитация не проводилась ($p = 0,152$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Костные саркомы у детей относятся к редко встречающимся заболеваниям, поэтому сопряжены со значительными диагностическими трудностями. При несоответствии жалоб клинической картине и данным рутинных методов диагностики – рентгенологическому, ультразвуковому, необходимо углубить диагностический поиск, применить РКТ и МРТ, что позволит определить деструктивные процессы в костях и поражение мягких тканей. Если диагноз злокачественного поражения не может быть достоверно исключен, следует выполнить МРТ с контрастированием всего сегмента конечности с прилегающими суставами.

2. Ввиду того, что диагностика костных сарком чрезвычайно трудна, все пациенты с подозрением на первичную злокачественную опухоль кости должны быть направлены в специализированное онкологическое учреждение для проведения биопсии. Тщательное обследование, патоморфологическая диагностика и адекватное стадирование позволяют своевременно начать эффективную противоопухолевую терапию. Раннее начало противоопухолевого лечения – залог успеха в лечении больных саркомами костей, снижения ортопедических последствий и осложнений.

3. Специальное мультимодальное противоопухолевое лечение детей, больных костными саркомами, должно проводиться в специализированных учреждениях онкологического профиля, с участием мультидисциплинарной команды детских онкологов, ортопедов, реабилитологов, что позволит, при достижении радикальности лечения, минимизировать осложнения и ортопедические последствия.

4. Учитывая сроки метастазирования при костных саркомах от 6 до 24 мес. после окончания противоопухолевой терапии, для планирования медицинской реабилитации в ремиссии и своевременного выявления рецидива болезни, необходимо ежемесячное комплексное обследование пациентов не менее чем в течение 6 месяцев после окончания противоопухолевой терапии, затем не реже 1 раза в 3 месяца в течение 24 месяцев после окончания противоопухолевой терапии.

5. При планировании лечения необходимо учитывать возможность развития осложнений и ортопедических последствий, связанных с объемом и агрессивностью проведенного противоопухолевого лечения, в том числе, лучевого и хирургического, и анатомо-функциональных особенностей активно растущего детского организма.

6. Профилактика осложнений и ортопедических последствий достигается ранним проведением комплексных реабилитационных мероприятий у детей с костными саркомами, включающих методы кинезиотерапии, физиотерапии, ортезирования, корригирующих оперативных вмешательств и медикаментозной поддержки. Их целесообразно начинать при постановке диагноза, продолжать на всех этапах противоопухолевого лечения и, особенно, после достижения ремиссии.

7. Формирование ортопедических последствий противоопухолевой терапии происходит не только в периоде роста ребенка, но и на протяжении всей жизни. Программа реабилитации должна быть индивидуальной и динамически изменяющейся, соответствующей состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения. Диспансерный учет должен проводиться не только онкологами, но и ортопедами с целью выявления и коррекции последствий по мере их развития, на протяжении всей жизни.

8. Для объективной оценки эффективности реабилитации следует применять предложенную формулу, сопоставляющую шкалу MSTS и предложенную шкалу оценки двигательных функций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванова, Н.М. Предварительные результаты высокодозной терапии метотрексатом остеосаркомы у детей. / Н.М. Иванова, К.Ф. Савлаев, **А.В. Шварова**, А.З.

Дзампаев, А.С. Петросян, А.В. Иванов, В.Н. Байкова, М.Д. Алиев. // Детская онкология. 2006. - № 4. - С. 30-35.

2. Игошин, А.В.. Опыт лечения злокачественных опухолей ребер у детей. /А.В. Игошин, А.З. Дзампаев, **А.В. Шварова**, И.В. Глеков, Ю.Н. Соловьев, Н.А. Кошечкина, Н.М. Иванова, М.Д. Алиев. // Детская онкология. 2007. - № 1. - С. 25-34.

3. Иванова, Н.М. Инновационные подходы к лечению детей со злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата. / Иванова Н.М., Алиев М.Д., **Шварова А.В.**, Дзампаев А.З., Менткевич Г.Л. // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2007. - № 10. - С. 26 – 32.

4. Рыков, М. Ю. Сосудистый доступ длительного применения при химиотерапии детей с онкологическими заболеваниями: оптимизация, профилактика и лечение осложнений. / Рыков М. Ю., **Шварова А.В.**, Сотников А.В., Буйденко Ю.В., Иванова Н.М. // Детская онкология. 2011. - № 2. - С. 9-15.

5. Стрижевская, А.М. Задержка выведения метотрексата у ребенка с остеосаркомой. / Стрижевская А.М., Погодина Е.А., Лебедева А.В., **Шварова А.В.**, Хестанов Д.В., Сотников А.В., Громова Е.Г., Байкова В.Н., Иванова Н.М. // Детская онкология. 2011. - № 2. - С. 39-41.

6. Алиев, М.Д. Инновационные технологии в лечении костных сарком у детей./ М.Д. Алиев, А.З. Дзампаев, В.А. Соколовский, Д.Б. Хестанов, Д.В. Нисиченко, М.С. Кубиров, А.В. Игошин, **А.В. Шварова**. // Детская онкология. 2011. - № 3-4. - С. XVIII-XXXII

7. **Шварова, А.В.** Лечение детей с первично диссеминированной остеосаркомой. /А.В. Шварова, Ю.Н. Соловьев, Н.М. Иванова. // Детская онкология. 2011. - № 3-4. - С. 29-35

8. Абрамов, М.Е. Персонафицированная химиотерапия: маркеры предсказания токсичности противоопухолевых препаратов. / М.Е. Абрамов, Е.В. Степанова, **А.В. Шварова** // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. - № 4. - С. 73-76

9. Стрижевская, А.М. Гомоцистеин – биохимический критерий токсичности терапии высокими дозами метотрексата у детей с остеосаркомой. / Стрижевская А.М., Погодина Е.А., **Шварова А.В.**, Иванова Н.М., Байкова В.Н. // Детская онкология. 2012 г. - №4. - С. 23 – 29.

10. Детская онкология. Национальное руководство / под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. – С. 684.

11. **Шварова, А.В.** Результаты инновационного программного лечения детей со злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата в городе Москве./ Шварова А.В., Волкова Л.Д., Очкуренко А.А., Иванова Н.М // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2013. - №1 январь-март. - С.52 – 57.

12. Погодина, Е.А. Изменение состояния антиоксидантной защиты при высокодозной химиотерапии метотрексатом у детей с остеосаркомой. /Погодина Е.А., Стрижевская А.М., **Шварова А.В.**, Иванова Н.М., Байкова В.Н. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2013. - Т. 24. - №1. - С. 19-24.
13. Букреева, Е.А. Методы реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. / Букреева Е.А., **Петриченко А.В.**, Корнеева А.В., Лайшева О.А., Быстров А.В., Шароев Т.А. //Детская больница. – 2014. - № 3 (57). - С. 30-35.
14. **Петриченко, А.В.** Анализ ортопедических последствий специального лечения злокачественных опухолей у детей. /Петриченко А.В., Букреева Е.А., Корнеева А.В., Шавырин И.А., Очкуренко А.А., Колесов С.В., Шароев Т.А., Иванова Н.М.// Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2014. - №4 октябрь-декабрь. - С.54 – 58.
15. Букреева, Е.А. Возможности проведения восстановительного лечения у детей, больных злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата. / Букреева Е.А., **Петриченко А. В.**, Шароев Т. А., Иванова Н. М. // Вестник восстановительной медицины. 2014. - №5 (63) октябрь. - С 26-31.
16. Катыженков, А.А. Восстановительное лечение детей, больных злокачественными солидными опухолями, в раннем послеоперационном периоде. /Катыженков А. А., Букреева Е. А., **Петриченко А.В.**, Савлаев К. Ф., Иванова Н.М., Шароев Т. А. /Вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. - Т.6. - №2. - С. 80-85.
17. **Петриченко, А.В.** Анализ ортопедических последствий многокомпонентного лечения костных сарком у детей. /Петриченко, А.В. Е.А. Букреева, П.А. Романов, О.А. Тиганова, Н.М. Иванова, А.А. Очкуренко, А.И. Снетков, О.В. Кожевников, А.К. Морозов. // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019. - Т.7. - № 1. – С. 57–70.