

УДК 616.711.5/6-006-07-089

УКПП

№ держреєстрації 0118 U003213

інв. №

Державна установа

«Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І.Ситенка

Національної академії медичних наук України»

61024, м. Харків-24, вул. Пушкінська, 80;

тел.(057) 725-14-00

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заст. директора з наукової роботи
ДУ «ІПХС ім. проф. М.І.Ситенка
НАМН»

д-р мед. наук професор

В.О. Радченко

2020.12.



З В І Т

ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

**УДОСКОНАЛИТИ ДІАГНОСТИКУ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА ГЕМАТОПОЕТИЧНІ ТА МЕТАСТАТИЧНІ УРАЖЕННЯ
ГРУДНОГО ТА ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛІВ ХРЕБТА**

(остаточний)

Науковий керівник НДР
д-р мед. наук

В.О. Куценко
2020.12.18

В.О. Куценко

Нормоконтролер

Л.А. Васильцова
2020.12.18

Л.А. Васильцова

2020

Рукопис закінчено 18 грудня 2020 р.

Результати цієї роботи розглянуто Вченою радою ДУ «ІПХС» протокол
від 23 грудня 2020 р. № 7


ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ «ІПХС
ім. М.І. Ситенка НАМН України»

О.І. Малишкіна
Малишкіна О.І.

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР:

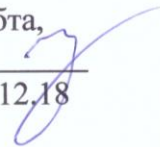
Завідувач відділу захворювань
та пошкоджень хребта,
д-р мед. наук


2020.12.18

В.О. Куценко
(розділи 1,2,4)

Відповідальний виконавець:

Старший наук. співробітник
відділу захворювань та пошкоджень хребта,
канд. мед. наук


2020.12.18

А.І. Попов
(реферат, вступ,
розділи 1,2,3,4,9
висновки)

Виконавці:

Завідувач відділу
травматології опорно-рухової системи,
д-р мед. наук, професор


2020.12.18

М.О. Корж
(реферат, вступ,
розділи 1,2,5,7,9
висновки)

Завідувач відділу інструментальної
та малоінвазивної хірургії хребта,
д-р мед. наук, професор


2020.12.18

В.О. Радченко
(розділи 1,2,8,9)

Завідувач відділу консервативного
лікування та клінівипробувань,
д-р мед. наук


2020.12.18

І.Ф. Федотова
(розділи 1,2, висновки)

Старший наук. співроб. відділу консервативного
лікування та клінічних випробувань,
канд. мед. наук


2020.12.18

І.В. Корж
(розділи 1,2,3, висновки)

Завідувач лабораторії морфології
сполучної тканини,
канд. біол. наук



2020.12.18

Н.О. Ашукіна
(розділи 1,2,4, висновки)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ "ІПХС
ім. М.І. Ситенка НАМН України"

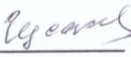
 Малишкіна О.І.

Молодший наук. співробітник
відділу лабораторної
діагностики та імунології з КДЛ


2020.12.18


М.П.Воронцова
(розділи 1,2,3, висновки)

Наук. співробітник
відділу лабораторної
діагностики та імунології з КДЛ


2020.12.18


І.В. Гусаков
(розділи 1,2)

Наук. співробітник
лабораторії морфології
сполучної тканини


2020.12.18

З.М. Данищук
(розділи 1,2)

Наук. співробітник
відділу експериментального моделювання і
трансплантології з експериментально-
біологічною клінікою


2020.12.18

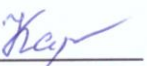
Г.В. Іванов
(розділи 1,2,4, висновки)

Молодший наук. співробітник
відділу експериментального моделювання і
трансплантології з експериментально-
біологічною клінікою


2020.12.08

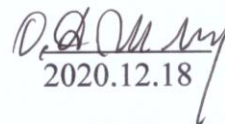
А.О. Орленко
(розділи 1,2,4, висновки)

Молодший наук. співробітник
лабораторії біомеханіки


2020.12.18

О.Д. Карпінська
(розділи 1,2, висновки)

Завідувач відділу
лабораторії ортезування та
біоматеріалів,
канд. мед. наук


2020.12.18

О.А. Диннік
(розділи 1,2)

Старший наук. співробітник
лабораторії ортезування та
біоматеріалів



2020.12.18

І.Б. Тимченко
(розділи 1,2,4,
висновки)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ "ІПКС
ім. М.І. Ситенка НАМН України"

 Малишкіна О.І.








Відповідальний
за метрологічне забезпечення,
головний метролог


2020.12.18

Л.А. Васильцова
(метрологічна
експертиза
документації)

ІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ "ІПХС
ім. М.І. Ситенка НАМН України"
 Малишкіна О.І.

НАУКОВО–ДОПОМІЖНИЙ ШТАТ

Лаборант б/к біологічно–експериментальної клініки		О.В. Карнаух (розділи 2,3)
Лаборант I категорії відділу лабораторної діагностики та імунології з КДЛ		Т.В. Єр'оміна (розділи 1,2,3)
Інженер I категорії лабораторії ортезування та біоматеріалів		О.П. Кузнецов (розділ 1)
Лаборант II категорії ЕБК		С.Б. Гречишнікова (розділи 1,2,3)
Лаборант б/к відділу лабораторної діагностики та імунології з КДЛ		О.В. Вінюкова (розділи 1,2,3)
Робітник подогляду за тваринами ЕБК		Л.В.Яткіна (розділ 4)
Робітник подогляду за тваринами		Н.М. Лисенко (розділи 4)


ЛІКАРСЬКО–КЛІНІЧНИЙ ШТАТ

Завідувач відділу
кісткової онкології,
д–р мед. наук, професор


2020.12.18

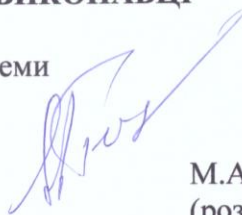
О.С. Вирва
(розділи 1,2, висновки)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ:
Нач. відділу кадрів ДУ "ІПХС
ім. М.І. Ситенка НАМН України"


Малишкіна О.І.

СПІВВИКОНАВЦІ

Професор кафедри «Теорія і системи
автоматизованого проектування
механізмів і машин»,
д-р техн.наук,



М.А. Ткачук
(розділи 1-9 висновки
НТУ «ХП», м. Харків)

Молодший науковий співробітник
кафедри «Теорія і системи
автоматизованого проектування
механізмів і машин»



О.В. Веретельник
(розділи 1-9 висновки
НТУ «ХП», м. Харків)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 213 с., 28 табл., 97 рис., 174 джерела.

ГЕМАТОПОЕТИЧНІ ТА МЕТАСТАТИЧНІ УРАЖЕННЯ, ДІАГНОСТИКА, ВУГЛЕЦЬ-ВУГЛЕЦЕВИЙ ІМПЛАНТАТ, МАТЕМАТИЧНИЙ АЛГОРИТМ, ПУНКЦІЙНА ВЕРТЕБРОПЛАСТИКА, ЗАДНІЙ СПОНДИЛОДЕЗ

Об'єкт дослідження – гематопоетичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта.

Мета роботи – удосконалити діагностику та хірургічне лікування пацієнтів, хворих на гематопоетичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта.

Методи дослідження – клінічні, магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія, біохімічні, імунологічні, гістологічні, статистичні, експериментальне моделювання.

На основі вивчення особливостей біохімічного та гуморального імунітету у пацієнтів з гематопоетичними та метастатичними ураженнями хребта виявлені найбільш вагомні зміни, які удосконалять діагностику. На основі математичного моделювання та біомеханічних досліджень було розроблено модель ендопротезу з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного та поперекового відділів хребта та доведено його ефективність. Розроблено ендопротез хребця для міжтілового спондилодезу грудного та поперекового відділів хребта. Доведено, що вуглець-вуглецевий імплантат з піровуглецевим покриттям не порушує перебіг регенерації кістки та має кращі властивості остеоінтеграції порівняно з вуглецевими імплантатами без покриття. Проведено аналіз визначення обсягу оперативного втручання при пухлинах хребта, який дозволив виділити статистично значущі критерії на основі яких розроблено алгоритм вибору хірургічного лікування при пухлинах хребта та проведена його клінічна апробація.

Умови одержання звіту: за договором. УкрІНТЕІ, 03150, м. Київ, вул. Антоновича, 180.

ЗМІСТ

1 Аналітичний огляд літератури.....	14
1.1 Новоутворення хребта.....	14
1.2 Вплив пухлини хребта на його опороспроможність, патогенез розвитку неврологічних порушень.....	16
1.3 Діагностика пухлин хребта.....	20
1.4 Біохімічні дослідження при новоутвореннях хребта.....	25
1.4.1 Біохімічні маркери лізису кісткової тканини.....	25
1.4.2 Біохімічні маркери остеогенезу кісткової тканини.....	27
1.5 Імунологічні маркери пухлинного росту.....	30
1.6. Біопсія хребта.....	33
1.7 Хірургічне лікування гематопоетичних та метастатичних пухлинних уражень хребта.....	34
1.7.1 Термінологія.....	35
1.7.2 Оціночні шкали та класифікації метастатичних уражень хребта, які використовуються при оперативному лікуванні...	36
1.7.3 Характеристика оперативних втручань при лікуванні пухлин хребта.....	52
2 Матеріали та методи дослідження.....	58
2.1 Матеріали та методи біохімічного та імунологічного досліджень....	58
2.2 Матеріали та методи морфологічного дослідження.....	
2.2.1 Експериментальне моделювання.....	61
2.2.2 Морфологічне дослідження.....	62
2.3 Матеріали та методи математичного та комп'ютерного моделю- вання.....	63
2.3.1 Матеріали та методи математичного та комп'ютерного моделювання нового ендопротеза поперекового хребця з ву- глець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу поперекового відділу хребта.....	63

2.3.2	Матеріали та методи математичного та комп'ютерного моделювання нового ендопротеза хребця з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного відділу хребта.....	68
2.4	Матеріали та методи експериментального біомеханічного дослідження нового ендопротеза з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного та поперекового відділу хребта.....	73
2.5.	Матеріали та методи статистичного дослідження	75
3	Клініко-лабораторні показники при пухлинах тканин хребта.....	84
4	Морфологічні особливості перебудови тіл хребців щурів за умов імплантації вуглецевого матеріалу.....	96
4.1	Структурні особливості тканин після імплантації вуглецевого матеріалу без покриття в тіло хребця поперекового відділу хребта	96
4.2	Структурні особливості тіла хребця поперекового відділу хребта після імплантації вуглецевого матеріалу з покриттям.....	99
5	Математичне та комп'ютерне моделювання нового ендопротеза	102
5.1	Математичне та комп'ютерне моделювання нового ендопротеза з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного відділу хребта.....	102
5.2	Методи математичного та комп'ютерного моделювання нового ендопротеза з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного відділу хребта.....	112
6	Експериментальне біомеханічне дослідження нового ендопротеза з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного та поперекового відділу хребта.....	122
7	Пристрої та способи для хірургічного лікування хребців пацієнтів з пухлинами хребта.....	128
7.1	Телескопічний ендопротез тіла хребця.....	128
7.2.	Спосіб пункційної вертебропластики ушкоджених тіл хребців.....	133

7.3 Транспедикулярний гвинт системи стабілізації хребта при лікуванні ушкоджених його хребців з розповсюдженим остеопорозом і множинними метастатичними ураженнями та з використанням пункційної вертебропластики кістковим цементом.....	136
8 Розробка алгоритму вибору об'єму хірургічного втручання при пухлинах хребта грудного та поперекового відділів	141
8.1 Дослідження адекватності і точності «лінійної» бальної шкали для вибору обсягу хірургічного втручання.....	141
8.2 Результати кластерного аналізу.....	144
8.3 Визначення важливості та статистичної значущості предикторів типу операції.....	150
8.4 Розробка і оцінювання точності математичної моделі для визначення типу операції на основі кореспондентського аналізу.....	151
8.5 Розробка і оцінювання точності математичної моделі для визначення типу операції на основі дерев класифікації.....	157
8.6 Формування і оцінювання точності загального алгоритму визначення обсягу хірургічного втручання на основі ансамблю моделей	160
8.7 Приклад визначення необхідного обсягу оперативного втручання	163
9 Клінічна апробація алгоритму вибору обсягу хірургічного втручання при пухлинах хребта з використанням нових розробок.....	167
9.1 Методики хірургічного лікування пухлин хребта з використанням пункційної вертебропластики.....	169
9.2 Методики хірургічного лікування пухлин хребта з використанням пункційної вертебропластики та транспедикулярної фіксації.....	176
9.3 Методики хірургічного лікування пухлин хребта з використанням восьмигвинтової фіксації на два хребці вище та на два нижче зони ушкодження.....	184
9.4 Методики хірургічного лікування пухлин хребта з використанням восьмигвинтової фіксації на два хребці вище та на два нижче зони ушкодження з використанням міжтілового імпланту.....	189
Висновки.....	194
Перелік джерел посилання.....	196

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

- АКФ – амінокінцеві фрагменти;
 АКФ – амінокінцеві фрагменти;
 АЛАТ – аланінамінотрансфераза;
 АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
 ЕОП – електронно-оптичний перетворювач
 ІСНЛ – індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів;
 ККФ – карбоксилкінцеві фрагменти;
 КФЛФ – кісткова фракція лужної фосфатази;
 ЛФ – лужна фосфатаза;
 МІ – місце імплантації;
 МРТ – магнітно-резонансна томографія;
 НКТ – новоутворена кісткова тканина;
 ПЕТ – позитронно-емісійна томографія;
 РЕА – раково-ембріональний антиген;
 ФРТ – фіброретикулярна тканина;
 ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;
 BSP – білок неколагенової природи;
 F + F – 2 хребця зверху, 2 знизу;
 F + F + K – 1-2 хребця зверху, 1-2 знизу + кейдж;
 F + V – 1 хребець зверху, 1 знизу + вертебропластика;
 NTX – амінотермінальні пептиди;
 TRAP – тартрат-резистентна кисла фосфатаза;
 V – вертебропластика;
 CTX – карбокситермінальні пептиди.

ВСТУП

Патологічний перелом хребта є найбільш поширеним ускладненням пухлинного процесу, що різко змінює якість життя пацієнта і вимагає корекції лікування. Тому розуміння механізмів патологічних переломів є ключовим моментом у їх профілактиці.

Найбільш поширеною причиною неврологічних розладів є компресія спинного мозку кістково–зв’язочними структурами хребта при патологічному переломі та деформації хребта або в результаті безпосереднього впливу на нього пухлинної тканини. При цьому компресія дурального мішка часто виникає під час патологічних змін у тілі хребця.

Добре відомо, що ефективність лікування для будь-якого онкологічного захворювання залежить від гістологічного типу пухлини і своєчасності її ідентифікації. Проблема діагностики новоутворень хребта полягає в тому, що майже всі патологічні стани хребта, будь то травма або захворювання на початковій стадії, проявляються аналогічними клінічними симптомами (локальний біль або біль, що іррадіює, неврологічні симптоми), що об’єднуються в поняття вертеброгенний синдром.

Аналіз літератури показує, що, незважаючи на високу інформативність сучасних методів діагностики, на сьогоднішній день, немає оптимального хірургічного алгоритму у пацієнтів з пухлинами хребта, немає визначення показань оперативного лікування при різних варіантах ушкодження хребта.

Ціль роботи – удосконалити діагностику та хірургічне лікування пацієнтів, хворих на гематопоестичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта.

Задачі роботи:

- За даними літератури провести аналіз діагностики та хірургічного лікування пухлин хребта.
- Вдосконалити діагностичні критерії на основі вивчення особливостей біохімічного, клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів з гема-

топоетичними та метастатичними ураженнями грудного та поперекового відділів хребта.

- Провести експериментальне дослідження на тваринах з використанням вуглець-вуглецевого композиту з різним покриттям.
- Провести математичне моделювання ендопротезу хребця для міжтілового спондилодезу грудного та поперекового відділів хребта на основі вуглець-вуглецевого композиту.
- Дослідити біомеханічне тестування імплантатів хребців на основі вуглець-вуглецевого композиту при міжтіловому спондилодезі.
- Провести аналіз результатів лікування пацієнтів, хворих на пухлини хребта та розробити алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування.
- Провести клінічну апробацію хірургічного лікування у пацієнтів, хворих на гематопоеичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта з використанням розробленого алгоритму.

Назви проміжних звітів:

2018 р – Удосконалити діагностику у хворих на гематопоеичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта. експериментально дослідити вуглець-вуглецевий композит.

2019 р – Розробка та удосконалення хірургічних втручань у хворих на гематопоеичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта.

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Новоутворення хребта

Внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей хребет часто є втягненим в той чи інший патологічний стан (аномалії розвитку, біохімічні, гормональні, метаболічні порушення, остеопороз, деформуючий остоз, остеомієліт, туберкульоз, сифіліс, ехінококоз, новоутворення, кісти та пухлиноподібні захворювання, тощо), що призводить до зміни його структури та порушення функції. У структурі вертеброгенної патології пухлини хребта посідають провідне місце. Різноманітність патології, труднощі діагностики, відсутність єдиного підходу до лікування пухлин хребта не дозволяють об'єктивно оцінити результати терапії та визначити стандартні підходи у вирішенні цієї проблеми.

Анатомічна структура хребця, гістологічний тип його власних та суміжних тканин визначають варіанти локалізації і шляхи розповсюдження пухлини. Так звані первинні пухлини виникають безпосередньо у хребцях або у суміжних тканинах з подальшим залученням кісткової структури хребта в патологічний процес. Вони діляться на доброякісні і злоякісні. Доброякісні пухлини зустрічаються досить часто і складають 20–40% всіх пухлин хребта і в переважній більшості випадків (60–80%) – виникають у пацієнтів молодого віку у перші три десятиліття життя.

На злоякісні пухлини хребта припадає 80% всіх новоутворень у пацієнтів старше 18 років [165, 115]. Первинні злоякісні пухлини хребта зустрічаються вкрай рідко, і якщо не взяти до уваги найпоширеніші з них системні лімфоретикулярні пухлини (Мієломна хвороба і лімфоми), то частка інших "істинних" новоутворень хребта становить 1 на 100 000 випадків на рік [150, 148].

Часто пухлина в хребті розвивається в результаті метастазів пухлинних

клітин з первинного осередку [168].

Існує чотири шляхи розповсюдження неопластичної тканини: артеріальний, венозний, лімфатичний та прямий шляхом проростання пухлини з сусіднього органу. Механізм розвитку метастазів обумовлений трьома основними факторами. Перший, коли ембол пухлинних клітин блокується природними фільтрами судинного русла – капілярна мережа печінки, легенів і кісткового мозку [146]. Щоб потрапити в кістковий мозок пухлинні клітини спочатку мають пройти крізь капілярні фільтри печінки та легенів, де можуть давати початок формуванню неопластичної тканини або обійти ці органи. Так, пухлини легенів можуть метастазувати в хребет напряму через сегментарні артерії, а карциноми молочної залози або простати досягають хребцевого стовпа через паравертебральні венозні сплетіння [60]. Там ретроградним шляхом пухлинні клітини можуть імплементуватися безпосередньо в судинні синуси тіла хребця, оминаючи первинну капілярну мережу [165, 115, 60].

Другим фактором є властивості самої тканини, яка сприймає пухлинні клітини. У відповідності з теорією «насіння і ґрунт» і «механічної теорії» капілярна мережа червоного кісткового мозку губчатої кістки має оптимальні біохімічні і гемодинамічні умови для інвазії і проліферації цих клітин [132]. Нарешті, третім важливим фактором є здатність до виживання самих пухлинних тканин у тканині реципієнта. Синтез простагландинів і остеобласт-активуючих факторів, а також захисної фібринової капсули, що ізолює пухлинні клітини в кістковому мозку, підвищує їх стійкість до зовнішнього впливу [85].

Найчастіше неопластична тканина локалізується в задніх і передніх відділах тіла хребця (близько 70 % і 60 %), ніжки дуги втягуються в процес рідше в 30 % і тільки у 10–20 % пацієнтів вона зустрічається в дузі та остистому відростку. Розповсюдженню пухлини за межі хребця перешкоджають так звані «бар'єрні» тканини. За ступенем резистентності вони розподіляються таким чином: найменш стійкими є задня повздовжня зв'язка і надкис-

ниця на бокових відділах хребця, а передня повздожна зв'язка, хрящові замикальні пластинки, фіброзне кільце і, власне, міжхребцевий диск відрізняються високою опірністю до новоутворень. Тому переважно горизонтальний тип розповсюдження пухлини у хребті є наслідком горизонтального типу його васкуляризації і слабкої опірності трабекулярної кістки, задньої повздожної зв'язки і надкісничі [23, 84]. Характерною особливістю ураження хребта є те, що переважна більшість новоутворень, що локалізуються в тілі хребця або ніжках дуги є злоякісними, а на задніх елементах – доброякісними [165, 115].

1.2 Вплив пухлини хребта на його опороспроможність, патогенез розвитку неврологічних порушень

Патологічний перелом хребта є найбільш частим ускладненням пухлинного процесу, що різко змінює якість життя пацієнта і потребує корекції процесу лікування. Тому розуміння механізмів розвитку патологічних переломів є ключовим моментом у їх профілактиці.

Перш за все пухлина чинить механічний тиск на кісткові трабекули хребця, що призводить до їх ішемії і резорбції. При цьому спочатку уражаються губчаста, а потім і кортикальна кістка [44]. Неопластична тканина, що розвивається у хребці продукує велику кількість різноманітних факторів, що напряму або опосередковано сприяють резорбції його губчастої кістки. Підвищена резорбція кістки моделюється через синтез пухлинними клітинами факторів, що активують остеобласти, в тому числі інтерлейкіну (ІЛ–1, макрофагального колонієстимулюючого фактора та ІЛ–6 [44]. Аналогічний ефект мають простагландини, що продукуються клітинами пухлин молочної залози і нирок [91]. Необхідно також враховувати той факт, що деякі новоутворення, змінюючи гормональний фон організму, сприяють розвитку розповсюдженого остеопорозу [44, 43].

У відповідь на пухлинну інвазію в кістковій тканині відбувається активація репаративних процесів, при чому вважають, що їх активність зворотно- пропорційна біологічному потенціалу пухлини. Агресивні пухлини, що швидко ростуть асоціюються з мінімальною регенеративною реакцією кісткової тканини і рентгенологічно характеризуються як літичні. Менш агресивні утворення, або такі, що повільно ростуть супроводжуються активізацією процесів відновлення структури кістки різного ступеня, рентгенологічно проявляються як бластичні. Зміни активності новоутворення протягом періоду росту характеризуються змішаним типом репаративної регенерації кістки. В цих випадках рентгенологічна картина може бути представлена бластичним і літичним процесами одночасно змішані Mts, як в осередках різних локалізацій (наприклад, при множинному метастатичному ураженні), так і в межах одного осередку. В ході гістологічних досліджень якісних відмінностей в реакції кісткової тканини при бластичних процесах не виявлено, виявлені лише кількісні відмінності, що відображають інтенсивність відновлювальних процесів [125]. Оскільки ризик патологічного перелому хребця з нестабільністю і деформацією хребця є дуже високим при літичних пухлинах можна вважати, що вірогідність їх розвитку визначається типом відповіді кісткової тканини на пухлинну інвазію [107].

Серед основних факторів ризику виникнення патологічного перелому відзначають розмір пухлини [113, 143]. Відомо, що вибуховий перелом здорового хребця відбувається в результаті гідравлічного ефекту, що виникає під дією великого травматичного посилення, яке призводить до швидкого збільшення тиску всередині нього і порушення цілісності замикаючих пластинок [101]. Що стосується перелому хребця, ураженого пухлиною, то його механізм відрізняється тим, що перелом трабекулярної кістки, в переважній більшості випадків, відбувається без порушення цілісності замикаючих пластинок [69]. Значні розміри пухлини, що досягають 50% тіла хребця призводять до виразного зміщення силових ліній в радіальному напрямку, зміні

(підвищенню внутрішньокісткового тиску і відповідно, слабкості самої кістки), в той час, як розміри літичної пухлини, що не перевищують 25 % тіла хребця, істотно не впливають на його міцність [69].

Наведені дані послужили основою для розробки критеріїв міцності кістки при прогнозуванні і профілактиці патологічних переломів хребців при їх пухлинному ураженні. Як найбільш зручний індикатор міцності трабекулярної кістки обрано лінії напруження, що дозволяють визначити характер локального ушкодження і ступінь деформації хребця [69, 140].

Наступним етапом в ланцюзі патологічних змін хребта, що відбуваються після перелому хребця є його деформація. Нажаль, дослідження статико-біохімічних порушень хребцевого стовпа у даної категорії пацієнтів є нечисленними і в основному стосуються метастатичних пухлин. Це вочевидь зумовлено тим, що первинні пухлини хребта рідко зустрічаються і діагностуються переважно на пізніх стадіях (тобто на стадіях патологічного перелому), а їх виявлення у більшості випадків потребує радикального лікування (особливо при злоякісних ураженнях).

Окрім перелому хребця причиною виникнення деформації є больова симптоматика, що супроводжується асиметричним напруженням паравертебральних м'язів, так званими «анталгічними» позами деформації [31].

Причому, тривалий розвиток захворювання при ураженні хребта доброякісною пухлиною часто асоціюються зі структурними змінами хребців і міжхребцевих дисків, що потребує диференціальної діагностики з ідіопатичним сколіозом [1, 28].

Прослідкувати за процесом формування структурних змін ураженого хребця і хребта в цілому можна в групі пацієнтів з метастазами. Це пов'язано з високою частотою патології і ефективністю променевої та препаративної терапії. Найбільш повно цей процес відображений в класифікації Asdourian P. L. and all [154].

Автори виявили, що процес втрати міцності хребця виникає вже на

стадії пухлини типу ІА або ІІІ в результаті порушення його структури. Стадія ІІА або ІІВ (перелом однієї або обох замикальних пластинок) характеризується слабкістю трабекулярної кістки і пролабіюванням диска в тіло хребця. Прогресування колапсу хребця призводить до формування трикутного фрагмента між його задньою стінкою і замикальними пластинами, який в результаті зміщення в просвіт хребцевого каналу часто є причиною неврологічних ускладнень. При цьому форма деформації залежить від цілісності вентральної і бокових стінок хребця. Так деформація ІІА типу найбільш характерна для грудного відділу хребта і призводить до формування патологічного кіфозу. Симетричне «просідання» хребця (тип ІГО) притаманне шийному і поперековому відділам. Втягнення в процес трьох опорних колон сегменту хребта [76] призводить до його підвивиху й абсолютної нестабільності.

Неврологічні ускладнення пухлинного процесу в хребті зустрічаються від 5 % до 20 % пацієнтів. Як правило, вони різко порушують якість життя пацієнтів і виходять на перший план в клінічних проявах захворювання, а також нерідко є причиною кардинальної зміни тактики лікування пацієнтів. Більш того, у пацієнтів з метастатичними пухлинами хребта після виникнення параплегії середня тривалість життя складає лише 3–4 місяця [165].

Найчастіше причиною неврологічних порушень є компресія спинного мозку і його утворень кістково–зв’язковими структурами хребта при патологічному переломі і деформації хребта або в результаті безпосереднього впливу на нього пухлинної тканини. При цьому компресія дурального мішка частіше виникає при патологічних змінах в тілі хребця. Іншою причиною цих ускладнень є паравертебрально розташовані пухлини, які проростають у хребцевий канал через міжхребцевий отвір.

Неврологічні порушення можуть виникати раптово або розвиватися поступово протягом декількох днів або тижнів. Їх важкість залежить від ступеня стенозу хребтового каналу, рівня ураження хребця, виду пухлини і ступеня порушення васкуляризації спинного мозку та його утворень. Так,

К.О. Barron зі співавторами [58], аналізуючи 127 випадків пухлинного ураження хребта з неврологічними порушеннями відзначив, що параплегія найчастіше розвивалася у перші 48 годин у пацієнтів з раком легенів, лімфомою і карциномою нирки, а у пацієнтів з метастазами раку молочної залози неврологічні порушення розвивалися поступово. Доведено, що швидкий розвиток неврологічних порушень пов'язаний з порушенням артеріального кровопостачання спинного мозку і розвитком його інфаркту, а повільний – венозного відтоку. А. Kato зі співавторами [112], вивчаючи судинні патофізіологічні зміни, що виникають при епідуральній компресії на фоні пухлинного ураження відзначив, що спочатку відбувається компресія і облітерація венозного сплетіння хребта, яка призводить до розвитку набряку спинного мозку. Потім в результаті збільшення розміру пухлини розвивається механічне стиснення спинного мозку, що супроводжується нарощуванням циркуляторних розладів і при досягненні критичного рівня відбувається безповоротна втрата його функції. При цьому циркуляторні зміни при пухлинному ураженні хребта відрізняються від змін при його травмах. Так порушення артеріального кровопостачання внаслідок компресії пухлиною є не характерним. Найчастіше патогенез гемодинамічних порушень в цих ситуаціях ґрунтується на порушенні венозного відтоку в результаті обструкції епідуральних вен, підвищення проникності стінки судини, що супроводжується внутрішньою венозною геморагією. Венозна оклюзія може виникати як в результаті інфільтрації пухлиною, так і механічної компресії судини.

1.3 Діагностика пухлин хребта

Добре відомо, що ефективність лікування будь-якого онкологічного захворювання залежить від своєчасної діагностики. Проблема діагностики новоутворювань полягає у тому, що практично усі патологічні стани хребтового стовпа, будь то травма або захворювання, проявляються схожими клінічними симптомами (біль локальний або той, що іррадіює, неврологічні симп-

томи), об'єднаними в поняття «вертеброгенний синдром».

Всі діагностичні ознаки пухлинного ураження хребта можна розділити на абсолютні і відносні. Абсолютні критерії нечисленні, до них належать результати гістологічного дослідження і рентгенологічна картина деяких доброякісних пухлин. Решту даних, отриманих в ході клінічних і інструментальних методів дослідження вважають відносними. Тому при підозрі на пухлинне ураження хребта в діагностичному алгоритмі використовують всі можливі дослідження для комплексної оцінки великих і малих ознак неопластичного процесу.

Клінічна картина захворювання характеризується больовим синдромом різного ступеня інтенсивності, неврологічними розладами і деформаціями хребтового стовпа. Біль в спині є найчастішим (понад 95% випадків) і першим проявом захворювання. За своєю природою він може бути локальним або таким, що іррадіює (корінцевим). Частіше за все він носить постійний характер і мало асоціюється з навантаженням. Нічний біль відзначають 30–80% пацієнтів. Неврологічні розлади, як вже було відзначено, в основному розвиваються поступово і практично завжди після больової симптоматики. При цьому у 70% пацієнтів вони з'являються на фоні попередньо верифікованої пухлини, а в 30% випадків діагноз залишається невідомим.

Рентгенологічне обстеження пацієнтів є першим обов'язковим інструментальним методом дослідження в структурі всіх діагностичних алгоритмів [166]. Однак лише деякі пухлини хребта мають характерні рентгенологічні ознаки (наприклад, «набухання» і ущільнення вертикальних трабекул у пацієнтів з гемангіомою, «vertebra plana» при еозинофільній гранульомі, склеротичний осередок в ніжці дуги при остеоїд–остеоїті і остеобластомі. «Поточені міллю краї» при мієломі або у вигляді «цибулярної шолухи» у пацієнтів з пухлиною Юїнга. Переважна більшість новоутворювань не має специфічної рентгенологічної картини [43]. Рентгенологічними ознаками пухлинного ураження хребта є зникнення тіні ніжки дуги, локальні і дифузні зміни щільності

тіла хребця з ділянками резорбції або склерозу, а також зміна форми хребця внаслідок його патологічного перелому.

При оцінці чутливості променевих методів діагностики під час пухлинних процесів хребта виявлено, що в понад 50% випадків губчата кістка хребця уражується до того, як це виявляється при стандартному рентгенологічному обстеженні [97]. Можливості ранньої діагностики пухлин хребта значно поліпшилися з появою комп'ютерної томографії (КТ). КТ дозволяє виявити патологічні зміни у кістці при відсутності змін на рентгенограмах в понад 75% випадків. У передопераційному плануванні метод дозволяє оцінити якість кісткової тканини на межі з новоутворенням і визначити зону резекції пухлини [173]. Однак, КТ не дає можливості добре візуалізувати м'якотканинний компонент пухлини, що особливо важливо при наявності компресії спинного мозку. Ці труднощі частково можуть бути усунені використанням контрастуючих препаратів.

Значно більшу чутливість має магнітно–резонансна томографія (МРТ), яка дозволяє виявити патологічні зміни в хребці на самих ранніх стадіях процесу, коли пухлина тільки починає свій розвиток в речовині кісткового мозку і не ушкоджує кісткову тканину [173]. При цьому розміри новоутворення можуть не перевищувати 2–3 мм. Тим не менш, в літературі відсутні дані про наявність специфічних МРТ–ознак різноманітних пухлин хребта, підтверджених гістологічним обстеженням. МРТ і КТ–дослідження є незамінними при виборі методики лікування даної категорії пацієнтів, особливо, при плануванні операції. Вони дозволяють отримати трьохплощинну реконструкцію осередку ураження та розташування пухлини відносно довколишніх тканин (хребця, спинного мозку і його утворювань, судин, паравертебральних м'язів, тощо).

Додатковим методом діагностики, що дає істотну інформацію про характер пухлинного процесу хребта є радіоізотопне сканування (сцинтиграфія) кістяка, що дозволяє реєструвати зміни метаболізму тканин. Наразі ра-

ніше широко застосовувані радіонукліди такі як ^{82m}Sr , $^{\text{w}}\text{Sr}$, ^{47}Ca змінені такими ізотопами як технецій(Tc)–99т поліфосфат або технецій(Tc)– дифосфонат через більш зручну їх реєстрацію, короткий час напіврозкладу і дешевизну використання [43, 124].

Сцинтиграфія надзвичайно високочутлива і дозволяє виявити новоутворення задовго до того (від 2 до 18 місяців), як воно стане видне на рентгенограмах. На жаль, даний метод дослідження не має специфічності до пухлинної тканини, оскільки накопичення радіоізоотопів характерне для будь якого процесу, що характеризується остеобластичною активністю. Тому при позитивній сцинтиграфії необхідно виключити переломи, інфекційні і запальні зміни кістки, що супроводжуються репаративними процесами в ній. Не дивлячись на те, що методика є неспецифічною, вона дозволяє значно скоротити час діагностики остеоіндуктивних пухлин. Окрім прямого виявлення пухлини хребта остеосцинтиграфія може бути використана для оцінки остеобластичної активності в середині та із зовні пухлини. Наприклад, у пацієнтів з остеохондромою сполучення больового синдрому і позитивної сцинтиграфії нерідко свідчить про злоякісний характер процесу з трансформацією у хондросаркому. В цілому, як свідчить досвід, пухлини з позитивним результатом сцинтиграфії мають тенденцію до агресивного росту або малігнізації.

Іншим методом радіонуклідної діагностики, що активно розвивався в останнє десятиріччя є позитронно–емісійна томографія (ПЕТ), що ґрунтується на реєстрації накопичення в кістковій тканині ^{18}F –FDG іону, (що заміщує гідроксильну групу в кристалі гідроксиалатиту і утворює фтор апатит) [163]. Однак, переконливих даних про переваги ПЕТ перед Tc–сцинтиграфією в дослідженні патологічних процесів хребта немає, а висока собівартість поки не дозволяє використовувати цей метод на практиці.

У діагностиці злоякісних новоутворень тканин опорно-рухової системи (остеосарком, хондросарком, фібросарком та інших), і, зокрема, пухлинних процесів хребта, часто виникають труднощі з оцінки даних інструментальних

методів діагностики, зокрема при малому обсязі ураження та на початкових стадіях розвинення. Окрім цього, далеко не всі медичні заклади мають у арсеналі такі високотехнологічні і високовартісні діагностичні прилади, як КТ та МРТ.

Економічно доцільним і доступним додатковим діагностичним методом ранньої діагностики пухлинного ураження кісток могло б стати визначення концентрацій серологічних та імунологічних маркерів у сироватці крові пацієнтів, котре дозволяє у стислий термін якісно та кількісно оцінити ступінь кісткової резорбції при кісткових пухлинах [10, 95].

До маркерів злоякісного росту належать речовини різної природи: антигени, гормони, ферменти, глікопротеїни, ліпіди, білки, метаболіти [33]. Синтез маркерів обумовлений особливостями метаболізму ракової клітини, котрі забезпечують її автономність, агресивність зросту, здібність до метастазування. Аномальна експресія геному є одним з провідних механізмів продукції маркерів пухлинними клітинами, котрий обумовлює синтез ембріональних, плацентарних і ектопічних ферментів, антигенів та гормонів [32].

Відомий широкий спектр маркерів при різних локалізаціях раку, проте лише поодинокі з них можуть частково відповідати поняттю «ідеальний маркер». На теперішній час поки що не існує пухлинних маркерів, що відповідають визначенню ідеальних, тобто маркерів з майже 100% специфічністю та 100% чутливістю (що обов'язково виявляються навіть на ранніх стадіях розвинення пухлини) [33, 16].

Маркери ремоделювання кісткової тканини, задіяні у пухлинному процесі у кістці, деякі автори розмежовують на 2 великі групи: маркери остеолізису та остеогенезу [138]. На теперішній час в літературі описана низка білків (і тест-систем для їх визначення), що можуть характеризувати інтенсивність даних процесів у організмі людини. По походженню до першої групи належать: С- та N-кінцеві тілопептиди колагену I типу, не колагенові білки та продукти їх деградації (кістковий сіалопротеїн) та ферменти (тарtrat-резистентна кисла фосфатаза – TRAP-5b).

1.4 Біохімічні дослідження при новоутвореннях хребта

1.4.1 Біохімічні маркери лізису кісткової тканини

Карбокси- та амінотермінальні пептиди (CTX та NTX) є кінцевими фрагментами колагену I типу, що відокремлюються від нього під впливом ферментів остеокластів. Вони є основними продуктами розпаду колагену I типу, визначення яких застосовується у клінічній практиці [87]. В літературі згадано про їх застосування у якості маркерів остеолізису при кісткових метастазах солідних пухлин [66]. Проте, згідно з даними ряду авторів, кореляція вмісту цих пептидів у сироватці крові і в сечі зі ступенем резорбції кісток – помірна, а діагностична чутливість – недостатня. Крім цього, дані маркери недостатньо специфічні для уражень кісткової тканини через те, що колаген I типу у організмі людини вміщують не тільки кістки, а й інші тканини: хрящова, м'язова, дентин, шкіра [87].

Кістковий сіалопротеїн (BSP) – білок неколагенової природи, що вміщує сіалові кислоти. Це один з кальційзв'язуючих глікопротеїнів кістки, основними функціями якого є мінералізація та стабілізація четвертинної структури колагену. BSP, що входить до білкового кісткового матриксу, руйнується ферментами остеобластів у процесі патологічного та фізіологічного остеолізису з надходженням сіалопротеїну у кровоносне русло. У результаті сироваткова концентрація BSP у крові при активації процесів резорбції кісткової тканини в організмі зростає [139]. Ріст концентрації BSP спостерігається при метастатичному ураженні кісток раком молочної, щитоподібної та передміхурової залоз. Підвищення сироваткової концентрації BSP у пацієнтів на рак молочної та передміхурової залоз вказує на значний ризик розвитку кісткових метастазів. Таким чином, BSP уявляє перспективний маркер активації остеолізису кісткової тканини.

Тартрат-резистентна кисла фосфатаза (TRAP) – є металовміщуючим ензимом, одна з форм якої –TRAP-5b – секретується остеокластами і приймає

участь у ремоделюванні кісткової тканини [126]. В основі біохімічної молекулярної структури цього ферменту лежить пептидний ланцюг, що вміщує N-зв'язані олігосахариди, дисульфідний мостик, відкритий протеолітичний центр, що володіє окислюючою активністю і вміщує 2 іони заліза: пасивний Fe^{3+} і активний Fe^{2+} . Головна функція TRAP – генерувати активні форми кисню за допомогою іона Fe^{2+} при нейтральній рН [110] і за їх допомогою здійснювати розпад кісткового матриксу у везикулах остеобластів шляхом вільно-радикальних реакцій окислення.

У циркулюючій крові визначаються 2 форми TRAP: 5a та 5b. TRAP-5a складається з одного поліпептидного ланцюга масою 33 кДа, а TRAP-5b має 2 поліпептидних ланцюга масою 16 та 23 кДа відповідно TRAP-5a синтезується головним чином макрофагами та дендритними клітинами, а TRAP-5b – остеокластами [108].

Резорбція кістки здійснюється за рахунок секреції остеокластами кислот, протеолітичних ферментів і, зокрема, катепсину К, у проміжок між кістковою тканиною та мембраною остеобластів, що отримав назву резорбційною лакуною [161]. Кислоти розчиняють мінеральні складники кісткової тканини, у той час як катепсин К і інші протеолітичні ферменти каналізують руйнування органічного кісткового матриксу. Безпосередньо в остеокласті відбувається злиття лізосом, що вміщують TRAP, з везикулами, в які були поглинуті продукти руйнації кісткового матриксу, з утворення більших вакуолей, у яких катепсин К відділяє від TRAP кінцевий пептид з утворенням TRAP-5b [53].

Враховуючи вищезазначені дані виникла думка, що активність TRAP-5b відображає інтенсивність кісткової резорбції. Зміни останньої завжди супроводжуються й зміною кількості та активності остеокластів, відповідно і TRAP-5b, що секретується в них, буде віддзеркалювати інтенсивність резорбції кістки.

Результати низки клінічних досліджень свідчать про те, що рівень TRAP-5b у сироватці крові зростає у пацієнтів з патологічними станами кіст-

кової системи, як остеопороз у менопаузі, хвороба Педжета, кісткові метастази раку передміхурової та молочної залоз (при цьому чутливість методу склала 70–90 %).

На теперішній час у вітчизняній та зарубіжній літературі практично відсутні публікації з використання TRAP–5b у якості маркера при первинній та уточнюючій діагностиці у пацієнтів з первинними пухлинами кісток і, зокрема, хребта. Механізм деструкції кісткової тканини при первинному та метастатичному пухлинному ураженні схожий: навкруги будь-якої кісткової пухлини протікає процес патологічного ремоделювання кісткової тканини. У зв'язку з цим, уявляється доцільним застосування TRAP–5b як маркера при первинній та уточнюючій діагностиці у пацієнтів, для оцінки адекватності протипухлинної терапії, а також з метою доклінічного виявлення рецидивів у пацієнтів з первинними злоякісними новоутвореннями кісток.

1.4.2 Біохімічні маркери остеогенезу кісткової тканини

На сьогоднішній день перспективними для використання у клінічній практиці маркерами синтезу кісткової тканини вважають: остеокальцин (ОК), кінцеві пептиди проколагену I типу, а також кісткову фракцію (ізофермент) лужної фосфатази.

Одними з найчастіше застосовуваних маркерів кісткоутворення білкового походження є ОК – специфічний маркер активності остеобластів [67]. ОК є білком з молекулярною масою 5,8 кДа, котрий складається з 49 амінокислотних залишків, до числа яких входять три залишки карбоксильованої глютамінової кислоти, спроможних зв'язувати іони кальцію. Аналогічно сіалопротеїну, він стабілізує четвертинну структуру колагену, здійснюючи контроль його синтезу.

У науковій літературі згадується про застосування ОК у якості маркера кісткоутворення при різних патологічних станах кісток, у тому числі й у ви-

падках метастазів злоякісних новоутворень. Наприклад, Y.Arai [56] оцінили сироваткову концентрацію ОК у 32 пацієнтів з локалізованим раком простати і у 31 особи з метастазами у кістках. Виявлено вірогідне зростання вмісту ОК у пацієнтів з дисемінацією процесу порівняно з групою пацієнтів з локалізованою формою пухлини. Рівень ОК, що перевищував референтні значення, був зафіксований у 20 з 25 пацієнтів осіб з метастазами раку простати.

В останні роки було встановлено, що засновані на виявленні моно- та поліклональних антитіл способи визначення вмісту ОК в сироватці крові, мають порівняно низьку специфічність внаслідок того, що застосовувані антитіла перехресно реагують з продуктами руйнування цього ензиму, що на думку низки авторів [153] і обмежує використання даного маркера у клініці.

Синтез основного білка кісткової тканини – колагену I типу – остеобластами проходить через стадію утворення проколагену I типу, на протязі якої аміно- та карбоксикінцеві його фрагменти (АКФ, ККФ) відокремлюються від молекули проколагену I типу за допомогою специфічних ферментів вже після його вивільнення з остеобластів. Зріла молекула колагену I типу приймає участь у формуванні фібрил кісткового матриксу, а термінальні фрагменти попадають у мікроциркуляцію, де відбувається їх подальша деградація. Співвідношення між обсягом зрілого колагену, що потрапляє у кістковий матрикс і кількістю АКФ та ККФ, що потрапляють до кровотоку, теоретично дорівнює одиниці, тому за концентрацією АКФ та ККФ проколагену I у сироватці уявляється можливим оцінювати активність остеобластів з синтезу колагену I типу [23]. У той же час, сироваткова концентрація АКФ та ККФ не є справжнім відображенням активності остеогенезу через те, що дані маркери занадто швидко інактивуються у печінці.

Лужна фосфатаза (ЛФ) – фермент, що міститься у сироватці крові, складається з декількох фракцій. Кісткова фракція (ізофермент) лужної фосфатази (КФЛФ) є одним з перших ферментів, що був виявлений у кістковій тканині. При цьому було встановлено, що за допомогою специфічного механізму

му він фіксується на клітинній мембрані остеобластів, від активності яких і залежить її вміст у кістці [102]. Концентрація КФЛФ у сироватці крові відображає активність остеобластів і є одним з маркерів остеогенезу, що найчастіше застосовується у клінічній практиці [35].

Можливість використання загальної ЛФ і її кісткового ізоферменту як маркерів метаболізму кісткової тканини досліджена при декількох патологічних станах кісток, таких як остеопороз, метастатичні ураження скелету при пухлинах різної локалізації та морфології [67, 61], а також при первинному пухлинному ураженні кісткової тканини [64, 145]. За даними А. Berruti та співав. і J. Brown та співав. [61], J. Brown et al. [67], зростання концентрації КФЛФ у сироватці крові спостерігалось: у 72 % пацієнтів з метастатичним ураженням скелету при раку нирки, у 60 % – при раку молочної залози і у 54 % – при раку легенів. Також збільшення у 1,6 рази кількості ускладнень, що вимагали хірургічних втручань, було виявлено у групі пацієнтів з підвищеним вмістом КФЛФ у сироватці у порівнянні з пацієнтами, вміст КФЛФ у яких був у межах референтних величин. За даними Р. Magnusson та співав., у пацієнтів, що хворі на рак передміхурової залози з метастазами у хребці виявили збільшення сироваткової концентрації КФЛФ після початку антирезорбтивної терапії, що на думку авторів, пов'язано з посиленням репаративних процесів у осередку ураження кісткової тканини пухлиною. М.В. Пашковим (2008) [36] виявлено зростання рівня КФЛФ у плазмі крові за 5–15 місяців до клінічного спостереження множинних кісткових метастазів (у т.ч. й у хребці) у жінок, хворих на рак молочної залози, що також підтверджує високу діагностичну чутливість методу.

Діагностична чутливість загальної фракції ЛФ у якості маркера при діагностиці первинної остеосаркоми, за даними літератури, складає від 46 % до 90 % [145]. Деякі автори навіть вважають доцільним використання загальної ЛФ у якості прогностичного чинника [64].

Проте, як показали подальші дослідження, специфічність та чутливість

загальної ЛФ як маркера для уточнюючої діагностики та прогнозу протікання пухлинного процесу при остеосаркомі виявились далекими від бажаних.

Отже, до теперішнього часу комплексна діагностика первинних злоякісних та метастатичних новоутворень кісток та хребта у переважній більшості спеціалізованих клінік не включала обстеження на показники ремоделювання кісткової тканини. Такі маркери визначались лише у окремих поодиноких лабораторіях. Зважаючи на вищезазначені дані, дослідження з використання КФЛФ та TRAP-5b у якості серологічних маркерів у пацієнтів з первинними пухлинними ураженнями кісток та хребта можна вважати теоретично обґрунтованим.

На тлі вкрай недостатньої кількості досліджень з розробки комплексу серологічних маркерів малігнізації кісткових новоутворень суттєвим внеском у цьому напрямку є роботи відділу лабораторної діагностики ДУ «Інституту патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України». У результаті тривалих досліджень встановлено, що інформативною ознакою малігнізації пухлин кісток різної локалізації може вважатись зростання рівня екскреції глікозаміногліканів та кальцію, у той час, як при доброякісних пухлинах спостерігався їх вміст у межах референтного діапазону значень. Екскреція фосфору мала низьку інформативність тому, що виявлені її величини не мали суттєвих відмінностей у пацієнтів з пухлинами різних видів.

В цілому, у результаті проведених досліджень застосований комплекс біохімічних маркерів виявив достатній рівень інформативності і може бути використаний для диференційної діагностики пухлин кісток різної локалізації разом з іншими видами обстеження.

1.5 Імунологічні маркери пухлинного росту

Імунологічна лабораторна діагностика онкологічних захворювань людини базується на виявленні в організмі пухлиноспецифічних антигенів, проти-

пухлинних Т-лімфоцитів та цитокінів. З числа маркерів новоутворень у сучасній лабораторній діагностиці одержали пріоритет у фахівців не тільки онкофетальні антигени, але й антигени плаценти, поліпептидні гормони та продукти екзокринної секреції. Так, α -фетопротеїн, за складом глікопротеїн, як діагностичний критерій, має 2 основних клінічних використання: по-перше, раннє виявлення і моніторинг переважно гепатоцелюлярної карциноми; по-друге, моніторинг ефективності терапії даної хвороби. Підвищення вмісту α -ФП при гепатоцелюлярному раку печінки у 50 % пацієнтів виявляється на 1–3 місяці раніше, ніж клінічні ознаки хвороби [76]. Раково-ембріональний антиген (РЕА), глікопротеїн, що формується під час ембріонального розвитку у шлунково-кишковому тракті. Переважне застосування РЕА – моніторинг динаміки розвитку пухлинного росту та ефективності терапії у пацієнтів з колоно-ректальною карциномою [117].

Особливу роль в антибластомній функції в останній час відводять цитокінам [114]. Цитокіни – білки активованих клітин імунної системи з молекулярною масою від 10000 до 45000 Да, які здійснюють міжклітинні взаємодії усіх ланок імунної системи. Головними їх функціями є забезпечення механізмів підтримання морфо-генетичного гомеостазу, регуляція захисних реакцій на системному та місцевому рівнях, а також окремих нормальних фізіологічних функцій, ембріогенезу [24]. Цитокіни забезпечують розвинення повноцінної та адекватної запальної реакції в організмі, здійснюють негативну та позитивну регуляцію всіх клінічних еквівалентів запалення [3], регуляцію механізму запальної реакції.

Цитокіни виконують функції трансмітерів міжклітинної взаємодії в нормі та патології, формують мережу комунікаційних сигналів між клітинами імунної системи та клітинами інших органів та тканин. Від цитокінів у значній мірі залежить виживаність, стимуляція або пригнічення росту клітин, їхне диференціювання та функціональна активність, апоптоз. Під час взаємодії цитокінів з рецепторами на поверхні клітин у ядрі активуються відповідні ге-

ни, що кодують синтез низькомолекулярних сполук, які регулюють зазначені вище процеси [47].

Однією з особливостей функціонування цитокінів є те, що більшість з них не синтезується постійно, але дуже швидко секретується та продукується під впливом антигенних, мітогенних та інших стимулів у незначній (пікомолярній) кількості [35, 52]. Індукція секреції цитокінів Т-клітинами, зазвичай, антигенспецифічна; продукція макрофагами стимулюється ендотоксином, іншими бактеріальними білками, вірусами або іншими цитокінами. У зв'язку з нетривалим напівперіодом життя їхня регуляція здійснюється швидко і точно на транскрипційному рівні.

Основними функціями цитокінів є регуляція гемопоезу, імунної відповіді, запалення, участь у ангіогенезі, апоптозі, ембріогенезі, канцерогенезі [15]. Цитокіни можна розділити на декілька «родин»: ІЛ, пухлинонекротизуючі фактори, ростові фактори, інтерферони, хемокіни та ін. У залежності від клітин-продуцентів відокремлюють ІЛ, монокіни та лімфокіни.

Такі цитокіни як ІЛ-2 та ФНП- α здійснюють активацію клітин-фагоцитів та натуральних кілерів, які складають першу оборонну «лінію» в антибластомному захисті. А такі класичні прозапальні ІЛ, як ІЛ-1 β та ІЛ-6 деякі автори наділяють також і пробластомними властивостями [15].

Загалом, у картині ролі цитокінів у перебігу пухлинного росту на сьогодні лишається достатньо багато «білих плям». Теоретичні пошуки в онкоімунології з даного питання залишаються доволі актуальними й продовжуються.

Розглянуті вище відомості й факти з наукової літератури наведені у відповідності до домінуючої поки що у науковому співтоваристві т.н. «концепції онкогена». На сьогоднішній момент у теоретичній онкології можна спостерігати майже повсюдне домінування редукціоністських поглядів та підходів, апофеозом яких стала остання. Згідно з нею вважається, що молекулярно-клітинна фенотипічна своєрідність та особливості злоякісних пухлинних клітин визначаються на рівні геному, та постулюється, що мішенню протира-

кової терапії повинні бути саме змінені клітини з малігнізованим ростом [38]. Але при цьому справжнього «прориву» у терапії раку до останнього часу не спостерігається і онкологи–теоретики та клініцисти–онкологи на превеликий жаль працюють здебільшого автономно.

На теперішній час накопичено також чимало експериментальних даних та клінічних спостережень, що знаходяться у протиріччі з цією концепцією. І в багатьох провідних патофізіологів та клінічних імунологів викликає сумніви, чи є «концепція онкогену» провідною в поясненні причин атипового пухлинного клітинного росту.

1.6 Біопсія хребта

За допомогою наведених способів діагностики з великим ступенем вірогідності можуть бути виявлені тільки поодинокі пухлини. В переважній більшості випадків заключним етапом діагностичного пошуку є гістологічне дослідження з метою визначення клітинного складу пухлини. Для цього використовують закрити (пункційну) або відкрити (інтраопераційну) біопсії. Відмінності цих методик полягають у ступені їх інвазії та інформативності. Пункційна біопсія вважається кращою з точки зору меншого ризику контамінації оточуючих тканин. Однак її інформативність не перевищує 75% і вважається максимальною при дослідженні м'якотканинного або літичного компонентів пухлини, а не зони кісткової тканини або некрозу. Для підвищення інформативності пункційної біопсії рекомендується ретельне попереднє обстеження осередку ураження за допомогою сучасних променевих і не променевих методів діагностики. Для дослідження тіла хребця або паравертебрального компонента пухлини кращим вважається транспедикулярний доступ, тому що він знижує ризик контамінації оточуючих тканин і при необхідності дозволяє виконати надійний гемостаз міста біопсії шляхом введення метилметакрилату [128]. Кровотеча з утворенням гематоми є частим усклад-

ненням пункційної біопсії добре васкуляризованих пухлин хребта, наприклад, аневризми кісткової кістки та гемангіоми, і окрім розповсюдження пухлинних клітин, може призвести до розвитку неврологічних ускладнень [128].

Відкрита біопсія зараз має дуже обмежені показання у зв'язку з високим ризиком травматичності цієї маніпуляції, небезпеки контамінації оточуючих тканин та прогресування первинної пухлини у відповідь на механічне ушкодження. Тому вона рекомендована тільки за умови наступної резекції пухлини після біопсії і дренуванням зони осередку ураження [128].

Необхідно відзначити, що навіть при гістологічній верифікації пухлини у пацієнтів з підозрою на метастатичне ураження кісткової тканини у 20–30% випадків локалізація первинного осередку залишається невідомою. Ця обставина прямо залежить від клітинного складу пухлини. Так, аденокарциноми складають до 60 %, недиференційований рак – до 30 %, а плоскоклітинний – від 5 % до 10% цих новоутворень [127, 116]. З урахуванням високої вірогідності негативного впливу відкритої біопсії, як на новоутворення, так і на суміжні тканини, її рекомендується використовувати тільки у крайніх випадках для вирішення питання про тактику лікування пацієнта, а не з метою швидкого отримання даних про клітинний склад пухлини.

1.7 Хірургічне лікування гематопостичних та метастатичних пухлинних уражень хребта

Проблема лікування первинних і метастатичних пухлин хребта існує давно. Перше повідомлення про клінічні прояви цієї патології з'явилося у другій половині XVIII сторіччя. Lescat (1753) описав ракову пухлину хребта у молодого чоловіка [28]. Усі наступні повідомлення, що належать до XIX сторіччя, мали описовий характер поодиноких випадків і пояснювалися загальним рівнем розвитку медицини того часу. Перспективи у дослідженні та лікуванні даної патології з'явилося у 30–40-х роках минулого сторіччя з розвитком оперативних прийомів і пристроїв, що дозволяють провести хірургіч-

не втручання на тілах хребців з наступною стабілізацією пошкодженого відділу. На сьогоднішній день сучасні способи лікування і технології дозволяють виконати оперативне лікування на будь-якому відділі хребта і забезпечити його стабільність у післяопераційному періоді. Тактика лікування пацієнтів з пухлинами хребта істотно відрізняється від такої у пацієнтів з травмами і деформаціями хребта непухлинної етіології. Важлива особливість хірургічного етапу лікування полягає у тому, що його основними задачами є не тільки усунення компресії спинного мозку, корекція деформації та відновлення опороспроможності хребцевого стовпа, але і радикальне усунення пухлини. Окрім оперативного втручання практично завжди використовується променева і медикаментозна терапія (хіміотерапія, гормонотерапія, методи імунологічної корекції).

1.7.1 Термінологія

Відмінності оперативного лікування онкологічних захворювань хребта від уражень іншої етіології починаються вже на стадії термінології, що використовується для опису методик операцій. Ізольоване використання таких ортопедичних термінів як «резекція хребця», «корпоректомія» (видалення тіла хребця) і «спондилектомія» (його тотальне видалення) не несе ніякого онкологічного значення без відповідного опису. Наприклад, при розповсюдженні пухлини за межі хребця ці терміни визначають маніпуляції, пов'язані з втручанням на кістково-зв'язкових структурах хребця, а не на паравертебральному компоненті пухлини. Відповідно тактики лікування пухлин хребця на основі системи стадіювання, попередньо створеної для терапії новоутворень трубчатих кісток, «кюретаж» (вискоблювання пухлини) означає її видалення частинами. Резекція «блоком» характеризує видалення новоутворення цілим куском, при цьому лінія резекції може проходити як через пухлинну так і не змінену тканину з видалення псевдокапсули утворення. «Радикальна

резекція» включає в себе видалення пухлини блоком разом з залученим до процесу органом. «Паліативною» вважається операція спрямована в першу чергу на досягнення функціонального результату, наприклад, декомпресії спинного мозку або стабілізації хребта без видалення пухлини.

Широке впровадження онкологічних термінів, їх злиття з ортопедичними призвело до дезорганізації підходу до осмислення даної проблеми. Тактика лікування пацієнтів почала більшою мірою ґрунтуватися на хірургічній складовій (можливості видалення пухлини і способі операції), ніж на основі гістологічного типу, локалізації і розповсюдження пухлини. В сучасних публікаціях всі ці терміни використовуються з різними значеннями, що істотно ускладнює оцінку результатів хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами хребта.

1.7.2 Оціночні шкали та класифікації метастатичних уражень хребта, які використовуються при оперативному лікуванні

Старі методи декомпресії без стабілізації призводили до гіршого результату, і в минулому багато хто помилявся, вважаючи, що променева терапія є кращим варіантом ніж операція [81, 144, 164, 170]. Сучасні дані показали, що хірургія дає кращі результати, ніж одна променева терапія, і що якість життя після операції, як правило, поліпшується [71, 105, 133, 144, 162, 167]. У більшості пацієнтів з метастатичними пухлинами хребта середня тривалість життя залежить від типу і стадії пухлини і зазвичай становить менше 1-2 років. Отже, операція не повинна погіршити якість життя пацієнта. Частота ускладнень при хірургічному втручанні може сягати 20-30%, і це необхідно враховувати оцінюючи передбачувану користь від операції [72, 90, 149]. Це стосується об'ємних резекцій за принципом блоку, які пов'язані з підвищеною складністю в порівнянні з більш простими паліативними втручаннями [156, 158, 121, 122]. Зазвичай вважається, що хірургічне втручання мо-

же застосовуватися, коли тривалість життя пацієнта перевищує 3 місяці [130].

Цю оцінку часто роблять онкологи, але саме хірург більш повно оцінює потенційні ризики і переваги хірургічних втручань. Тому для хірургів важливо розуміти, які прогностичні фактори впливають на якість і тривалість життя [122].

Системи класифікації, оцінки та підрахунку балів для метастатичних пухлин хребта, про які повідомлялося на сьогоднішній день, були визначені шляхом пошуку літератури на PubMed. Розглянуто найбільш цитовані класифікації та оцінки до 2009 року, а також всі класифікації та оцінки, отримані після 2010 року, на основі результатів пошуку.

Було розглянуто шість класифікацій і 24 оціночних шкали. Методи класифікації /оцінки діляться на методи анатомічної класифікації / оцінки, методи оцінки неврологічних симптомів / нестабільності і системи оцінки для прогнозування тривалості життя. Перші 2 були корисні для планування і оцінки хірургічних показань. Системи оцінки прогнозу життя також дозволяли приблизно передбачити результати і були корисні для вибору адекватного лікування. З них ми представимо найбільш часто цитовані.

Системи класифікацій для хірургічної тактики були описані з метою інформувати хірургів [156, 157, 158]. Томіта і співавт. вивчив численні основні та другорядні прогностичні фактори пухлин хребта, щоб описати систему, засновану на трьох факторах: швидкість росту первинної пухлини, кількість метастазів у кістці і вісцеральних метастазах [158] (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Прогностична оцінка Томіта [158]

	1 бал	2 бали	4 бали
Первинна пухлина	повільне зростання	помірне зростання	швидке зростання
Вісцеральні метастази		курабільні	не курабільні
Кісткові метастази	одиночний	множинний	

Для кожної категорії (первинні пухлинні, вісцеральні і кісткові метастази) бал 1, 2 або 4 присвоюється відповідно до таблиці вище. Бали цих трьох компонентів були складені разом, щоб отримати загальний бал в діапазоні від 2 до 10 (від хорошого до поганого прогнозу, відповідно). Ця система була побудована на основі ретроспективних даних 67 пацієнтів в період з 1987 по 1991 рік, і прогностичним факторам були присвоєні бали після оцінки їх статистичних коефіцієнтів небезпеки. Гістологія первинної пухлини добре корелює з виживанням як у прооперованих пацієнтів [156, 158, 100, 103], так і у медичних груп [103, 59, 152, 119] з більш тривалим часом виживання, які спостерігаються у пацієнтів з раком молочної залози, передміхурової залози і щитовидної залози. Тому первинний тип пухлини отримав більшу вагу в системі оцінок Tomita et al. [158].

Однак Tokuhashi et al. описав систему оцінки по шести параметрах, які вони пізніше переглянули, щоб врахувати більш сильний вплив первинного типу пухлини на виживання [156, 157, 73]. Система включала індивідуальну оцінку за первинною локалізацією злоякісної пухлини, наявністю або відсутністю неврологічного дефіциту, загальним станом онкологічного хворого (оцінювання проводили за індексом Карнофського (0-100)) [111], кількості внехребцевих метастазів, метастазів в тілі хребця та вісцеральних метастазів. В результаті чого загальний бал знаходився в діапазоні від 0 до 15 (від поганого до хорошого прогнозу). Оскільки найбільш важливим фактором, що визначає прогноз, є первинний тип пухлини, оцінка додала більшу вагу менш агресивним пухлинам: п'ять балів - пухлин щитовидної залози, молочної залози і карциноїдних пухлин; до 0 балів пухлини легенів, остеосаркоми шлунка, сечового міхура, стравоходу і підшлункової залози (табл. 1.2).

В оригінальній статті Tokuhashi et al. [157] було цікаво відзначити, що не було ніякої суттєвої різниці між часом виживання різних прогностичних факторів при індивідуальному аналізі, тоді як при об'єднанні в групи для отримання оцінки значна різниця стала очевидною. Це говорить про те, що

для кожного прогностичного фактора варіація у виживанні настільки велика, що не слід виносити судження на основі тільки одного фактора, наприклад, первинного типу пухлини, без урахування загального статусу пацієнта. В їх більш пізній роботі [156] збільшення кількості пацієнтів призводило до деяких статистично значущим відмінностям в окремих категоріях, але з шести оцінених критеріїв жодна група не змогла продемонструвати послідовну різницю у виживанні.

Таблиця 1.2 – Переглянута прогностична оцінка Tokuhashi [156]

	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Продуктивність Карнофські (%)	10-40	50-70	80-100			
Кількість внехребцевих кісткових метастазів	3 або більше	1-2	0			
Кількість хребцевих Mts	3 або більше	2	1			
Вісцеральні метастази	не підлягають видаленню	підлягають видаленню	немає			
Первинна пухлина	легені	печінка	інший	нирка	пряма кишка	молочна залоза
Параліч	Франкель А, Б	Франкель С, Д	Франкель Є			

Бали за шість окремих критеріїв, наведених вище, додаються, щоб отримати загальну оцінку максимум до 15. Tokuhashi et al. виявили, що параліч є прогностичним фактором при метастазуванні, тоді як інші дослідження компресії метастатичного спинного мозку і неврологічних симптомів не виявили прямої кореляції між неврологічним дефіцитом і виживанням [78, 142]. Отже, можливо, що параліч пов'язаний зі збільшеним пухлинним навантаженням або швидким ростом пухлини, а не безпосередньо з низьким рівнем виживання. Значний вплив типу первинної пухлини, неврологічного статусу і кількості метастазів в хребет підтверджується іншими групами дослідників [78, 141, 171]. Однак Enkaoua et al. виявили, що у пацієнтів з метастазами з

неідентифікованої первинної пухлини прогноз був гірше, ніж у пацієнтів з ідентифікованими пухлинами. На відміну від початкового опису Tokuhashi, яке пізніше було переглянуто [156, 157, 78]. Zou et al. виявили, що показник Tokuhashi був краще для прогнозування короткострокового виживання, тоді як показник Томіта був більш корисний для прогнозування довгострокового виживання [174].

Глобальна дослідницька група пухлин хребта (GSTSG) рекомендує використовувати системи Tomita і Tokuhashi, які відносно прості у використанні та інтерпретації [75, 94, 82]. Проте, оцінка достовірності цих балів раніше була поплутана з вибором операції; наприклад, пацієнти з хорошими прогностичними показниками отримували резекцію en block, тоді як гірші прогностичні групи отримували паліативне лікування, і, отже, важко сказати, якою мірою виживання залежить від прогностичного показника або самої операції [75].

Важливим для визначення показань до оперативного лікування є стабільність хребта. Такі системи класифікації були описані North et al. і Харрінгтон [131, 99]. Харрінгтон використовував більш просту 5-бальну систему класифікації, яка ґрунтувалася на ступені нестабільності хребта і неврологічного дефіциту [99] (табл. 1.3). Операція була показана тільки при наявності нестабільності хребта або механічного болю, і, можливо, переоцінив переваги променевої терапії в порівнянні з хірургією, що стало ясно з більш пізніх доказів переваг хірургічного втручання [133]. Однак, класифікація має свої недоліки. Наприклад, пацієнт з болем в нервовому корінці, але з хорошою функцією може бути віднесений до тієї ж групи, що і пацієнт з повним паралічем від великої пухлини.

Таблиця 1.3 – Класифікація Харрінгтон метастазів у хребті [99]

Відсутність неврологічного порушення
Участь кісток без колапса або нестабільності
Значне неврологічне порушення без залучення кістки
Хребетний колапс з болем або нестабільністю, але без неврологічних порушень
Хребетний колапс з болем або нестабільністю з неврологічними порушеннями

Щоб компенсувати таку недостатню надійність і об'єктивність в класифікації Харрінгтона, в якості нової системи оцінки Fisher зі співавторами розробили систему оцінки нестабільності хребта у разі новоутворень (Spine instability, Neoplastic Scring, SINS) [82]. З'явилася шкала неопластичної нестабільності хребта (SINS) (табл.1.4) [82]. Шкала містить основні критерії, що визначають стабільність хребта: біль, тип пошкодження кістки, рентгенологічні ознаки порушення кривизни хребта, зниження висоти тіла хребця, залучення задньолатеральних опорних структур.

Згідно шкали SINS, що складається з 6 категорій, – локалізація метастазів у хребті, біль у спині, від кісткового ураження хребта, рентгенологічна форма хребта, ступінь колапса тіла хребця, залучення задньо-бокових структур хребця. Результати візуалізації і біль були об'єднані у 18 балів, вважається, що більш високий бал вказує на більш серйозну нестабільність хребта (0-6 стабільний, 7-12 може бути нестабільний, 13-18 нестабільний).

Таблиця 1.4 – Класифікація неопластичної шкали нестабільності хребта (SINS) за даними Дослідницької групи по онкології хребта (SOSG) (2010)

Критерії оцінювання	Бали
1	2
<i>Локалізація:</i>	
перехідний відділ хребта (потилиця – C2, C7-T1, T11-L1, L5-S1)	3
рухома частина хребта (C2-C6, L2-L4)	2
сегменти з обмеженою рухливістю (T3-T10)	1
нерухомі сегменти (S2-S5)	0
<i>Біль у спині:</i>	
є	3
періодична, але не механічна	1
нема	0
<i>Кісткове ураження:</i>	
літичне	2
змішане (літичне / бластичне)	1
бластичне	0
<i>Гентгенологічна форма хребта:</i>	
підвивих, зсув хребців	4
деформація <i>de novo</i> (сколіоз, кіфоз)	2
норма	0
<i>Колас тіла хребця:</i>	
компресія більш ніж 50%	3
компресія менш ніж 50%	2
відсутність компресії хребця з пухлинним ураженням більш ніж 50% об'єма тіла хребця	1

Продовження таблиці 1.4

1	2
нормальна форма і структура тіла хребця	0
<i>Залучення задньобочкових структур хребця:</i>	
двобічне ураження	3
однобічне ураження	1
нема	0

Тепер розглянемо анатомічні класифікації. Вони можуть бути корисні для хірургічного планування. Щоб вирішити, який тип операції необхідно виконати, потрібно мати більше інформації, ніж анатомічний контекст тільки пухлини. Tomita et al. розробив класифікацію, яка включає сім категорій, як розповсюджується пухлина (Mts): у межах кістки або виходить за її границі (наявність м'якотканинного компонента або множинне залучення декількох хребців, в залежності від того, чи міститься метастаз в кістках хребта (внутрішньоконпонентний), з кістками (зовнішньоконпонентний) або множинним залученням хребців (рис. 1.1) [158]. Це проста класифікація, яку легко запам'ятати і застосовувати, і вона відображає природні стадії розвитку пухлини від залучення тіла хребця до ніжок і задніх елементів, екстрадурального і паравертебрального поширення, суміжних хребців і потім множинних хребців.

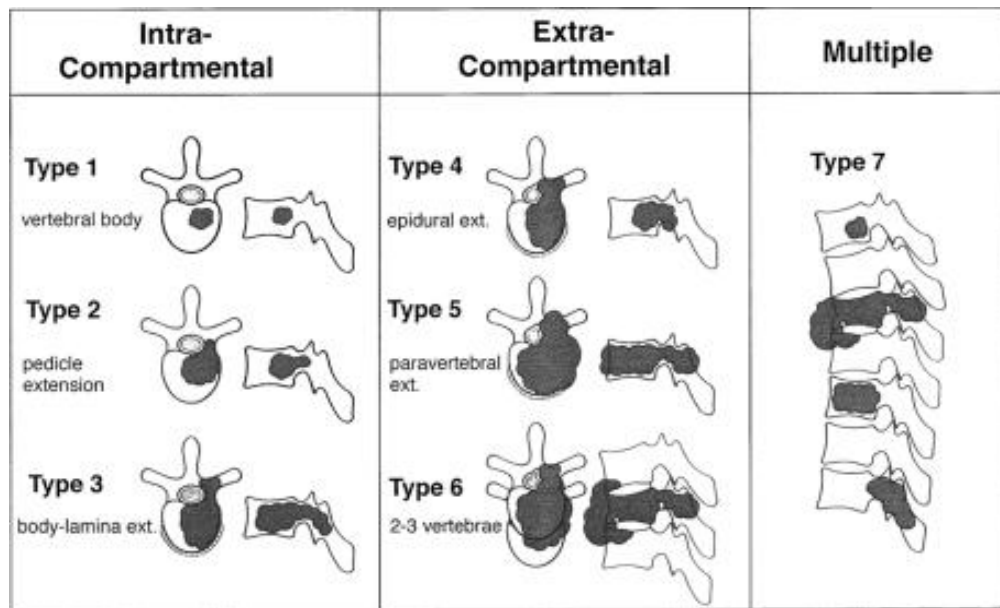


Рисунок 1.1 – Схема хірургічної класифікації пухлин хребта від Tomita et al. [158].

Альтернативно, McLain і Weinstein спочатку описали хребетну анатомію в термінах чотирьох зон і трьох концентричних рівнів (табл. 1.5) [123]. Ця схема дуже проста у використанні, але має той недолік, що більшість метастазів у хребті потрапляють в категорії 3 і 4.

Таблиця 1.5 – Класифікація McLain і Weinstein [123]

Зона 1	Остистий відросток частково і нижня фасетка
Зона 2	Верхня фасетка, поперечний відросток і дуга
Зона 3	Передні три чверті тіла хребця
Зона 4	Задня чверть тіла хребця
Уровень А	Внутрішньокістковий
Уровень Б	Зовнішньокістковий
Уровень С	Дистанційне розповсюдження пухлини

Enneking розробив систему класифікації для первинних пухлин довгих кісток, яка була адаптована для використання відносно пухлин хребта. Він

описав три стадії залучення доброякісних пухлин, чотири стадії для локалізованих злоякісних пухлин і дві подальші стадії для метастатичних пухлин (рис. 1.2) [79]. Ця система вимагає попереднього знання гістології та ступеня поширення пухлини по всьому тілу і може бути застосована до пухлин хребта, але не є найбільш корисною системою класифікації, оскільки не відображає екстрадуральну поразку і можливе здавлювання нервових структур.

Доброякісні пухлини класифікуються як стадії I, II і III, в залежності від росту та агресивності пухлини (1 капсула пухлини, 2 реакції суміжних тканин). Злоякісні пухлини класифікуються як IA, IB, IIA і IIB в залежності від ступеня поширення (1 пухлинна капсула, 2 тканинні реакції, 3 острівці пухлини в суміжних тканинах, 4 метастазування) [79].

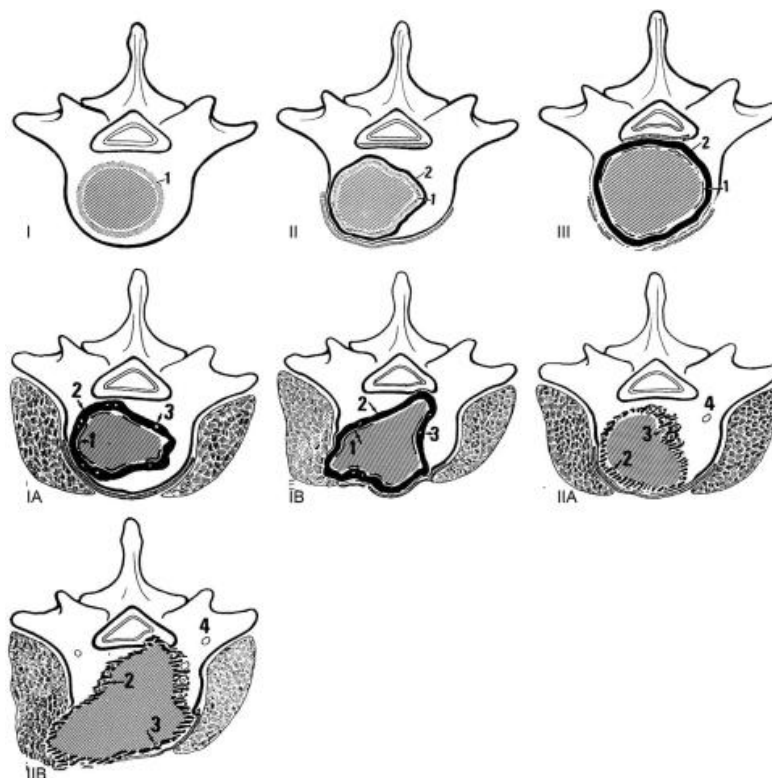


Рисунок 1.2 – Класифікація первинної пухлини за класифікацією Enneking.

Недоліки систем класифікації McLain і Weinstein [123] і Enneking [79] були частково розглянуті Voriani et al., який розробив нову систему стадіювання пухлин хребта [63] (рис. 1.3).

Класифікація Weinstein, Voriani, Biagini (WBB) описує залучення хребців у вигляді ділянок циферблата («зон»), зосереджених на спинному мозку, від зони 1 (лівий остистий відросток і платівка) до зони 6 (лівий передній клин тіла хребця) і назад, в зону 12 (правий остистий відросток і платівка). Крім того, префікси А - Е використовуються для позначення радіальних рівнів («шарів») залучення хребців, від надкісткових параспинальних тканин (шар А) до екстрадуральних (шар D) і інтрадурально (шар E) [63].

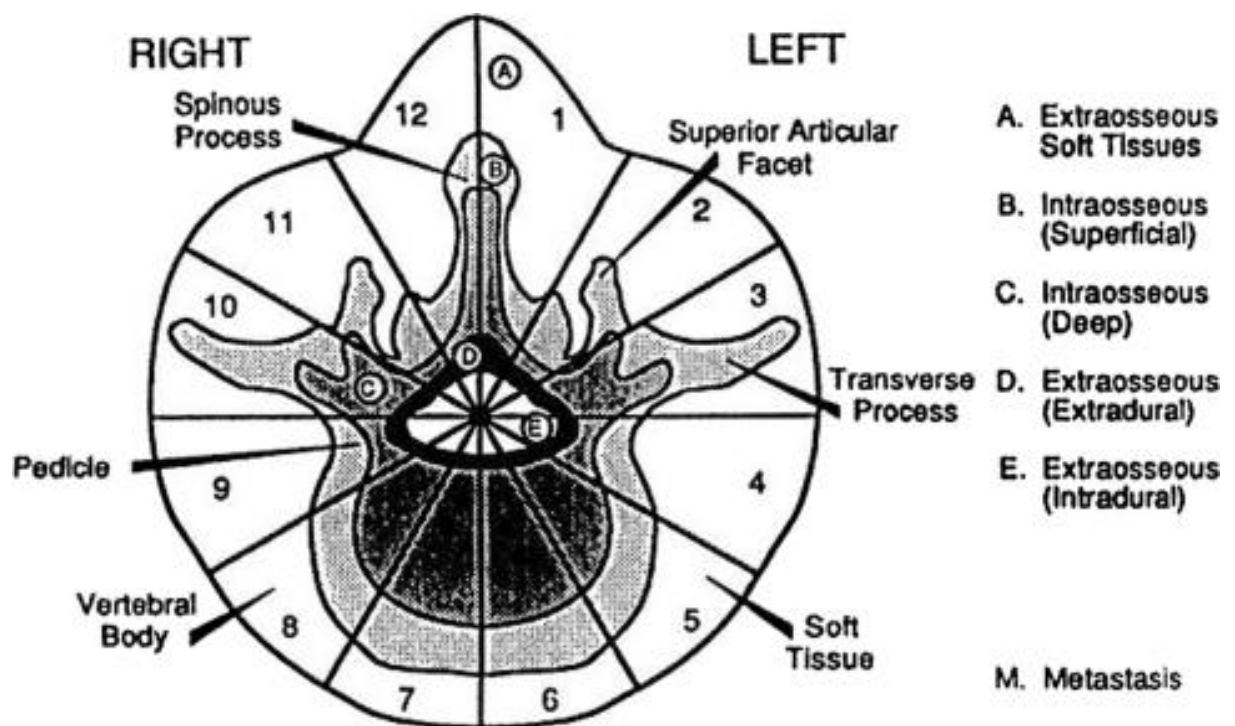


Рисунок 1.3 – Класифікація Weinstein, Voriani, Biagini (WBB).

З появою магнітно-резонансної томографії (МРТ) стало легко оцінювати поперечні зображення спинного мозку, і з'явилися нові методи класифікації. Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, et al. класифікували ступінь компресії твердої мозкової оболонки і спинного мозку в місці максимального здавлювання пухлиною на 6 балів відповідно до аксіальних МРТ-зображенням (рис. 1.4) [62].

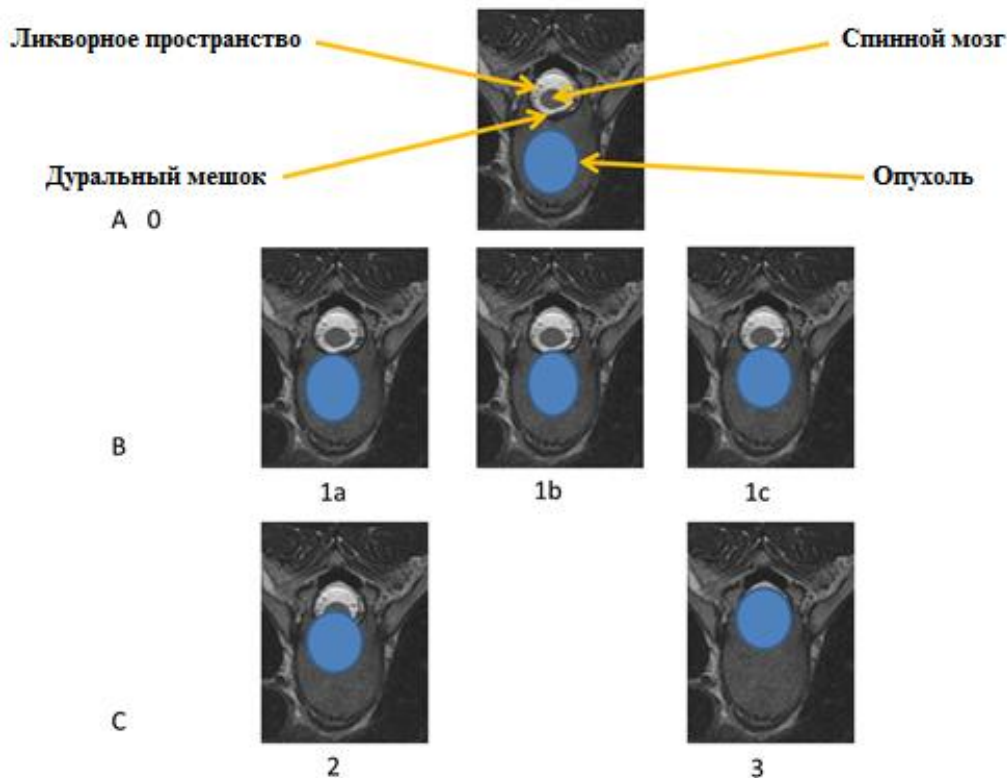


Рисунок 1.4 – Схематичне зображення 6-бальної шкали оцінок ESCC (2010 г.).

А – Оцінка 0) вказує тільки на ураження кісткової тканини; В-1a) епідуральна компресія, без деформації дурального мішка; 1b) – деформація дурального мішка без залучення спинного мозку; 1c) – деформація дурального мішка з залученням спинного мозку, але без компресії спинного мозку; С-2) – компресія спинного мозку з видимою навколо спинномозковою рідиною; 3-3) – компресія спинного мозку без видимої навколо спинномозкової рідини.

Хоча ці анатомічні класифікації є корисними, є мало даних, що дозволяють припустити кореляцію між використанням цих систем і клінічним результатом, на відміну від систем хірургічної постановки Tomita et al. [158] і Tokuhashi et al. [156, 55]. Наприклад, система WBB дуже точна в описі осьового залучення пухлини, але на зв'язок між оцінкою WBB і результатом, більше впливають різні типи операцій, що виконуються, а не сама система класифікації.

Tomita et al. рекомендує, щоб пацієнти з дуже хорошими прогностичними показниками (2-3) піддавалися широкій резекції, тоді як пацієнти з проміжними оцінками повинні піддаватися широкому або внутрішньоосередковому видаленню (бали 4-5), а також паліативній хірургії (бали 6-7), в той час як не хірургічне, а підтримуюче лікування повинно бути застосовано для гіршої прогностичної групи (бали 8-10) [158]. Оцінка цієї системи оцінки була проведена проспективно у 61 пацієнта з 1993 по 1996 рік, у яких цей показник використовувався для визначення типу операції, а тривалість виживання була задокументована. Середня виживаність склала 38,2 місяця у пацієнтів з хорошим прогностичним показником, яким була проведена резекція єдиним блоком, 21,5 місяця у пацієнтів з проміжним балом, які перенесли процедури видалення пухлини всередині осередку ураження, і 10,1 місяця у тих пацієнтів, які перенесли тільки паліативну декомпресію і стабілізацію. Ці результати припускають, що їх рекомендації розумні і практичні.

Tokuhashi et al. рекомендував ексцизійну операцію для пацієнтів з хорошим прогнозом (оцінка Tokuhashi 12-15), паліативну операцію для більшості пацієнтів із середнім прогнозом (оцінка 9-11) і консервативне лікування для пацієнтів з оцінкою 8 балів або менше [156, 159, 120, 160]. Вони проспективно застосували свою систему підрахунку балів до 118 пацієнтів, щоб допомогти визначити хірургічну стратегію, і виявили хорошу кореляцію між прогностичним показником і фактичною здатністю до

виживання ($r = 0,57$, значний $P < 0,0001$), з коефіцієнтом узгодженості між прогнозованою і фактичною здатністю до виживання 86,4. %.

Це говорить про те, що система оцінок Tokuhashi et al. також є корисним інструментом для оцінки прогнозу у пацієнтів, для яких розглядається операція.

Raton зі співавт. при прийнятті рішення у конкретного пацієнта запропонували використовувати систему «LMNOP». Система LMNOP в порівнянні з іншими включає в себе більше факторів, що стосуються метастатичного ураження хребта: локалізацію і число уражених рівнів (location / levels - L), механічну нестабільність (mechanical - M), неврологічну симптоматику (neurology-N), характер пухлини (oncology -O) і стан пацієнта, прогноз і попереднє лікування (patient, prognosis, prior therapy-P) (табл. 1.6) [134].

Таблиця 1.6 – Система «LMNOP»

Локалізація/рівні	Розповсюдженість процесу (передні/задні елементи хребців) Одиночний/множинні осередки
Механічна нестабільність	Хребет стабільний (SINS=0-6)
	Потенційна нестабільність (SINS=7-12)
	Хребет нестабільний (SINS=13-18)
Неврологія	Симптоматика компресії спинного мозку
Онкологія	Рентгеночутливість / рентгенорезистентність
Стан пацієнта	Доступність оперативному лікуванню
Прогноз	Променева терапія в анамнезі
Лікування, що проведено раніше	Безуспішність системного лікування, що проводилось раніше

Ця система не є алгоритмом лікування, проте вона може служити хорошим нагадуванням хірургам про те, що рекомендувати пацієнтам хірургічне лікування метастатичного ураження хребта можна тільки з урахуванням всіх пов'язаних з цим факторів.

Ускладнення можуть виникнути у 25 % пацієнтів, які перенесли операцію з приводу метастазів у хребті, найбільш поширеною з яких є ранева інфекція [164, 167, 88, 151]. Очікувана тривалість життя зазвичай визначається загальним ступенем метастатичного захворювання і, отже, для того, щоб операція приносила користь, хірургічне втручання повинно покращувати якість життя. Однак частота ускладнень збільшується зі збільшенням складності і ступеня операції, і, отже, в якийсь момент повинен бути компроміс між перевагами і ризиками хірургічного втручання [167]. Оскільки операція є паліативною для більшості пацієнтів з метастазами в хребті, оцінка загальної якості життя, можливо, більш важлива, ніж фізичні показники та показники неврологічного результату, тому GSTSG виступає за використання показників якості життя для всіх пацієнтів, які перенесли операцію [75].

Кілька досліджень показали поліпшення якості життя після операції з приводу метастазів [57, 164, 80], при цьому до 80 % пацієнтів задоволені або дуже задоволені рішенням про операцію [164, 93, 80]. Найчастіше відзначається зниження болю, але також можуть покращитися неспецифічні симптоми, такі як втома, нудота, неспокій і апетит після операції [162]. GSTSG використовує інструмент оцінки Euroqol EQ5D для всіх пацієнтів з метастатичною хворобою. Це проста 5-бальна затверджена анкета, яку пацієнтам легко заповнити, а дослідникам - інтерпретувати [65].

Voriani et al. наголосив на важливості розмежування і правильного використання термінів «радикальне, повне, позаосередкове і внутрішньоосередкове висічення» [63, 129]. GSTSG прийняв просту класифікацію хірургічних стратегій, показану на рис. 1.5, в якій видалення ураженого хребця показано схематично. Загальна тактика операції може бути: паліативною, резекція пухлини або повна вертебретомія (рядок 1, рис. 1.5). Тактика, обрана для пацієнта, може бути досягнута шляхом часткового видалення пухлини або повної вертебретомії методом en block,

або по частинах (рядок 2, рис. 1.5) [104, 106]. Цей метод видалення впливатиме на край резекції пухлини, який може бути внутрішньоосередковим або широким (рядок 3, рис. 1.5).

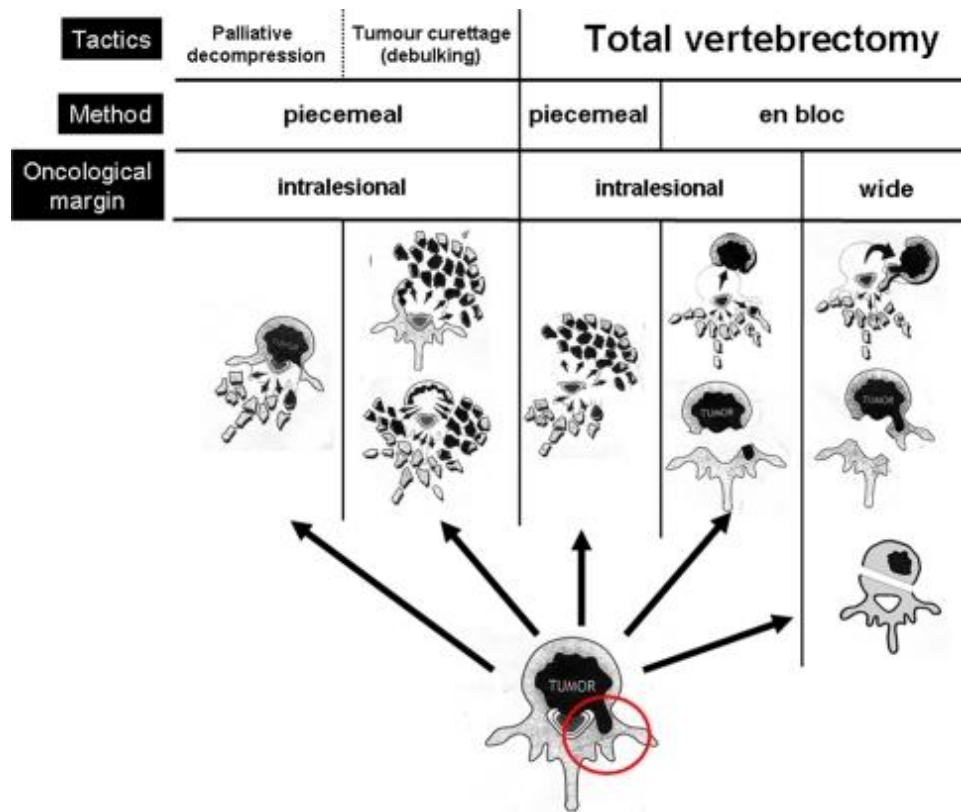


Рисунок 1.5 – Класифікація хірургічних стратегій пухлин хребта [75].

Але подальший моніторинг за пацієнтами дуже важливий. Тому клінічна практика хірургів повинна перебувати під сильною доказовою базою. Хосоно і співавт. вивчили велику ретроспективну серію пацієнтів з метастазами в хребті та прийшли до висновку, що «велике проспективне дослідження має важливе значення для скринінгу можливих прогностичних факторів у пацієнтів з метастазами в хребті» [103].

1.7.3 Характеристика оперативних втручань при лікуванні пухлин хребта

На практиці всі існуючі способи оперативного лікування пацієнтів з пухлинами хребта можна розділити на три групи:

- видалення пухлини;
- декомпресійні операції;
- стабілізуючі операції.

Видалення пухлини Даний вид операції використовується як для радикального, так і паліативного лікування пацієнтів. Радикальним вважається повне видалення патологічного утворення в межах здорових тканин без безпосереднього контакту з ним, тобто лінія видалення пухлини проходить поза її межами, через здорові тканини. До найбільш радикальних операцій на хребті належать корпор- або спондилектомія (вертебректомія), яка є основною складовою резекції пухлини «en-блоком», або її «радикальної резекції». Корпоректомія використовується частіше за все при невеликих розмірах пухлини, що локалізується безпосередньо в тілі хребця, то спондилектомія є методом вибору при більш поширеному характері процесу [46]. На теперішній час спондилектомія є операцією, що максимально забезпечує дотримання ортопедичних і онкологічних принципів втручання [1, 46].

Існують такі варіанти спондилектомії:

- Одноетапна спондилектомія;
- Двоетапна спондилектомія;
- «Двомоментна» спондилектомія.

При виконанні одноетапної спондилектомії хребець частинами видаляється через задній або задне-бічний доступ під час одного оперативного втручання. Прибічники даного варіанту операції відзначають, що тільки вона максимально відповідає принципам абластики [4, 46]. Її противники вказують на неможливість дотримання принципів абластики при видаленні хребця

через заднє–бічний доступ, посилаючись на те, що технічно важко видалити пухлинні маси на протилежному від доступу боці [20, 41].

Двоетапна спондилектомія є виконанням двох оперативних втручань – на першому етапі через передній доступ видаляється тіло, а на другому через задній доступ задні відділи хребця або навпаки. Багато авторів обґрунтовують вибір даної методики тим, що вона технічно менш складна, ніж однотапна спондилектомія і менш травматична, є час на корекцію загального стану пацієнта і відновлення гомеостазу організму. Тому ризик виникнення ускладнень як під час так і після операції, пов'язаних з ушкодженням нервових і судинних утворень, а також раньової інфекції знижується [1, 143].

«Двомоментна» спондилектомія також виконується в два етапи, але на відміну від попереднього варіанту, другий етап виконується одразу після першого в ході однієї операції. Багато авторів вважають саме цей варіант найбільш прийнятним при видаленні пухлин хребта, оскільки він поєднує в собі позитивні моменти обох попередніх способів [4, 143].

Однак, будучи найбільш ефективними способами лікування даної категорії пацієнтів ці операції самі по собі пов'язані з високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень з огляду на їх високу травматичність – близькість життєво важливих анатомічних утворень, тривалість операції і післяопераційного періоду. І значно звужує категорію пацієнтів здатних перенести таке лікування [1]. Іншим способом видалення пухлини є її резекція «en-блоком» з видалення частини тіла хребця, або її кюретаж. З огляду на те, що в ході даних операцій важко чітко видалити межі пухлини і неушкоджених тканин, вони не належать до радикальних методів лікування і частіше використовуються при доброякісних пухлинах хребта.

Паліативні резекції хребця або циторедуктивні операції використовуються тоді, коли видалити пухлину абластично неможливо. Ці операції мають використовуватися суворо за показами, оскільки при частковій резекції злоякісної пухлини вони можуть бути причиною її рецидиву з бурхливим

вторинним ростом.

Декомпресійні операції. До групи цих втручань належать операції спрямовані на звільнення спинного мозку і його утворень від стискання пухлиною або кістково-зв'язковими структурами хребта, внаслідок його руйнування (компресія фрагментами тіл) або деформації (з розвитком стенозу хребтового каналу). Розрізняють задню, передню, бічну і циркулярну декомпресії. Вибір її виду залежить від локалізації пухлини, виду стискання дурального мішка, кількості залучених хребців, відділу хребта, необхідності його стабілізації та стану пацієнта.

Методика задньої декомпресії є найбільш ранньою в хірургії хребта. Операція ламінектомії (видалення дуги ураженого хребця в межах суставних відростків), запропоновано П. Етінкем (VII век н.э.) і застосовані в 1886 році W. McEwen при переломі хребта і V. Horsley в 1887 р. при пухлині спинного мозку та до сих пір широко використовується в різноманітних модифікаціях для лікування пацієнтів з патологією хребта і спинного мозку (цит. за Лівшиц А.В., 1990). Основним недоліком операції є те, що вона не дозволяє виконати повну декомпресію дурального мішка з одночасним звільненням від стискання його задніх і що, найбільш важливо, передніх відділів. Перші дані про застосування ламінектомії у онкологічних пацієнтів показали, що регрес неврологічної симптоматики відмічався у 38 % випадків при локалізації пухлини в дузі хребця і лише 19% при локалізації в тілі [89]. В ході подальшого аналізу результатів операції у великої групи пацієнтів виявилось, що вони були задовільними лише у 9% пацієнтів при локалізації пухлини в тілі хребця [96]. Більш того, іноді сама операція є причиною розвитку «лямінектомної хвороби» – ускладнення, що характеризується наростанням неврологічної симптоматики і нестабільністю хребта [83].

Альтернативним підходом до декомпресії хребтового каналу є задне-бічний доступ, що дозволяє вивільнити його задні, бокові і частково передні відділи [37, 114, 136]. Даний доступ є відносно безпечним і успішно застосо-

ується на грудному і поперековому відділах хребта. Недоліком способу є обмежений доступ до його передніх відділів, що значно ускладнює резекцію хребця, особливо при ураженні добре васкуляризованими пухлинами.

Методика передньої декомпресії, що широко розповсюджена в лікуванні пацієнтів з пухлиною хребта, вперше получила опис R.W. Bailey, C.E. Badgley (1960). Згідно цієї методики, декомпресія передніх і передне-бічних відділів дурального мішка досягається резекцією задньої частини тіла хребця або корпоректомією. Циркулярна декомпресія це повне (за всім колом) звільнення дурального мішка від здавлювання за допомогою видалення задніх відділів тіла (або всього тіла) і дуги хребця. Для втілення цієї задачі використовуються комбіновані або задне-бічні доступи.

В результаті розвитку методик операцій виникла сучасна стратегія виконання декомпресивних операцій – вибір способу декомпресії в залежності від виду здавлювання спинного мозку і його утворень. В результаті такого диференційованого підходу частота задовільних результатів збільшилась від 44 до 76 % [118].

Стабілізуючі операції. Основними причинами нестабільності хребтового стовпа у пацієнтів з пухлинами хребта є патологічні переломи та міжтіловий дефект після резекції пухлини. При цьому хірургічна стабілізація рекомендується авторам, якщо колапс хребта перевищує 50% його висоти, при ураженні понад 50% хребта, резорбції ніжки дуги або залучення всіх задніх елементів [118]. Якщо після резекції хребта утворюється дефект, що перевищує розміри половини його тіла, або видалається дуга разом з суглобними відростками, то виконання пластики дефекту і стабілізуюча операція мають бути невід'ємною частиною хірургічного втручання. При цьому автори відзначають, що пластика дефекту хребта може бути стабілізуючою операцією при використанні опорного кортикального або кортикально-губчатого ауто-трансплантатів, кісткового цементу, керамічного або металічного протезу на вертикальних відділах хребта [68, 98, 143].

В зв'язку з цим необхідно відзначити, що вертебропластика шляхом пункційного кризьшкірного введення кісткового цементу (метилметакрилату), отримала друге народження як метод паліативної стабілізації ураженого пухлиною хребта [86].

Використання цього способу на ранніх стадіях розвитку пухлинного процесу дозволяє усунути больовий синдром у понад 90% випадків [135]. В той час як на більш пізніх стадіях при значній деформації тіла хребця і порушенні цілісності кортикальних пластин цей спосіб себе не виправдовує. Навіть більше, нераціональне використання пункційної вертебропластики може призводити до таких ускладнень як легенева емболія і параплегія в результаті витікання цементу через венозні канали (базивертебральну і сегментарну вени), або дефект у кортикальній пластині [109, 169]. Це характеризує дану методику не такою вже простою і безпечною, якою вона нерідко вважається у більшості публікацій і вказує на суттєві обмеженні в її використанні.

У більшості випадків застосування додаткової внутрішньої фіксації за допомогою металевих імплантатів значно поліпшує результати лікування і скорочує строки реабілітації пацієнтів за рахунок первинної стабілізації хребта в ранньому післяопераційному періоді і забезпечення оптимальних умов для формування кісткового блоку між аутотрансплантатом і його ложем. Виходячи з концепції трьох колон стабільності хребта, стабілізуючі операції можна розділити на передні – зі стабілізацією вентральних опорних колон і задні – зі стабілізацією задніх опорних колон. Вибір способу стабілізації частіше за все залежить від здійснюваного доступу. При вентральних доступах можлива стабілізація передньої і центральної опорних колон. При задніх – вибір фіксуючого пристрою багато в чому визначає ступінь наступної стабільності хребта. Так, використання ламінарних систем (дистракторів, контракторів) навіть з багаторівневою фіксацією (інструментарій по типу Cotrel–Dubosset (CD)) дозволяє отримати стабільність при збереженні однієї з передніх опорних колон.

Використання транспедикулярних пристроїв забезпечує стабільну фіксацію і стабільність сегментів хребта навіть при руйнуванні всіх трьох колон (тобто при максимальній ступені його нестабільності) [42].

При оперативному лікуванні метастатичних пухлин хребта важливо використовувати одні і тіж оціночні шкали і класифікації для вибору показань і оцінки результатів хірургічного лікування, а також для досягнення значущих порівнянь між опублікованими дослідженнями.

Класифікації та оціночні шкали, які використовуються при метастатичних ураженнях хребта, не відображають повною мірою вид хірургічного лікування: немає алгоритму відновлення опороздатності хребта, що дуже важливо для даної категорії пацієнтів.

Розробка нових, а також удосконалення існуючих способів та конструкцій залишається основним завданням при лікуванні пухлин хребта.

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та методи біохімічного та імунологічного досліджень

Дослідження проведені у відділі лабораторної діагностики та імунології з КДЛ(Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01–0018/2019 від 08 лютого 2019 до 08 лютого 2022 р.).

У якості матеріалу для дослідження лабораторно–діагностичних показників використовували сироватку та плазму крові 25 пацієнтів клініки патології хребта Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка НАМН України», чоловіків та жінок віком від 35 до 55 років ($42,2 \pm 7,3$ років), у яких було діагностовано злоякісні новоутворення хребта. Усі обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи: – з мієломами (з ураженням хребців грудного, поперекового та крижового відділів хребта) (10 осіб); з метастазами у хребці карцином і аденокарцином позахребтових локалізацій різної гістологічної структури (15 осіб); умовно здорові пацієнти зрілого віку від 26 до 59 років ($40,8 \pm 5,6$ років) з відсутністю онкологічної та ортопедичної патології, запальних, інфекційних, алергійних захворювань (15 осіб).

Для оцінки стану метаболізму у пацієнтів вищезгаданих груп було проведено клінічний аналіз крові, а також біохімічні дослідження.

В крові пацієнтів було досліджено наступні показники: вміст гемоглобіну, еритроцитів, загальних лейкоцитів – за допомогою гематологічного аналізатору Swelab Alfa; лейкограму – у мазках, зафарбованих за Романовським – Гімзою, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за методом Панченкова [49]. Також розраховували інтегральний гематологічний показник: індекс співвідношення нейтрофільних лейкоцитів та лімфоцитів (ІСНЛ) = (мієлоцити + метамієлоцити + паличкоядерні нейтрофільні лейкоцити + сегментоядерні нейтрофільні лейкоцити) / лімфоцити [12].

Вибір досліджуваних біохімічних показників був обумовлений необхідністю встановити характер порушень білково–вуглеводного, азотистого обмінів, зміни ферментативної активності низки ферментів, порушення балансу у системі «остеолізис – остеогенез», порушення імунореактивності у пацієнтів з мієломою та у пацієнтів з метастатичними ураженнями хребців у порівнянні з показниками групи інтактних осіб [25, 26].

Стан вуглеводного обміну оцінювали, зокрема, по концентрації глюкози у сироватці крові, котру визначали глюкозооксидазним методом [7].

Для оцінки загального запального фону визначали вміст глікопротеїнів за методом С.Я. Штейнберг и Я.Н. Доценко в реакції з молібденово-кислим амонієм, проводили постановку проби Вельтмана, а також визначали вміст гаптоглобіну за реакцією з осадженням гемоглобіном [17].

Оцінювання функціонального стану печінки проводили з використанням показників активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), які вивчали кінетичним методом. Також проводили постановку тимолової проби за методом Shank та Hoagland [17].

Активність ферменту лужної фосфатази, що є важливим показником регенераторного потенціалу кісткової тканини, вивчали кінетичним методом за реакцією з диетаноламіном. Активність кислої фосфатази, що є маркерним ферментом остеолізу, також була досліджена ферментативним методом.

Вміст загального холестеролу визначали ферментативно–фотометричним методом з холестерин–пероксидазою. Рівень вмісту β -ліпопротеїнів досліджували турбідиметричним методом за Бурштейном та Самай, сечової кислоти – за реакцією з фосфорно-вольфрамовим реактивом [18].

Стан фосфорно–кальцієвого обміну оцінювали за допомогою дослідження рівня фосфору методом Фіске–Субароу, загального та іонізованого кальцію – на аналізаторі електролітів АЕК – 01 [7]. Показники азотистого обміну визначали: сечовину – уреазним методом, креатинин за допомогою методу Яффе [17].

Для оцінки кісткової тканини досліджували рівень загальних хондроїтинсульфатів сироватки крові у реакції її помутніння з риванолом за методом Nemeth – Csoka у модифікації Л.І. Слуцького [22].

Білкоутворюючу функцію печінки оцінювали за вмістом загального білку у сироватці крові, який визначали з застосуванням біуретинового методу [125], а також фракційного складу білку (з визначенням фракцій альбумінів, α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобулінів) нефелометричним методом [18].

Визначення фракційного складу гідроксипроліну сироватки крові проводили фотоелектроколориметруванням після окислення гідроксипроліну хлораміном з утворенням кольорової реакції поліконденсації з парадиметиламінобензальдегідом за методом П.Н. Шараєва [50]. При цьому було виділено фракції білково–зв’язаного та вільного метаболітів. За даними літератури, вміст білково–зв’язаного гідроксипроліну показує біосинтез колагену, а вільної фракції – біодеградацію колагену. Для визначення переважання катаболічних або анаболічних процесів в системі «колаген – гідроксипролін» обчислювали співвідношення між вмістом в сироватці крові вільної і білково–зв’язаної фракцій метаболіту [2, 29, 40].

Дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом.

Вивчення спонтанної міграції лімфоцитів (LIF) проводили, згідно з капілярною модифікацією Ю. П. Делевського, методу Т. М. Кримкіної та Л. В. Ковальчук [17].

Статистичний аналіз числових даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 10.0. Порівняння груп пацієнтів проводили за параметричним критерієм Стьюдента та непараметричним критерієм Вілкоксона. Коефіцієнт кореляції розраховували за Спірменом [6].

2.2 Матеріали та методи морфологічного дослідження

Дослідження проводили в лабораторії морфології сполучної тканини (Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01–0021/2019 від 08 лютого 2019 до 08 лютого 2022 р.) та відділі трансплантології та експериментального моделювання з ЕБК (Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01–0020/2019 від 08 лютого 2019 до 08 лютого 2022 р.).

Завдання: На підставі морфологічного аналізу вивчити особливості регенерації кістки тіл хребців щурів за умов імплантації вуглецевого матеріалу з покриттям та без нього.

2.2.1 Експериментальне моделювання

Вибір імплантаційного матеріалу для заміщення пострезекційних дефектів є досить актуальним у пацієнтів з новоутвореннями хребта. Для онкоконтролю у них використовують КТ- та МРТ-дослідження. Проте на КТ-сканах у післяопераційному періоді у разі використання металоконструкцій визначається ефект збільшення жорсткості випромінювання або розміте зображення, а на МРТ – артефакт магнітної сприйнятності. Тому імпланти мають відповідати характеристикам міцності, біосумісності та відповідним вимогам КТ- та МРТ-дослідженням.

Роботу виконано на 30 білих статевозрілих (віком від 6 міс до 7 міс на початок експерименту, маса від 250 г до 350 г) лабораторних щурах–самцях популяції експериментально–біологічної клініки ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» із дотриманням правил Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях і Закону України про захист тварин від жорстокого поводження [11, 39]. Проведення експериментів на тваринах схвалено комітетом

із біоетики при ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» (протокол № 164 від 18.04.2017).

Техніка виконання операції. Тварин фіксували в положенні лежачи на спині, вистригали шерсть і обробляли операційне поле антисептиком Бетадин. Під загальним знеболюванням (кетамін (50 мг/кг, внутрішньом'язово) виконували лінійний розріз по серединній лінії черева в проекції поперекового відділу хребта. Із переднього доступу обережно розкривали поперековий руховий сегмент (L_{II}–L_{III}), за допомогою зубного бору (діаметр 3 мм) у тілі L_{II} або L_{III} хребця створювали дірчатий дефект. У щурів першої групи у дефекті розміщували вуглець–вуглецевий композитний матеріал без покриття, другої – з піровуглецевим покриттям. Після оброблення рани сухим антибіотиком її пошарово зашивали.

Евтаназію щурів здійснювали через 15, 30 і 90 діб (по 5 тварин з обох груп на кожен термін) після хірургічного втручання шляхом введення летальної дози анестетику (тіопентал натрію, 90 мг/кг внутрішньом'язово).

2.2.2 Морфологічне дослідження

Після виведення тварин із експерименту виділяли поперековий відділ хребта з ділянкою імплантації композитного матеріалу. Після декальцинації імплантат обережно видаляли препарувальною голкою, матеріал зневоднювали у спиртах збільшеної концентрації та суміші парафіну і ксилолу (1:1), заливали в парафін [45].

Аксіальні гістологічні зрізи поперекових хребтових рухових сегментів виготовляли на санному мікротомі «Reichert», забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван–Гізон. Структуру клітин та міжклітинної речовини аналізували під мікроскопом «Olympus VX63» (Японія), фотографували з використанням фотокамери «Olympus DP73» і програмного забезпечення «Cell Sens Dimension 1.8.1» (Olympus, 2013).

2.3 Матеріали та методи математичного та комп'ютерного моделювання

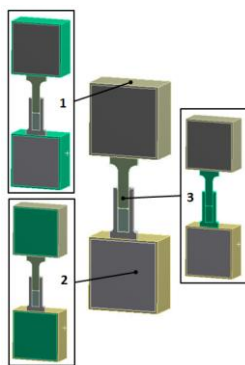
2.3.1 Матеріали та методи математичного та комп'ютерного моделювання нового ендопротеза поперекового хребця з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу поперекового відділу хребта

У роботі проведені дослідження напружено-деформованого стану спрощеної геометричної моделі поперекового відділу хребта, з встановленим ендопротезом з вуглецю.

У ході проведення дослідження було спрощено промодельовані хребці у вигляді кубічних елементів (з чіткою границею розподілу на кортикальну та губчасту тканини).

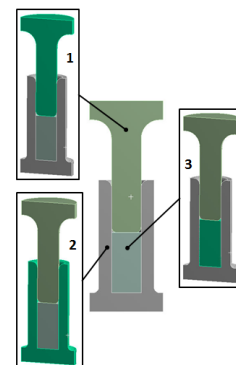
Ендопротез представляє собою телескопічний елемент, два елемента яких виконані з вуглецю. Після встановлення ендопротезу, простір між елементами заповнюється наповнювачем – цементом.

На рис. 2.1 представлена геометрична модель досліджуваної системи, на рис. 2.2 представлена геометрична модель ендопротезу (відповідні елементи позначені зеленим кольором).



(1 – кортикальна тканина,
2 – губчаста тканина,
3 – ендопротез)

Рисунок 2.1 – Повна геометрична модель досліджуваної системи.



(1 – елемент-1 (вуглець),
2 – елемент-2 (вуглець),
3 – елемент-3 (наповнювач – цемент))

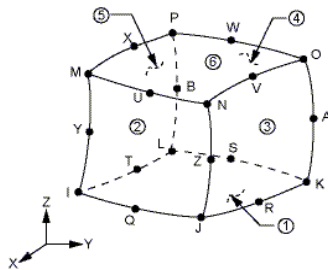
Рисунок 2.2 – Геометрична модель ендопротезу.

Фізико-механічні властивості відповідних матеріалів представлені в таблиці 2.1 [5].

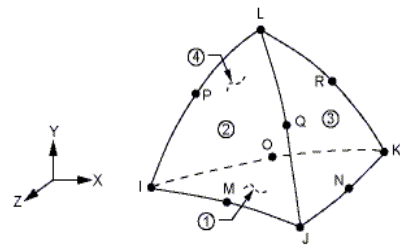
Таблиця 2.1 – Фізико-механічні характеристики матеріалів

Матеріал	Модуль Юнга E, (МПа)	Коефіцієнт Пуассона ν
Кортикальна кістка	10 000	0,3
Губчаста кістка	450	0,2
Вуглець	30 000	0
Наповнювач (Цемент)	33 000	0,3

При побудові комбінованих скінченно-елементних моделей було використано 20-тивузловий кубічний елемент (SOLID186) і 10-тивузловий тетраедр (SOLID187). Структурна схема елементів представлена на рис. 2.3.



20-тивузловий кубічний елемент



10-тивузловий тетраедр

Рисунок 2.3 – Структурна схема елементів.

Комбінування різних типів елементів дає можливість отримати найменшу похибку в обчисленнях та отримати більш точні розподіли компонент напружено-деформованого стану досліджуваних біомеханічних систем.

Побудова параметричних моделей проводилося в програмному продукті – Ansys Workbench у спеціалізованому модулі Design Modeler [54]. Після побудови геометричних моделей вони передавалися у інший

спеціалізований модуль Mechanical для скінченно-елементного аналізу [13, 172] Ansys Workbench. Далі були побудовані комбіновані скінченно-елементні моделі, присвоєні відповідні фізико-механічні характеристики використовуваних матеріалів, прикладання навантаження і закріплення, визначення умов контактної взаємодії елементів біомеханічної системи та додаткових умов симетрії.

Для здійснення дослідження використовувані програмні пакети були задіяні на ресурсах програмного апаратного комплексу, який створений в НТУ «ХП» в центрі комп'ютерного моделювання «ТЕНЗОР». Проведення спільних досліджень було виконано на основі договору про співпрацю між ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка АМН України» та НТУ «ХП».

У процесі дослідження були побудовані 18 розрахункових схем. Відмінності моделей полягали у геометричних параметрах, які описують модель. У таблиці 2.2 наведені числові значення цих параметрів, для усіх розрахункових схем. На рис. 2.4 представлена структурна схема відповідних параметрів.

Побудовані комбіновані скінченно-елементні моделі нараховували приблизно 30 тис. елементів. На рис. 2.5 представлено скінченно-елементна модель для 1-ї розрахункової схеми.

Таблиця 2.2 – Числові значення параметрів моделей

№ Розрахункової схеми	Параметри моделі (мм)									
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
M1	15	5	8	15	30	30	0	0	0	0
M2	15	5	8	15	30	30	1.5	1.5	1.5	0
M3	15	5	8	15	30	30	3	2	2	0

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
M4	15	5	8	15	30	30	5	2	2	0
M5	20	5	8	15	30	30	3	2	1.5	1.5
M6	20	5	8	15	30	30	5	2	1.5	1.5
M7	30	5	8	15	30	30	5	2	1.5	1.5
M8	30	8	8	15	30	30	5	2	1.5	1.5
M9	30	5	10	20	30	30	5	2	1.5	1.5
M10	30	5	10	20	32	32	5	2	1.5	1.5
M11	35	5	10	25	30	30	5	2	1.5	1.5
M12	35	8	10	25	32	32	5	2	1.5	1.5
M13	30	5	16	30	30	30	0	0	0	0
M14	30	5	16	30	30	30	5	3	2	0
M15	30	5	16	30	30	35	5	3	2	0
M16	30	5	16	30	30	37	6	3	2	0
M17	30	5	16	30	30	37	8	3	2	0
M18	32	5	18	32	30	37	6	3	2	0

Під час моделювання були утворені контактні пари, між елементами ендопротезу контактні умови відповідали контакту без тертя (Frictionless), контактні пари утворенні між ендопротезом та кортикальними тканинами – «пов'язаними» (Bonded).

Навантаження здійснювалося шляхом прикладання кутових переміщень та сили до верхнього кубічного елемента, таким чином, створюючи стискаюче та згинаюче навантаження на досліджуваний сегмент. Величина повороту дорівнювала 2° , а величина сили – 500 Н. Також на модель накладалися додаткові умови симетрії. На рис.2.6 представлені умови навантаження і закріплення, а також додаткові умови симетрії.

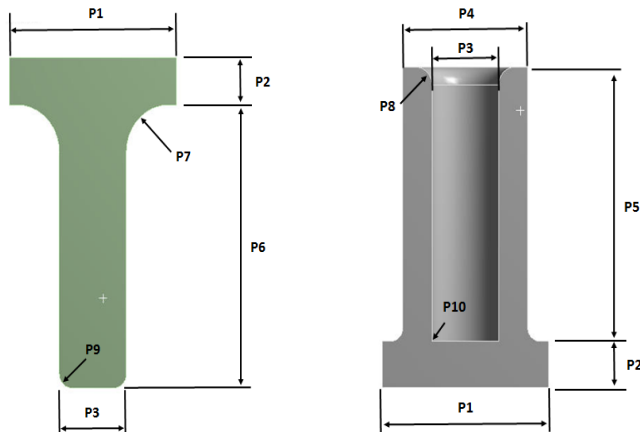
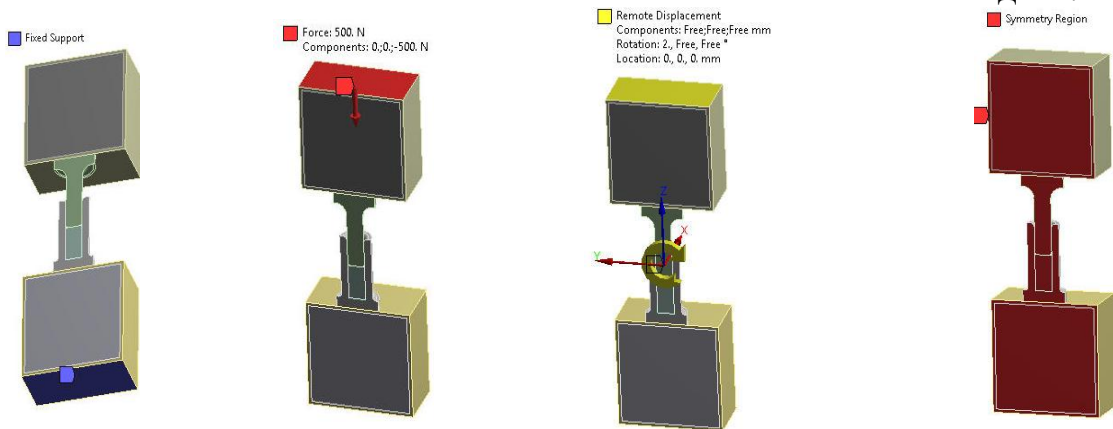


Рисунок 2.4 – Схема параметрів.

Рисунок 2.5 – Скінченно-елемента модель.



Закріплення

Навантаження

«Поворот»

Симетрія

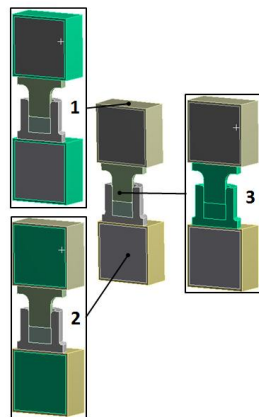
Рисунок 2.6 – Схема навантаження, закріплення, «повороту» та додаткові умови симетрії.

2.3.2 *Матеріали та методи математичного та комп'ютерного моделювання нового ендопротеза хребця з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного відділу хребта*

У роботі проведенні дослідження напружено-деформованого стану спрощеної геометричної моделі грудного відділу хребта, з встановленим ендопротезом з вуглецю.

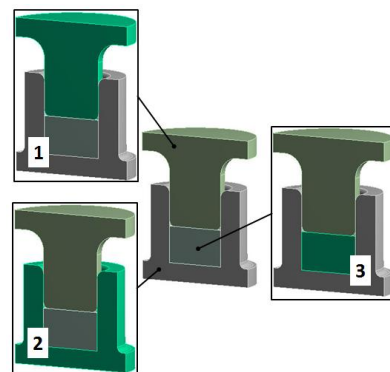
Для скорочення розрахункового часу, під час проведення дослідження було спрощено промодельовані хребці у вигляді кубічних елементів (з чіткою границею розподілу на кортикальну та губчасту тканини).

Ендопротез представляє собою телескопічний елемент, два елемента яких виконаних з вуглецю. Після інсталяції ендопротезу, простір між елементами заповнюється наповнювачем – цементом. На рис. 2.7 представлена геометрична модель досліджуваної системи, на рис. 2.8 представлена геометрична модель ендопротезу (відповідні елементи позначені зеленим кольором).



(1 – кортикальна тканина,
2 – губчаста тканина,
3 – ендопротез)

Рисунок 2.7 – Повна геометрична модель досліджуваної системи.



(1 – елемент-1 (вуглець),
2 – елемент-2 (вуглець),
3 – елемент-3 (наповнювач - цемент))

Рисунок 2.8 – Геометрична модель ендопротезу.

У процесі дослідження були побудовані 24 розрахункових схеми. Відмінності моделей полягали у геометричних параметрах, які описують модель. Розрахункові моделі були розбиті на дві розрахункові групи, які налічували 12 розрахункових схем у кожній. У табл. 2.2 та 2.3 наведені числові значення цих параметрів, для усіх розрахункових схем. На рис. 2.9 представлена структурна схема відповідних параметрів.

Побудова параметричних моделей проводилося в програмному продукті – Ansys Workbench у спеціалізованому модулі Design Modeler [54]. Після побудови геометричних моделей вони передавалися у інший спеціалізований модуль Mechanical для скінченно-елементного аналізу [172, 13] Ansys Workbench. Далі були побудовані комбіновані скінченно-елементні моделі, присвоєння відповідних фізико-механічних властивостей використуваних матеріалів, прикладання навантаження і закріплення, визначення умов контактної взаємодії елементів біомеханічної системи та додаткових умов симетрії.

Побудовані комбіновані скінченно-елементні моделі нараховували приблизно 80 тис. елементів. На рис. 2.9 представлено скінченно-елементну модель для 1-ї розрахункової схеми.

При побудові комбінованих скінченно-елементних моделей було використано 20-ти вузловий кубічний елемент (SOLID186) і 10-ти вузловий тетраедр (SOLID187). Структурна схема елементів представлена на рисунку 2.9.



20-тивузловий кубічний елемент

10-тивузловий тетраедр

Рисунок 2.9 – Структурна схема елементів

Комбінування різних типів елементів дає можливість отримати найменшу похибку в обчисленнях та отримати більш точні розподіли компонент напружено-деформованого стану досліджуваних біомеханічних систем.

Для здійснення дослідження використовувані програмні пакети були задіяні на ресурсах програмного апаратного комплексу, який створений в НТУ «ХП» в центрі комп'ютерного моделювання «ТЕНЗОР». Проведення спільних досліджень було виконано на основі договору про співпрацю між ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка АМН України» та НТУ «ХП».

Таблиця 2.2 – Числові значення параметрів моделей (1-а група)

№ Розрахункової схеми	Параметри моделі (мм)									
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
M_1.1	33	5	16	28	21	20	5	2	1.5	1.5
M_1.2	33	4	16	28	21	20	5	2	1.5	1.5
M_1.3	33	4	16	28	23	20	5	2	1.5	1.5
M_1.4	33	4	14	28	23	20	5	2	1.5	1.5
M_1.5	33	4	14	24	23	20	5	2	1.5	1.5
M_1.6	33	4	12	24	23	20	5	2	1.5	1.5
M_1.7	33	4	10	22	23	20	5	2	1.5	1.5
M_1.8	33	5	16	28	21	21	5	2	1.5	1.5
M_1.9	33	4	16	28	21	21	5	2	1.5	1.5
M_1.10	33	4	16	28	23	23	5	2	1.5	1.5
M_1.11	33	4	14	28	23	23	5	2	1.5	1.5
M_1.12	33	4	14	24	23	23	5	2	1.5	1.5
M_1.13	33	4	12	24	23	23	5	2	1.5	1.5
M_1.14	33	4	10	22	23	23	5	2	1.5	1.5

Таблиця 2.3 – Числові значення параметрів моделей (2-а група)

№ Розрахункової схеми	Параметри моделі (мм)									
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
M_2.1	28	5	16	28	21	20	5	2	1.5	--
M_2.2	28	4	16	28	21	20	5	2	1.5	–
M_2.3	28	4	16	28	23	20	5	2	1.5	–
M_2.4	28	4	14	28	23	20	5	2	1.5	–
M_2.5	24	4	14	24	23	20	5	2	1.5	–
M_2.6	24	4	12	24	23	20	5	2	1.5	–
M_2.7	22	4	10	22	23	20	5	2	1.5	–
M_2.8	28	5	16	28	21	21	5	2	1.5	–
M_2.9	28	4	16	28	21	21	5	2	1.5	–
M_2.10	28	4	16	28	23	23	5	2	1.5	–
M_2.11	28	4	14	28	23	23	5	2	1.5	–
M_2.12	24	4	14	24	23	23	5	2	1.5	–
M_2.13	24	4	12	24	23	23	5	2	1.5	–
M_2.14	22	4	10	22	23	23	5	2	1.5	–

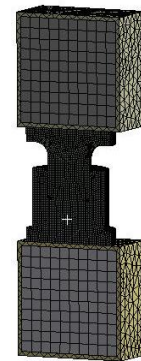
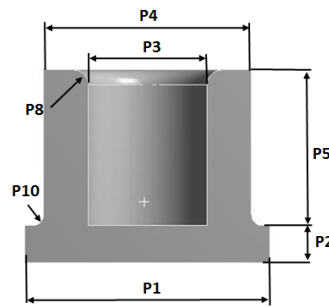
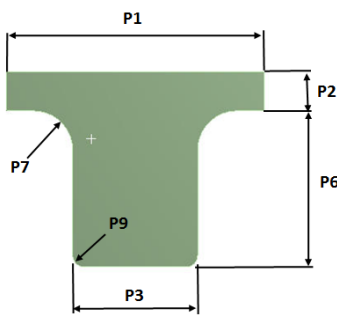
В дослідженні були використані фізико-механічні властивості відповідних матеріалів, які наведені в табл. 2.4 [5].

Таблиця 2.4 – Фізико-механічні характеристики матеріалів

Матеріал	Модуль Юнга E, (МПа)	Коефіцієнт Пуассона ν
Кортикальна кістка	10 000	0,3
Губчаста кістка	450	0,2
Вуглець	30 000	0
Наповнювач (Цемент)	33 000	0,3

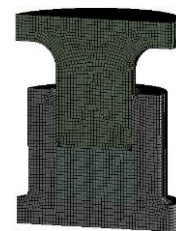
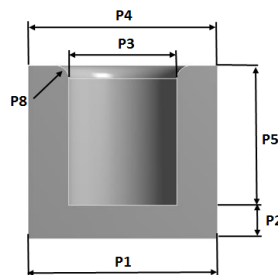
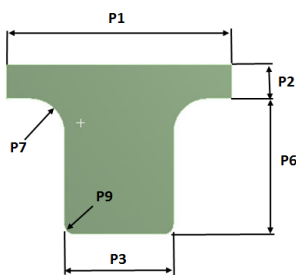
Під час моделювання були утворені контактні пари, між елементами ендопротезу контактні умови відповідали контакту без тертя (Frictionless), контактні пари утворенні між ендопротезом та кортикальними тканинами – «пов'язаними» (Bonded – це було обумовлено тим, що передбачається зрощування елементів ендопротезу з кістковими тканинами).

Навантаження здійснювалося шляхом прикладання кутових переміщень та сили до верхнього кубічного елемента, таким чином, створюючи стискаюче та згинаюче навантаження на досліджуваний сегмент. Величина повороту дорівнювала 2° , а величина сили – 500Н. Також на модель накладалися додаткові умови симетрії. На рис. 2.12 представлені умови навантаження і закріплення, а також додаткові умови симетрії.



1-а група моделей

Повна модель



2-а група моделей

Ендпротез

Рисунок 2.10 – Схема параметрів.

Рисунок 2.11 – КЕМ.

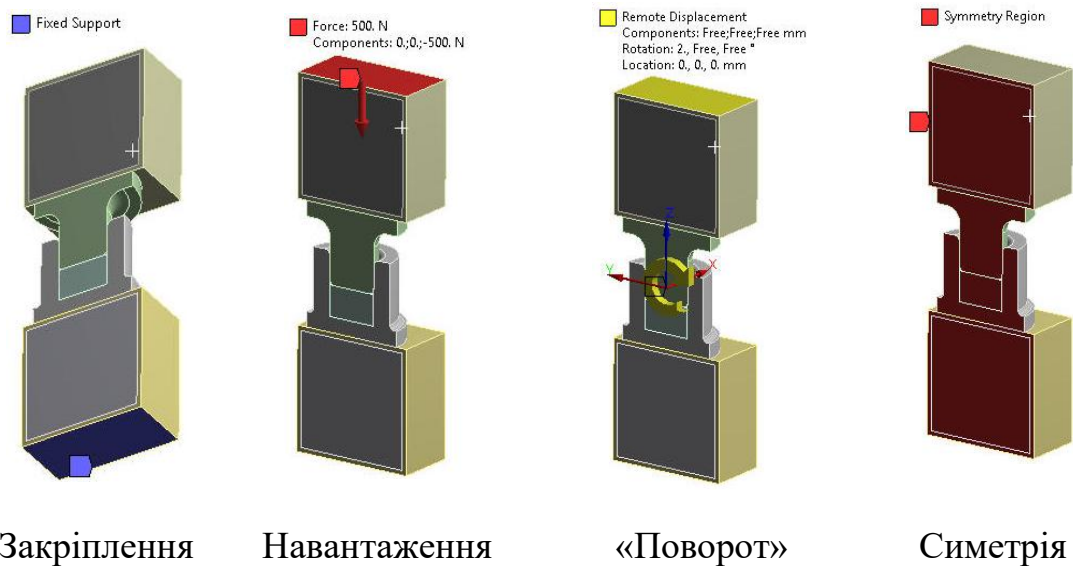


Рисунок 2.12 – Схема навантаження, закріплення, «повороту» та додаткові умови симетрії.

2.4 Матеріали та методи експериментального біомеханічного дослідження нового ендопротеза з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного та поперекового відділу хребта

В лабораторії біомеханіки ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка НАМН України" було проведено експериментальне дослідження міцнісних властивостей міжхребцевих імплантатів для заміщення видалених хребців. Всі імплантати були виготовлені з вуглець-вуглецевого композитного матеріалу.

Конструкція складається з двох деталей: втулки у вигляді стакану та пересувного елемента, виконаного у вигляді гвинта або штифта з голівкою (патент № UA 139899).

Було досліджено чотири типи фіксаторів хребців:

- Різьбове з'єднання гвинта зі «стаканом» (рис. 2.13, а) – 3 зразка;
- Штифт з опорою на шайби (1, 2 чи 3 шайби) (рис. 2.13, б) по 3 зразка;
- Штифт з опорою на шплінт (рис. 2.13, в) – 3 зразка;
- Штифт з закріпленням кістковим цементом (рис. 2.13, г) – 3 зразка.

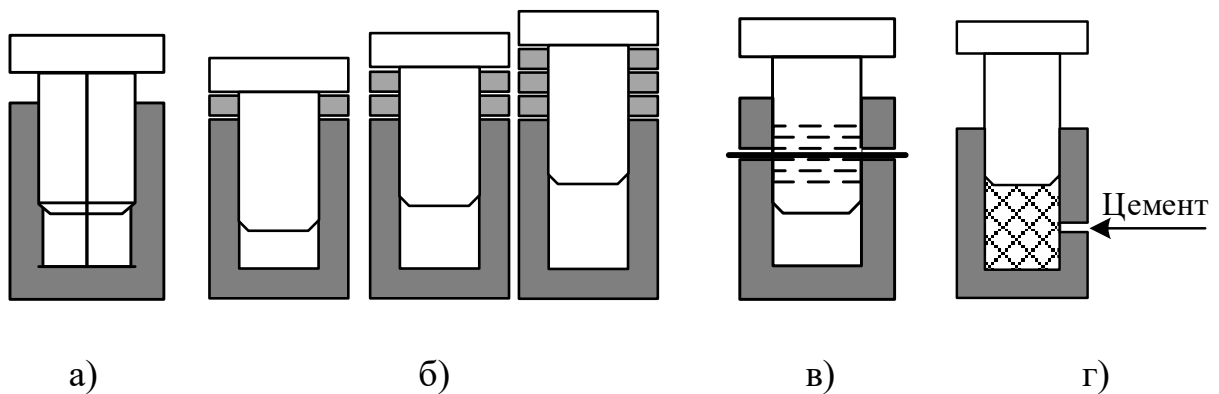


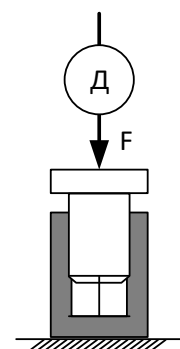
Рисунок 2.13 – Види імплантів заміщення хребців:

- а – різьбове з'єднання гвинта зі «стаканом»;
- б – штифт з опорою на шайби (1, 2 чи 3 шайби);
- в – штифт з опорою на шплінт;
- г – штифт з закріпленням кістковим цементом.

Всі імплантати випробували під впливом стискаючого навантаження. Випробування проводили на стенді для біомеханічних досліджень. Стенд під час проведення випробувань препаратів та розрахункова схема експерименту наведені на рис. 2.14.



а)



б)

Рисунок 2.14 – Експериментальне дослідження:

- а – імплантат на стенді для біомеханічних досліджень;
- б – схема експерименту.

Під час експерименту визначали межу міцності імплантатів. Для цього стискаюче навантаження плавно підвищували до моменту руйнування імплантату. Величину навантаження в момент руйнування імплантату вимірювали за допомогою тензометричного датчика SBA-100L, контроль навантаження здійснювали пристроєм реєстрації CAS типу CI-2001A (рис. 2.9).



Рисунок 2.15 – Пристрій для реєстрації величини навантаження з тензометричним датчиком.

Для обробки отриманих експериментальних даних проводили статистичний аналіз. Розраховували середні (M) значення та його стандартне відхилення (SD). Порівняння параметрів між ступенями руйнування проводили для 2 виборок за допомогою Т-тесту для незалежних виборок, для більшої кількості виборок - однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з апостеріорним тестом Дункана. Аналіз виконували в програмі IBM Statistic SPSS 20.0 [19, 147].

2.5. Матеріали та методи статистичного дослідження

Лікування гематопоетичних та метастатичних пухлин хребта потребує мультидисциплінарного і мультимодального підходу, завданням якого є вибір найбільш відповідного особливостям патологічного процесу і потребам пацієнта індивідуального плану лікування. Гематопоетичні пухлини хребта, що мали місце у пацієнтів наведені в табл. 2.5

Таблиця 2.5 – Злоякісні пухлини хребта

Вид пухлини	Види лікування		Хірургічне лікування
	Хіміотерапія	Променева терапія	
Множинна мієлома	+	+	При наявності неврологічного дефіциту або нестабільності хребта – декомпресивно-стабілізуюча операція. При патологічному переломі – вертебропластика або кифопластика
Плазмоцитома	+	+	

При вторинних ураженнях хребців онкологічним процесом ситуація з одного боку простіша, тому що більшість втручань має паліативний характер опороспроможності хребта та декомпресії нервових структур. І тільки солітарні метастази доцільно видаляти радикально.

Дуже важливо застосовувати стандартизовані прогностичні і діагностичні шкали. Ми відібрали, на наш погляд, основні для хірургічного лікування наших пацієнтів. Для усіх груп пацієнтів рекомендована оцінка соматичного стану за шкалою Карновського для визначення показань для оперативного втручання [111]. Для визначення виду хірургічного втручання (паліативне або радикальне) при метастатичних ураженнях хребта дуже важливо визначити прогнозовану тривалість життя пацієнтів. Для цього ми використовували переглянута прогностичну оцінку табл. 2.6 Tokuhashi [156].

Таблиця 2.6 Переглянута прогностична оцінка Tokuhashi [156]

	Оцінка 0	Оцінка 1	Оцінка 2	Оцінка 3	Оцінка 4	Оцінка 5
1	2	3	4	5	6	7
Продуктивність Карнофскі (%)	10-40	50-70	80-100			
Екстраспинальні метастази у кістці	3 або більше	1-2	0			
Метастази у хребет	3 або більше	2	1			

Продовження табл. 2.6

1	2	3	4	5	6	7
Вісцеральні метастази	не підлягають видаленню	підлягають видаленню	немає			
Первинна локалізація	легені	печінка	інший	нирка	пряма кишка	молочна залоза
Параліч	Франкель А, Б	Франкель С, Д	Франкель Є			

З метою визначення найбільш вагомих факторів для створення алгоритму вибору об'єму хірургічного лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами хребта, нами було обрано математико-статистичний метод – кластерний аналіз. Даний метод дозволяє розділити множинність об'єктів, що досліджуються та ознак на однорідні групи (кластери). Метод дозволяє класифікувати велику кількість інформації, виділяючи при цьому статистично найбільш важливі ознаки. Виконувалося ретроспективне дослідження.

В основу математичної моделі покладено показники шкали нестабільності SINS, які запропоновано підсилити додатковими ознаками, такими як оцінка неврологічного статусу за шкалою ASIA, вид пухлини, що вимагає паліативного/радикального втручання, ступінь (стадія) епідуральної компресії, величина локального кіфозу, наявність деструкції суміжних хребців. Усі зазначені критерії оцінки враховуються на практиці при ухваленні рішення про тактику хірургічного лікування новоутворень хребта, і за експертною оцінкою їм попередньо були присвоєні значення балів, показані у табл. 2.7.

Таблиця 2.7 – Критерії оцінки тактики хірургічного лікування

№	Критерій оцінки	Бали
1	2	3
1	Локалізація:	
	● перехідний відділ хребта (потилиця-С2, С7-Th1, Th11-L1, L5-S1)	3
	● рухова частина хребта (С2-С6, L2-L4)	2
	● сегменти хребта з обмеженою рухливістю (Th3-Th10)	1
	● нерухомі сегменти хребта (S2-S5)	0
2	Біль:	
	● При навантаженні та у спокої	2
	● Тільки при навантаженні	1
	● Тільки у спокої	0
3	Ураження хребта (руйнування кістки):	
	● літичне	2
	● змішане (літичне/бластичне)	1
	● бластичне	0
4	Форма хребта (величина локального кіфозу):	
	● $> 30^\circ$	3
	● $22^\circ-30^\circ$	2
	● $13^\circ-21^\circ$	1
	● $< 12^\circ$	0

Продовження табл. 2.7

1	2	3
5	Ступінь ураження хребця:	
	● колапс тіла із деструкцією заднього опорного комплексу	5
	● >60% колапс	4
	● 31 -60% колапс	3
	● <30% колапс	2
	● без колапсу	1
6	Неврологічна симптоматика (шкала ASIA):	
	● А	2
	● В	2
	● С	2
	● D	1
	● Е	0
7	Ступінь епідуральної компресії:	
	● Стадія 3 • Bilsky 3	3
	● Стадія 2 • Bilsky 2 • Bilsky 1c	2
	● Стадія 1 • Bilsky 1b • Bilsky 1a	1
	● Стадія 0 • Bilsky 0	0
8	Вид операції (в залежності від виду пухлини):	
	● Радикальна	3
	● Паліативна	0
9	Деструкція суміжних хребців:	
	● Немає	0
	● Наявна	1

Згідно запропонованої системи більшій кількості балів повинен відповідати більший обсяг оперативного втручання.

Бальна система, що враховує 9 показників, (табл. 2.7) була випробувана на виборці з 237 пацієнтів із патологічними змінами в хребті внаслідок новоутворень, які лікувалися у клініці ІПХС ім. М.І. Ситенка у період з 2008 по 2017 рік. У виборці, що досліджувалась виконувалися чотири типи операцій, що передбачають різний об'єм хірургічного втручання, відповідно пацієнти були розподілені на 4 класи (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Розподіл пацієнтів на класи в залежності від обсягу хірургічного втручання

Тип операції	Умовне позначення класу	Кількість пацієнтів
Вертебропластика	V	122
Задній спондилодез: 1 хребець зверху, 1 знизу + вертебропластика	F+V	18
Задній спондилодез: 2 хребця зверху, 2 знизу	F+F	47
Задній спондилодез: 1-2 хребця зверху, 1-2 знизу + кейдж	F+F+K	50

Гіпотеза про те, що збільшення балів за запропонованою шкалою відповідає збільшенню обсягу необхідного хірургічного втручання, отримала статистичне підтвердження на досліджуваній виборці пацієнтів, однак за отриманими даними не вдалося встановити таких порогових значень балів, за якими з прийнятною точністю можна було б визначати конкретний обсяг операції.

Така ситуація змусила зробити припущення про існування більш складних, ніж лінійна, закономірностей між вибраними критеріями оцінки патологій хребта внаслідок новоутворень та обсягом необхідного хірургічного втручання, що потребувало більш детального дослідження виборки пацієнтів, спрямованого на уточнення ваги кожного з показників, які враховуються при формуванні рішення про об'єм операції, а також на уточнення значущості та

сили впливу кожного із можливих значень пояснюючих показників на кожен окремий тип операції.

З метою створення кластерів, настільки різних, наскільки це можливо було застосовано метод К-середніх. Це поглиблене дослідження, результатом якого стала побудова двох альтернативних математичних моделей (алгоритмів) визначення обсягу хірургічного втручання при новоутвореннях хребта, які (моделі) мають підвищену точність, включало декілька етапів.

По-перше, у загальній виборці пацієнтів було виявлено розшарування на дві однорідні підгрупи (кластери), які значущо розрізняються між собою. Склад кластерів отримано за допомогою методу k-середніх дивізивного кластерного аналізу, а природність отриманого розбиття підтверджена при подальших дослідженнях [34, 48].

По-друге, в кожному з отриманих кластерів оцінено важливість і статистичну значущість впливу потенціальних предикторних показників на тип операції. На цьому етапі і цільовий показник (тип операції) і предиктори розглядалися як категорійні (якісні) змінні, а в якості міри важливості показника обчислювалася статистика χ^2 , для чого були використані технічні засоби інструменту Feature Selection and Variable Screening програмного пакету STATISTICA 12 [74]. Результатом другого етапу було отримання скороченого списку важливих і статистично значущих предикторів для визначення обсягу операції в кожному з кластерів.

На третьому етапі досліджували багатовимірні таблиці спряженості пояснюючих змінних із цільовою (т.з. матриці Берта, Burt tables) з метою визначення ступеня асоційованості певних категорій значень предикторів із тим чи іншим типом операції. Для цього використовували метод множинного кореспондентського аналізу (multiple correspondence analysis, множинний аналіз відповідностей) [48, 92], при якому знижували розмірність досліджуваної матриці Берта із збереженням не менше 90% кумулятивної інерції (якості представлених взаємозв'язків), що дозволяло представлення усіх досліджуваних

показників в одному координатному просторі редукованої вимірності. На основі отриманого представлення обчислювалися відстані між точками, що представляють певні типи операцій і окремі категорії значень предикторних показників, (при обчисленні відстаней використовували метрику Евкліда). Відстані між точками використовувалися для розрахунку коефіцієнтів класифікаційних функцій для визначення кожного з типів операцій, в результаті чого формувалася математична модель у вигляді алгоритму обчислення оцінок згідно з методикою, описаною М.Н. Нессоною [30]. Альтернативною реалізацією третього етапу (розробки математичної моделі) було використання методу дерев рішень. На цьому етапі набір статистично значущих предикторних показників для визначення типу операції оброблявся за допомогою алгоритму C&RT повного перебору одновимірних гілкувань (Classification and Regression Trees –style exhaustive search for univariate splits) із мірою Джині (Gini) для оцінювання якості класифікації, однаковою ціною помилкової класифікації в усіх класах і апіорними ймовірностями приналежності об'єктів до класів оціненими за вибірковими даними. Для оптимізації дерева рішень використовувалося правило прямої зупинки за методом FACT із долею некласифікованих спостережень не більше 5% [9, 27].

Оцінювання точності розроблених моделей проводилося на підставі наступних параметрів. Загальна точність обчислювалася як відсоток правильно визначених моделлю операцій усіх типів у загальній кількості спостережень. Точність покриття (producer's accuracy) кожного з класів (типів операцій) оцінювалася як відношення кількості правильно визначених типів операцій у певному класі до кількості даних типів операцій у навчальній вибірці. Прогностична точність (user's accuracy) визначення кожного з типів операцій оцінювалася як відношення кількості правильно визначених типів операцій даного типу до загальної кількості операцій цього типу, визначених моделлю. При виборі найкращої моделі зважали на баланс між точністю покриття і прогностичною точністю визначення класів [70, 77, 155].

Бали вихідної (*початкової, «лінійної»*) шкали у чотирьох досліджуваних групах пацієнтів із різним обсягом операцій порівнювали за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Краскала-Уолліса (в тексті статистика критерію позначена через $K-W H$) при довірчій імовірності 95%. Для парних порівнянь використовували критерій Манна-Уїтні (в тексті статистика критерію позначена через $M-W U$) з поправкою Бонферроні на множинність [8, 51].

Для визначення статистичної значущості розбіжностей у частотах зустрічальності певних ознак між двома кластерами пацієнтів обчислювали статистику і рівень значущості Z -критерію для часток (пропорцій), який є узагальненням критерію Стюдента на випадок номінальних змінних [51, 137], використовуючи рівень довірчої ймовірності 95%.

Для аналізу даних користувалися переважно засобами програмного пакету STATISTICA 12 (TIBCO Software Inc., USA). Для деяких допоміжних обчислень і побудови графіків використовували засоби табличного процесору Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA).

3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ПРИ ПУХЛИНАХ ТКАНИН ХРЕБТА

Метою даного фрагменту роботи було дослідження метаболічного та імунного статусу хворих з міеломами та з метастазами у хребці новоутворень позахребтових локалізацій. Результати порівняльного обстеження пацієнтів з новоутвореннями хребта та умовно здорових осіб наведені у табл. 3.1.

При порівнянні значень клінічного аналізу крові у пацієнтів із новоутвореннями із таким у осіб контрольної групи визначено, що за рівнем гемоглобіну хворі дослідної групи достовірно не відрізнялися від такого у осіб контрольної групи (табл. 3.1). В той же час, значні відмінності зафіксовані для ШОЕ. Так, у пацієнтів із міеломою даний показник перевищував такий у здорових людей у 3,8 рази, а з метастазами у хребет – у 6 разів, при цьому у пацієнтів із метастазами позахребцевої локалізації ШОЕ було вищим за таке у хворих на мієлому на 58,54 %.

За індексом співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ) тільки пацієнти із метастазами у хребет мали достовірні відмінності від даних контрольної групи, достовірно перевищуючі такі на 20,21 %, що свідчить про пригнічення протипухлинного імунітету у даної категорії пацієнтів.

Рівень глюкози та загального білку у сироватці крові обстежених хворих не відрізнявся між собою а також від даних осіб контрольної групи, що вказує на відносну компенсацію даних осіб.

Водночас із тим спостерігалися зміни фракційного складу білків сироватки крові, зокрема у обох досліджуваних груп мало місце достовірне зниження долі альбумінів у складі загального білку. Найбільша ступінь зниження зафіксована у хворих із міеломою – на 33,43 %. Для групи із метастатичними ураженнями хребта це зменшення склало 20,39 %, при цьому рівень альбумінів у осіб із метастатичними ураженнями хребта був на 19,57 % більший, ніж у пацієнтів із міеломою (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Динаміка досліджених лабораторних показників у пацієнтів з мієломою та метастатичними ураженнями хребта

№ п/п	Показники	Групи пацієнтів		
		умовно здорові особи, n=15	з мієломою, n=10	з метаста- зами, n=15
1	2	3	4	5
1	Гемоглобін, г/л	138,6±2,4	125,2±5,3 -9,70 % ¹⁾³⁾	129,6±5,1 -6,49 % ¹⁾³⁾ +3,51 % ²⁾³⁾
2	ШОЕ, мм/год.	3,2±0,2	12,3±1,1 284,38 % ¹⁾⁶⁾	19,5±1,4 +509,38 % ¹⁾⁶⁾ +58,54 % ²⁾⁵⁾
3	Відношення кількості нейтрофілів до кількості лімфоцитів (ІСНЛ)	2,474±0,021	2,706±0,020 +9,37 % ¹⁾³⁾	2,974±0,035 +20,21 % ¹⁾⁴⁾ +9,90 % ²⁾³⁾
4	Глюкоза, ммоль/л	5,10±0,05	5,12±0,20 +0,39 % ¹⁾³⁾	5,41±0,30 +6,08 % ¹⁾³⁾ +5,66 % ²⁾³⁾
5	Загальний білок, г/л	78,1±1,4	73,4±3,4 -6,02 % ¹⁾³⁾	73,3±1,8 -6,15 % ¹⁾³⁾ -0,14 % ²⁾³⁾
6	Альбуміни, %	58,40±1,14	38,88±0,89 -33,43 % ¹⁾⁴⁾	46,49±1,01 -20,39 % ¹⁾⁴⁾ +19,57 % ²⁾⁴⁾

1) – по відношенню до показників групи умовно здорових осіб;

2) – по відношенню до показників групи з мієломою хворобою;

3) – P>0,05; 4) – P<0,05; 5) – P<0,01; 6) – P<0,001.

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
7	Глобуліни α_1 , %	5,32±0,15	9,89±0,19 +85,90 % ¹⁾⁶⁾	12,21±0,19 +129,51 % ¹⁾⁶⁾ +23,58 % ²⁾⁴⁾
8	Глобуліни α_2 , %	7,92±0,10	9,34±0,13 +17,93% ¹⁾⁴⁾	10,37±0,12 +30,93 % ¹⁾⁴⁾ +11,03 % ²⁾³⁾
9	Глобуліни β , %	12,40±0,19	13,34±0,20 +7,58 % ¹⁾³⁾	13,49±0,21 +8,79 % ¹⁾³⁾ +1,12 % ²⁾³⁾
10	Глобуліни γ , %	15,75±0,27	28,55±0,34 +81,27 % ¹⁾⁶⁾	17,44±0,27 +10,73 % ¹⁾³⁾ -38,92 % ²⁾⁴⁾
11	Глікопротеїни, г/л	0,48±0,03	0,67±0,06 +39,58 % ¹⁾⁵⁾	0,71±0,05 +47,92 % ¹⁾⁵⁾ +5,97 % ²⁾³⁾
12	Гаптоглобін, г/л	0,95±0,04	1,60±0,05 +68,42 % ¹⁾⁵⁾	1,70±0,12 +78,95 % ¹⁾⁵⁾ +6,25 % ²⁾³⁾
13	Проба Вельтмана, мл	0,55±0,03	0,45±0,02 -18,18 % ¹⁾⁴⁾	0,35±0,02 -36,36 % ¹⁾⁴⁾ -22,22 % ²⁾⁴⁾

¹⁾ – по відношенню до показників групи умовно здорових осіб;

²⁾ – по відношенню до показників групи з мієломою хворобою;

³⁾ – $P > 0,05$; ⁴⁾ – $P < 0,05$; ⁵⁾ – $P < 0,01$; ⁶⁾ – $P < 0,001$.

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
14	Активність аланінаміно- трансферази, У/л	24,50±2,40	43,12±12,28 +76,00 % ¹⁾⁵⁾	23,40±17,64 -4,49 % ¹⁾³⁾ -45,73 % ²⁾⁵⁾
15	Активність аспартатамі- нотрансферази, У/л	17,20±1,20	24,20±1,64 +40,70 % ¹⁾⁴⁾	29,80±2,09 +73,26 % ¹⁾⁵⁾ +23,14 % ²⁾⁴⁾
16	Тимолова проба, од. S–H	3,08±0,15	9,25±0,45 +200,33 % ¹⁾⁶⁾	7,36±0,70 +138,96 % ¹⁾⁶⁾ -20,43 % ²⁾⁴⁾
17	Загальний холестерол, ммоль/л	4,97±0,20	4,35±0,52 -12,48 % ¹⁾³⁾	4,27±0,31 -14,09 % ¹⁾⁴⁾ -1,84 % ²⁾³⁾
18	β–ліпопротеїни, г/л	4,68±0,19	6,41±0,30 +36,97 % ¹⁾⁴⁾	7,76±0,35 +65,81 % ¹⁾⁵⁾ +21,06 % ²⁾⁴⁾
19	Сечовина, ммоль/л	4,54±0,51	4,60±0,57 +1,32 % ¹⁾³⁾	5,90±0,22 +29,96 % ¹⁾⁴⁾ +28,26 % ²⁾⁴⁾
20	Креатинин, ммоль/л	86,8±3,3	94,0±8,2 +8,30 % ¹⁾³⁾	107,8±7,3 +24,19% ¹⁾⁴⁾ +14,68 % ²⁾⁴⁾

¹⁾ – по відношенню до показників групи умовно здорових осіб;

²⁾ – по відношенню до показників групи з мієломою хворобою;

³⁾ – P>0,05; ⁴⁾ – P<0,05; ⁵⁾ – P<0,01; ⁶⁾ – P<0,001.

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
21	Сечова кислота, ммоль/л	0,355±0,012	0,426±0,037 +20,00 % ¹⁾⁴⁾	0,513±0,042 +44,55 % ¹⁾⁵⁾ +20,42 % ²⁾⁴⁾
22	Активність лужної фосфатази, У/л	195,2±1,9	449,4±22,8 +101,30 % ¹⁾⁴⁾	380,3±20,2 +94,83 % ¹⁾⁶⁾ -15,38 % ²⁾⁴⁾
23	Активність кислої фосфатази, У/л	2,10±0,12	5,58±0,20 +165,71 % ¹⁾⁶⁾	6,40±0,37 +204,76 % ¹⁾⁶⁾ +14,70 % ²⁾⁴⁾
24	Відношення активності лужної фосфатази до активності кислої фосфатази	92,95±8,5	80,54±7,80 -13,35 % ¹⁾⁴⁾	59,42±10,40 -36,07 % ¹⁾⁴⁾ -26,22 % ²⁾⁴⁾
25	Хондроїтинсульфати, г/л	0,076±0,004	0,222±0,046 +192,11 % ¹⁾⁶⁾	0,223±0,045 +193,42 % ¹⁾⁶⁾ +0,45% ²⁾³⁾
26	Кальцій загальний, ммоль/л	2,51±0,04	2,40±0,06 -4,38 % ¹⁾³⁾	2,43±0,02 -3,19 % ¹⁾³⁾ +1,25 % ²⁾³⁾
27	Кальцій іонізований, ммоль/л	1,12±0,02	1,44±0,05 +28,57 % ¹⁾⁴⁾	1,36±0,05 +21,43 % ¹⁾⁴⁾ -5,56 % ²⁾³⁾

¹⁾ – по відношенню до показників групи умовно здорових осіб;

²⁾ – по відношенню до показників групи з мієломою хворобою;

³⁾ – P>0,05; ⁴⁾ – P<0,05; ⁵⁾ – P<0,01; ⁶⁾ – P<0,001.

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
28	Фосфор, ммоль/л	1,46±0,12	1,88±0,03 +28,77 % ¹⁾⁴⁾	1,59±0,32 +8,90 % ¹⁾³⁾ -21,70 % ²⁾⁴⁾
29	Магній, ммоль/л	1,06±0,13	1,59±0,23 +50,00 % ¹⁾⁵⁾	1,48±0,34 +39,62 % ¹⁾⁴⁾ -6,92 % ²⁾³⁾
30	Гідроксипролін вільний, г/л	1,520±0,052	1,870±0,061 +23,03 % ¹⁾⁴⁾	1,740±0,059 +14,47 % ¹⁾⁴⁾ -6,95 % ²⁾³⁾
31	Гідроксипролін білково- зв'язаний, г/л	1,121±0,042	1,108±0,034 -1,16 % ¹⁾³⁾	1,292±0,049 +15,25 % ¹⁾⁴⁾ +16,61 % ²⁾⁴⁾
32	Гідроксипролін загальний, мг/л	2,641±0,094	2,978±0,099 +12,76 % ¹⁾³⁾	3,032±0,106 +14,81 % ¹⁾⁴⁾ +1,81 % ²⁾³⁾
33	Відношення вільного гід- роксипроліну та білково- зв'язаного гідроксипролі- ну	1,356±0,032	1,688±0,043 +24,48 % ¹⁾⁴⁾	1,347±0,030 -1,22 % ¹⁾³⁾ -20,20 % ²⁾⁴⁾

¹⁾ – по відношенню до показників групи умовно здорових осіб;

²⁾ – по відношенню до показників групи з мієломою хворобою;

³⁾ – P>0,05; ⁴⁾ – P<0,05; ⁵⁾ – P<0,01; ⁶⁾ – P<0,001.

Продовження табл. 3.1

34	Циркулюючі імунні комплекси, ум. од.	56,30±6,10	71,50±5,02 +27,00 % ¹⁾⁴⁾	66,58±8,35 +18,26 % ¹⁾⁴⁾ -6,88 % ²⁾³⁾
35	Спонтанна міграція лейкоцитів (LIF), од.	0,88±0,09	1,29±0,08 +46,59 % ¹⁾⁴⁾	1,36±0,15 +54,55 % ¹⁾⁵⁾ +5,43 % ²⁾³⁾

¹⁾ – по відношенню до показників групи умовно здорових осіб;

²⁾ – по відношенню до показників групи з мієломою хворобою;

³⁾ – $P > 0,05$; ⁴⁾ – $P < 0,05$; ⁵⁾ – $P < 0,01$; ⁶⁾ – $P < 0,001$.

Відсоток глобулінів α_1 у пацієнтів обох досліджених груп характеризувався значним підйомом, що відображає значний рівень гострого запалення. Так, у пацієнтів із мієломою було знайдено у сироватці крові більше даної фракції білку на 85,90 %, а у хворих із метастазами у кісткову тканину хребта – на 129,51 %, ніж у контрольної групи практично здорових осіб. Як видно, у останньої порівнюваної групи доля фракції α_1 глобулінів була більшою на 23,58 %, ніж у першій (табл. 3.1).

Концентрація глобулінів α_2 , які відображають рівень як гострого, так і хронічного запалення також була підвищеною у обох досліджуваних груп, хоча і значно меншим чином, ніж α_1 -глобулінів. Для групи хворих із мієломою підвищення склало 17,93 %, а для пацієнтів із метастатичним ураженням кісток хребта – 30,93 % (табл. 3.1).

Відсоток глобулінів β в обох досліджуваних групах не потерпав достовірних змін.

Доля знайдених глобулінів γ прогнозовано була на 81,27 % більшою у хворих із мієломою порівняно із рівнем контрольної групи. Також вона на 38,92 % була вищою, ніж у групи з метастатичним ураженням хребта

(табл. 3.1).

В той же час, рівень глікопротеїнів у сироватці крові, що розглядається в даному контексті як інтегральний показник запалення та інтоксикації (уламки загиблих лейкоцитів), був достовірно підвищений у обох груп з патологією і по відношенню до рівня даного показника у контрольній групі був більшим на 39,58 % та 47,92 % для хворих із мієломою та з метастазами у хребет відповідно (табл. 3.1).

Зважаючи на зазначене вище, слід підкреслити наявність аналогічного за ступенем перевищення показників контрольної групи у груп із онкологічною патологією за концентрацією у сироватці крові специфічного маркера гострого запалення – гаптоглобіну – відповідно для зазначених груп на 68,42 % та 78,95 % (табл. 3.1).

Інший менш специфічний маркер запального процесу – проба Вельтмана також показав у груп з патологією зміни, характерні для активації запальних процесів. При цьому значення пробі Вельтмана у хворих на мієлому та новоутворення із метастазами у хребет було меншим за таке у осіб контрольної групи відповідно на 18,18 % та 36,36 %. Як і зазначалося вище, хворі з метастатичним ураженням хребців характеризувалися більш інтенсивним рівнем запалення і значення пробі Вельтмана у їх сироватці крові було меншим на 22,22 % (табл. 3.1).

Для хворих з обох досліджуваних груп було характерним порушення роботи печінки. При аналізі результатів функціональних проб печінки виявлено, що активність АлАТ була найбільшою у пацієнтів із мієломою, що є відображенням цитолізу гепатоцитів при даній патології, і перевищувала рівень показника у здорових осіб на 76,00 %. У осіб з метастазами у хребет рівень показника достовірно не відрізнявся від такого в умовно здорових людей і був на 45,73 % меншим, ніж у осіб із мієломою.

В той же час активність АсАТ, що відображає не тільки стан печінки, але і серцевого м'язу перевищувала рівень показника у контрольній групі

на 40,70 % та 73,26 % для хворих із мієломою та метастазами у хребет відповідно. Метастази у хребет призводили до більшого підйому даного показника на 23,14 %, що окрім ураження печінки, також є ознакою токсичності для серцево–судинної системи (табл. 3.1).

Знезараження токсичних продуктів білково–ліпідного обміну більшим чином страждало у пацієнтів із мієломою, про що свідчать результати проведення тимолової проби. У хворих із діагностовано мієломою спостерігалось підвищення значення даного показника в середньому на 200,33 %, а у осіб із новоутвореннями із метастазами у хребет на 138,96 %. Остання розглянута група за даним показником поступалася групі із мієломою на 20,43 % (табл. 3.1).

Активність лужної фосфатази, головна частина якої відображає активність перебудови кісткової тканини, була підвищеною у обох груп із досліджуваною патологією – відповідно на 101,30 % та 94,83 % для хворих на мієлому та новоутвореннями із метастазами у хребет. У пацієнтів із мієломою рівень зазначеного показника достовірно переважав такий у хворих із метастазами у хребет на 15,38 %. У останніх активність лужної фосфатази переважала рівень показника у пацієнтів із мієломою на 15,38 % (табл. 3.1). Це вказує на активні процеси ремоделювання кістки у обох груп пацієнтів із кістковою патологією.

Аналогічним чином були підвищена активність кислої фосфатази, яка відображає рівень остеолізу і є маркерним ферментом остеокластів. Так, у пацієнтів із мієломою активність кислої фосфатази переважала рівень такої у контрольної групи на 165,71 %, а у хворих із новоутвореннями з метастазуванням в хребет на 204,76 %. Величина даного показника у останньої згадуваної групи був найбільшою і переважала таку у хворих з мієломою на 14,70 % (табл. 3.1).

Відповідно до цього, у груп з патологією спостерігалось зниження відношення активності лужної та кислої фосфатаз, що є ознакою критичних змін

міцності кістковій тканині, при яких резорбтивна діяльність остеобластів переважає над остеорепаративною діяльністю остеобластів. Група хворих із мієломою за даним параметром поступалася здоровим особам з контрольної групи на 13,35 %, а група пацієнтів із новоутвореннями та метастатичним ураженням хребта – на 36,07 %. Остання мала даний показник нижчий, ніж пацієнти з мієломою на 26,22 %. Слід зазначити, що саме у пацієнтів із групи із метастатичним ураженням хребта буває більш значущим руйнування кісткової тканини у фокусі формування новоутворення (табл. 3.1).

Вміст загального холестеролу достовірно відрізнявся від такого у контрольної групи тільки у пацієнтів із метастазами у хребет і був при цьому нижчим на 14,09 % (табл. 3.1).

Вміст β -ліпопротеїдів у сироватці крові пацієнтів із онкологічною патологією був більшим, ніж такий у контрольної групи, для хворих із мієломою це перевищення склало на 36,97 %, а для пацієнтів із метастазами у хребет – 65,81 %. При цьому остання група порівняння перевищувала першу на 21,06 % (табл. 3.1).

Функція нирок достовірно за результатами біохімічного обстеження була уражена тільки у хворих із метастазами у хребет. При цьому рівень сечовини у сироватці крові перевищував у них такий у контрольної групи на 29,96 %, а у порівнянні із показником пацієнтів із мієломою був вищим на 28,26 % (табл. 3.1).

Рівень креатинину також перевищував рівень показника контрольної групи у пацієнтів із метастазами у хребет – на 24,19 %, а у порівнянні із таким у хворих із мієломою – на 14,68 % (табл. 3.1).

Рівень сечової кислоти у обох досліджуваних груп із патологією переважав такий у умовно здорових людей. У пацієнтів із мієломою це перевищення склало 20,00 %, а у хворих із метастазами у хребет – 44,55 %. У пацієнтів із метастатичним ураженням у хребет показник був вищим за таке у хворих із мієломою на 20,42 % (табл. 3.1). Зазначене вказує на інтенсивний роз-

пад клітин новоутворень у пацієнтів обох досліджуваних груп, більший у групи із метастатичними ураженнями хребта.

Концентрація загального кальцію у пацієнтів обох досліджуваних груп із патологією не мала достовірних відмінностей від осіб контрольної групи та між собою. В той же час за вмістом іонізованої фракції кальцію спостерігалося достовірне підвищення рівня даного мікроелементу на 28,57 % у пацієнтів із мієломою та на 21,43 % у хворих із метастатичними ураженнями хребта. Зазначені дані свідчать про активізацію метаболізму кісткової тканини із її перебудовою в вогнищах ураження та мобілізацією з неї значної частини пулу кальцію (табл. 3.1).

Зазначене підтверджується підвищенням вмісту магнію у сироватці крові хворих обох обстежених груп на 50,00 % у випадку пацієнтів із мієломою та на 39,62 % у пацієнтів із метастазуванням новоутворень у кісткову тканину хребта в порівнянні із даними контрольної групи умовно здорових осіб. Хворі із мієломою також відрізнялися підвищеним вмістом неорганічного фосфору на 28,77 % порівняно із контрольною групою, що свідчить про більш активне руйнування їх кісткової тканини (табл. 3.1).

При аналізі фракційного складу і загального вмісту гідроксипроліну у сироватці крові обстежених груп хворих виявлено, що як у пацієнтів із мієломою, так і у хворих із метастатичним ураженням кісток хребта спостерігалася активізація руйнування колагену, що підтверджується підвищенням рівня вільного гідроксипроліну у сироватці крові обох груп – відповідно на 23,03 % та 14,47 %. Окрім того, у пацієнтів із групи з новоутвореннями, які супроводжувалися метастатичними ураженнями хребта, мало місце достовірне збільшення рівня білково–зв’язаної фракції гідроксипроліну, що є ознакою формування нових молекул колагену. По відношенню до даних контрольної групи перевищення склало 15,25 %, а по відношенню до такого у пацієнтів із мієломою – 16,61 % (табл. 3.1). Відповідно, у даної групи це доповнювалося збільшенням загальної кількості гідроксипроліну на 14,81 %

(табл. 3.1). Відношення рівня фракцій вільного та білково-зв'язаного гідроксипроліну у пацієнтів із мієломою на 24,48 % перевищувало таке у контрольної групи, а у групи пацієнтів із метастазами у хребет – достовірно не відрізнялося від нього. В той же час у хворих із метастатичними ураженнями спостерігалось менший рівень розглянутого співвідношення на 20,20 % (табл. 3.1).

З даних результатів витікає те, що для мієломного ураження скелету було більш характерним системне руйнування кісткової тканини із вивільненням фрагментів колагену – вільної фракції гідроксипроліну. У пацієнтів же із метастатичними ураженнями хребта спостерігалось як руйнування кісткової тканини, так і формування нових кісткових новоутворень, вірогідно, патологічного характеру.

Активація запального процесу у хворих обох досліджених груп перебігала, в тому числі, за участю імунних механізмів, про що свідчать підвищені значення вмісту у крові циркулюючих імунних комплексів. Для групи із мієломою дане підвищення склало 27,00 %, а для груп з метастатичним ураженням кісткової тканини хребта – 18,26 % у порівнянні із таким у осіб контрольної групи (табл. 3.1).

Аналогічно було зафіксовано підвищення рівня спонтанної міграції лейкоцитів, що склало у для групи хворих із мієломою 46,59 %, а у випадку групи з метастатичним ураженням хребта – 54,55 % (табл. 3.1).

4 МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБУДОВИ ТІЛ ХРЕБЦІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІМПЛАНТАЦІЇ ВУГЛЕЦЕВОГО МАТЕРІАЛУ

Післяопераційне спостереження за тваринами

У післяопераційному періоді всі дослідні щури впродовж перших двох діб виявляли зниження апетиту, їхня рухова активність була зменшеною. На 3-тю добу їхня активність збільшувалась, вони більше рухалися, відновився апетит. Рани у всіх щурів загоїлись первинним натягненням на 3–4-ту добу. Починаючи з 4–5-ї доби після імплантації та протягом всього спостереження тварини повністю відновили життєдіяльність.

4.1 Структурні особливості тканин після імплантації вуглецевого матеріалу без покриття в тіло хребця поперекового відділу хребта

15 діб після операції

У процесі гістологічного дослідження чітко виявляли ділянку, з якої видалено імплантат. Навколо неї, у губчастій кістковій тканині тіла хребця, визначено утворення фіброретикулярної тканини остеогенного типу. Вона характеризувалась значною щільністю клітин фібробластичного й остеобластичного диферонів із великими базофільними ядрами та розвиненою цитоплазмою, що свідчить про біосинтез білка (колагену). У шарі фіброретикулярної тканини спостерігали поодинокі макрофаги та фрагменти вуглецю без ознак запальної реакції навколо них (рис.4.1).

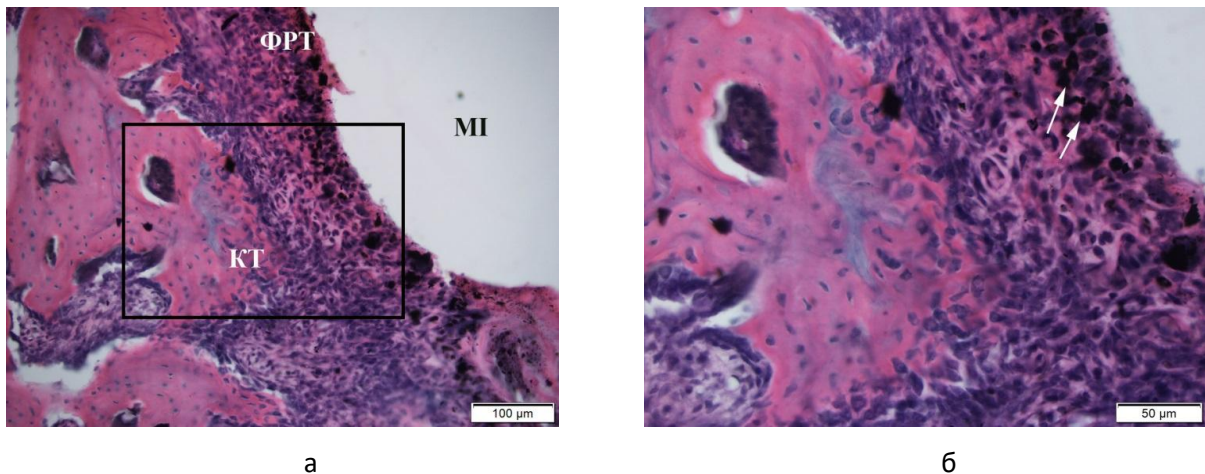


Рисунок 4.1 – Фрагмент тіла L_{II} хребця щура через 15 діб після операції, вуглець без покриття: а) фіброретикулярна тканина (ФРТ) остеогенного типу навколо місця імплантації (МІ), новоутворена кісткова тканина (НКТ); б) фрагмент рис. 5.1, а, фрагменти вуглецю (стрілки). Гематоксилін та еозин.

Виявлена новоутворена кісткова тканина у вигляді дрібнопетлястої сітки грубоволокнистих кісткових трабекул на більшій території периметру імплантата була відмежована від нього шаром фіброретикулярної тканини (рис. 4.1), але на деяких ділянках розташовувалася безпосередньо на поверхні вуглецевого матеріалу. Новоутворені кісткові трабекули містили підвищену кількість яскраво забарвлених остеоцитів, а по їхній зовнішній поверхні розташовувалися функціонально активні остеобласти, що свідчить про перебіг репаративного остеогенезу. Міжтрабекулярні простори новосформованої губчатої кісткової тканини містили фіброретикулярну тканину з тонкостінними поодинокими судинами.

У материнській корковій пластинці та кісткових трабекулах біля ділянки імплантації відмічено деструктивні зміни у вигляді мікротріщин та відлаmkів кісткової тканини, які виникли внаслідок травматичного ушкодження під час формування дефекту для імплантатів. На відстані від зони імплантації структура кісткової тканини тіла хребця відповідала нормі.

Періост на прилеглих до імплантатів ділянках був розширений через

формування остеогенного та фіброзного шарів.

90 діб після імплантації

Під час мікроскопічного дослідження ділянки дефекту відмічено формування шару пластинчастої кісткової тканини з новоутвореними кістковими трабекулами, які тісно контактували з материнськими та корковим шаром тіла хребця. У ній зафіксовано високу щільність остеоцитів, на окремих трабекулах виявлено утворення судинних каналів, базофілію і різноспрямованість ліній цементації, що можна пояснити реорганізацію регенерату поблизу імплантаційного матеріалу. Поміж зоною імплантації та новоутвореними трабекулами на незначних територіях виявлено прошарки сполучної тканини, в якій подекуди розташовувалися часточки вуглецю (як і на попередній термін спостереження без ознак запалення) (рис. 4.2, а). Місцями вуглець контактував безпосередньо з кістковим мозком прилеглих міжтрабекулярних просторів, що свідчить про його сумісність із кісткою. Мікрофрагменти вуглецю також виявляли в міжтрабекулярних просторах новоутвореної кісткової тканини (рис. 4.2, б).

Материнська кісткова тканина на відстані від дефекту мала характерну для норми структуру.

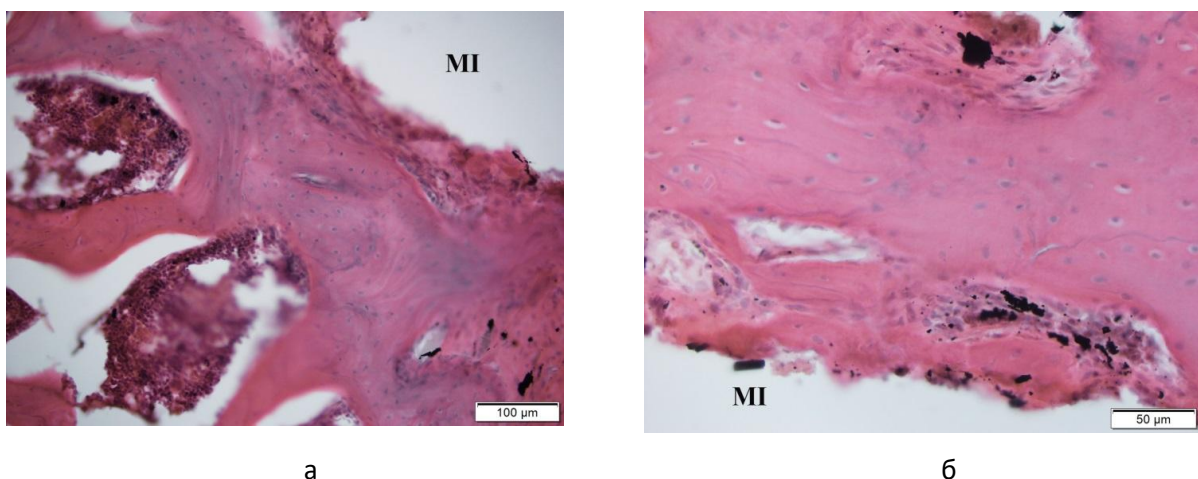


Рисунок 4.2 – Фрагмент тіла L_{III} хребця щура через 90 діб після операції, вуглець без покриття: а) вузький прошарок сполучної тканини між місцем імплантації (MI) та новоутвореною кістковою тканиною (НКТ); б) безпосередній контакт кісткових трабекул і міжтрабекулярних просторів із місцем імплантації. Гематоксилін та еозин.

4.2 Структурні особливості тіла хребця поперекового відділу хребта після імплантації вуглецевого матеріалу з покриттям

15 діб після операції

На гістопрепаратах, як і у випадку з введенням вуглецевого матеріалу без покриття, місце дефекту визначали за наявності порожнини, утвореної після видалення імплантату. По периметру з боку кісткової тканини тіла хребця визначено утворення шару фіброретикулярної тканини остеогенного типу зі значною щільністю клітин фібробластичного й остеобластичного диференів. Про синтетичну активність клітин у напрямку утворення колагену свідчать їхні структурні особливості – великі базofilні ядра та цитоплазма. Як і у випадку імплантації вуглецю без покриття його часточки виявляли в товщі фіброретикулярної тканини без ознак запальної реакції навколо них (рис. 4.3).

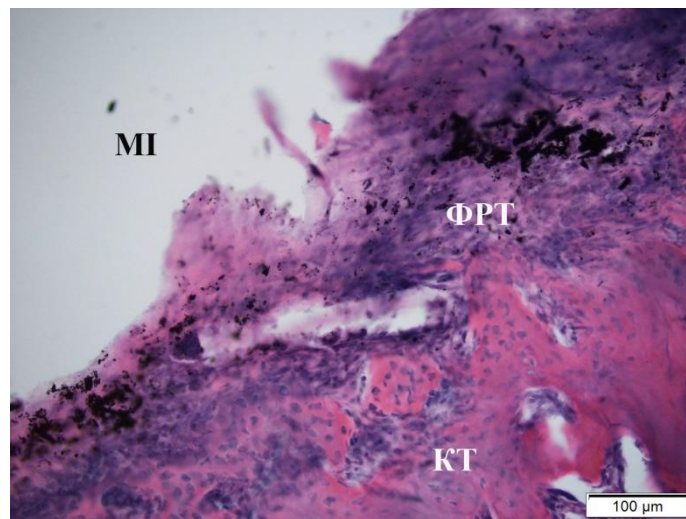


Рисунок 4.3 – Фрагмент тіла L_{II} хребця щура через 15 діб після операції, вуглець із покриттям. Фіброретикулярна тканини (ФРТ) остеогенного типу навколо місця імплантації (МІ), між нею та материнською кісткою — новоутворена кісткова тканина (НКТ). Гематоксилін та еозин.

Між ретикулярною тканиною та материнською кісткою, так само як і у випадку з вуглецевим матеріалом без покриття, спостерігали утворення дріб-

нопетлих кісткових трабекул із підвищеною щільністю остеоцитів і остеобластів по зовнішній поверхні. Новоутворені кісткова тканини тісно нашарувалась на материнську, утворюючи тісний контакт.

Структурні особливості тіла хребця на відділенні від дефекту не відрізнялися від описаних вище на від норми.

90 діб після імплантації

Під час мікроскопічного дослідження ділянки дефекту по її периметру, як і у випадку з вуглецевим матеріалом без покриття, відмічено формування пластинчастої кісткової тканини, яка без чіткої межі з'єднувалася з материнською кісткою. Між новоутвореною кісткою та зоною імплантації подекуди спостерігали прошарок сполучної тканини (рис. 4.4, а). Вуглецевий матеріал також опинився оточеним молодими кістковими трабекулами та контактував із міжтрабекулярними просторами без ознак запалення або реакції на чужорідне тіло, що свідчить про його інертність і сумісність із кісткою (рис. 4.4, б).

Материнська кісткова тканина на відстані від дефекту мала характерну для норми структуру.

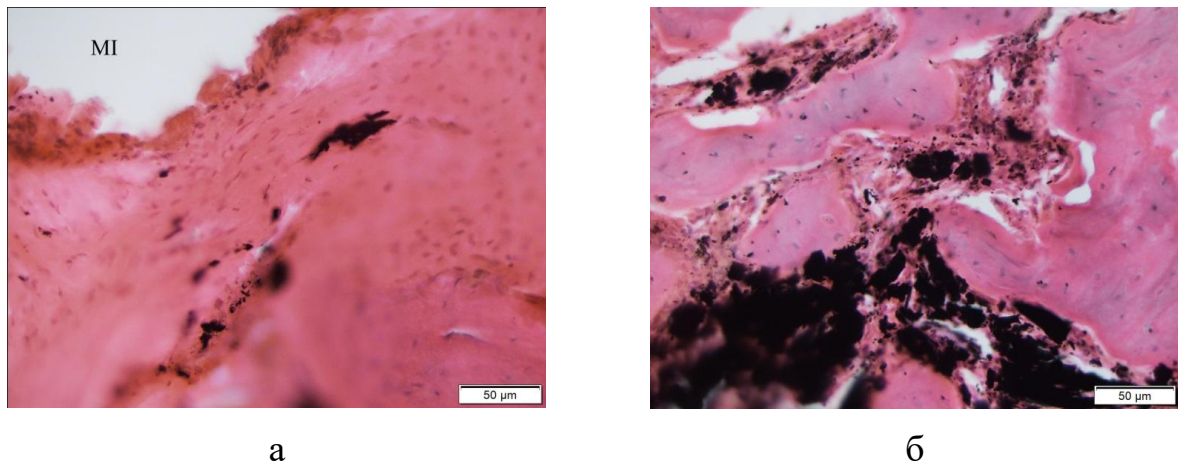


Рисунок 4.4 – Фрагмент тіла L_{II} хребця щура через 90 діб після операції, вуглець із покриттям: а) вузький прошарок сполучної тканини між місцем імплантації (МІ) та новоутвореною кістковою тканиною; б) безпосередній контакт кісткових трабекул і міжтрабекулярних просторів із місцем імплантації. Гематоксилін та еозин.

Таким чином, у результаті морфологічного дослідження регенерацію кістки тіл хребців поперекового відділу хребта щурів встановлено ідентичну спрямованість цього процесу навколо вуглецевих імплантатів з покриттям та без нього. Міграцію вуглецевих часточок спостерігали на незначних територіях гістопрепарату без ознак запальної реакції навколо них, що підтверджує біоінертність досліджуваних матеріалів. На кінцевий термін дослідження (90-та доба) навколо вуглецевого імплантату виявлено формування кісткової тканини з вузьким прошарком сполучної на незначних територіях. Безпосередній контакт матеріалу з кісткою та кістковим мозком міжтрабекулярних просторів відображує його біологічну сумісність із цими тканинами.

5 МАТЕМАТИЧНЕ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ НОВОГО ЕНДОПРОТЕЗА

5.1 Математичне та комп'ютерне моделювання нового ендопротеза з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного відділу хребта

За підсумками проведення чисельних досліджень визначалися максимальні еквівалентні напруження по von-Mises елементів досліджуваних біомеханічних систем, контактний тиск та переміщення для усіх розрахункових схем, а також здійснювалися порівняння отриманих результатів.

На рис. 5.1 та 5.2 наведені гістограми з максимальними еквівалентними напруженнями та максимальними повними переміщеннями у повній моделі, для усіх розрахункових схем, відповідно.

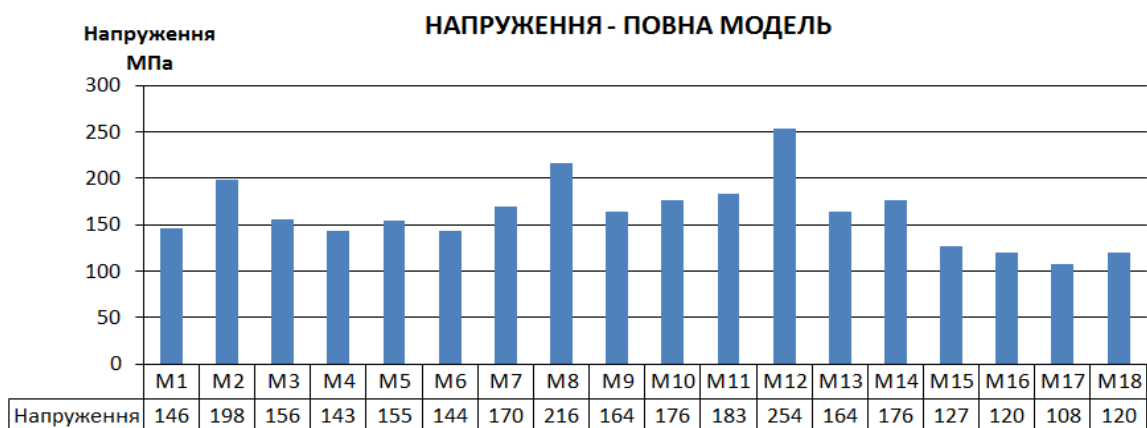


Рисунок 5.1 – Максимальні еквівалентні напруження – повна модель.

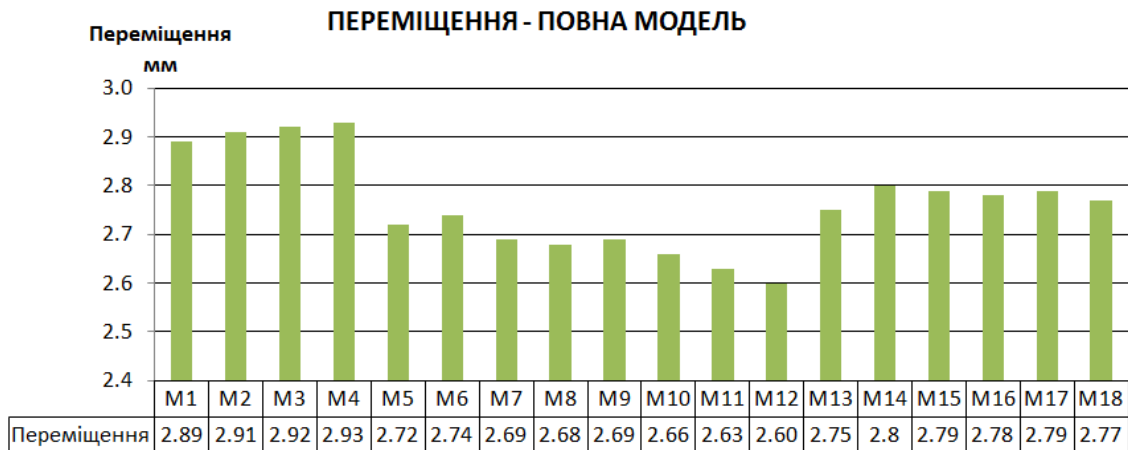


Рисунок 5.2 – Максимальні повні переміщення – повна модель.

На рисунках 5.3–5.7 наведені гістограми з максимальними еквівалентними напруженнями у кортикальних та губчастих тканинах, та елементах ендопротезу, відповідно.

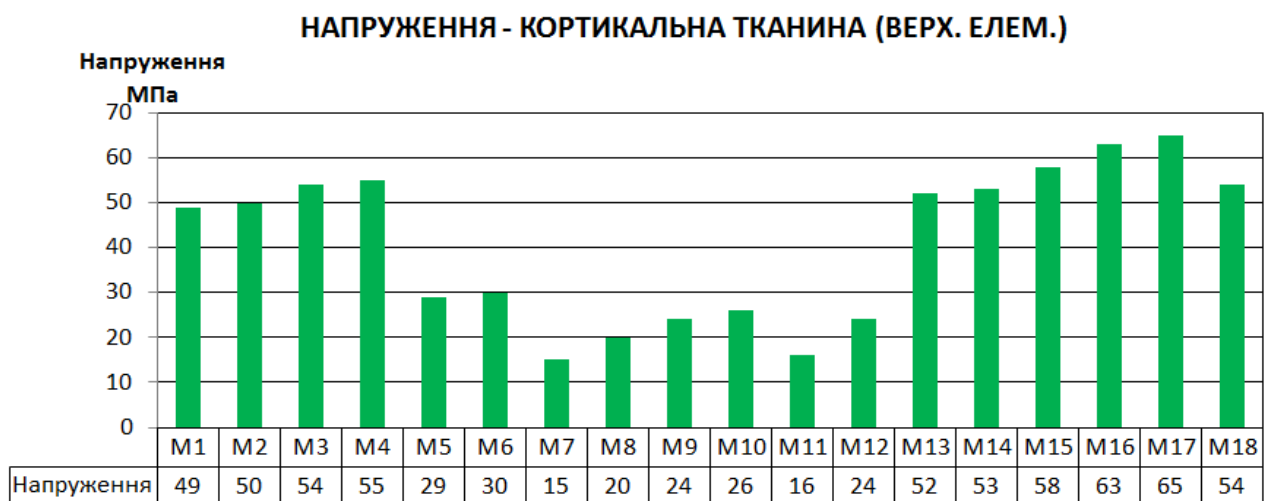


Рисунок 5.3 – Максимальні еквівалентні напруження – кортикальна тканина (верх. елемент).

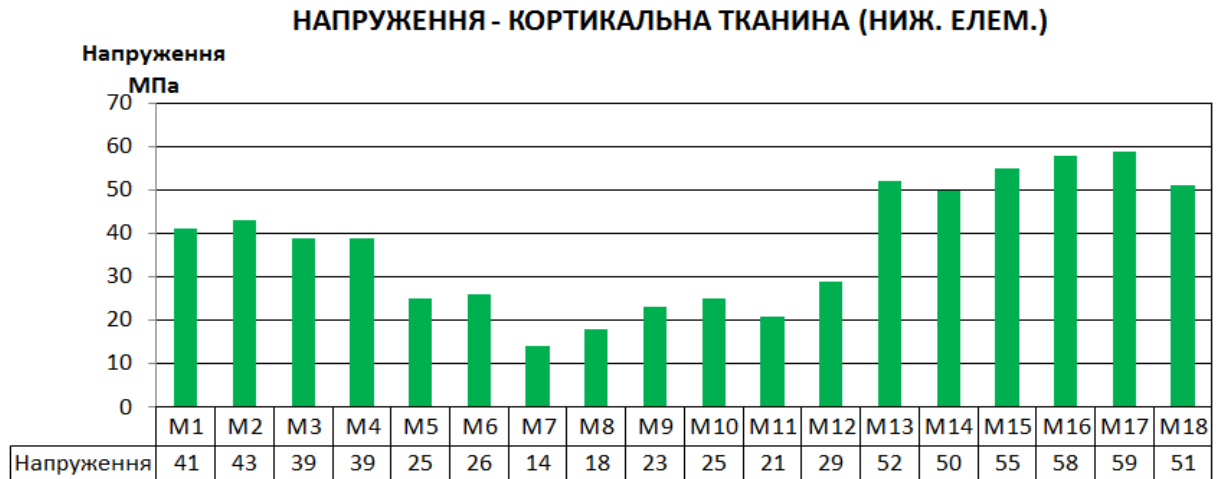


Рисунок 5.4 – Максимальні еквівалентні
напруження – кортикальна тканина (нижій елемент).

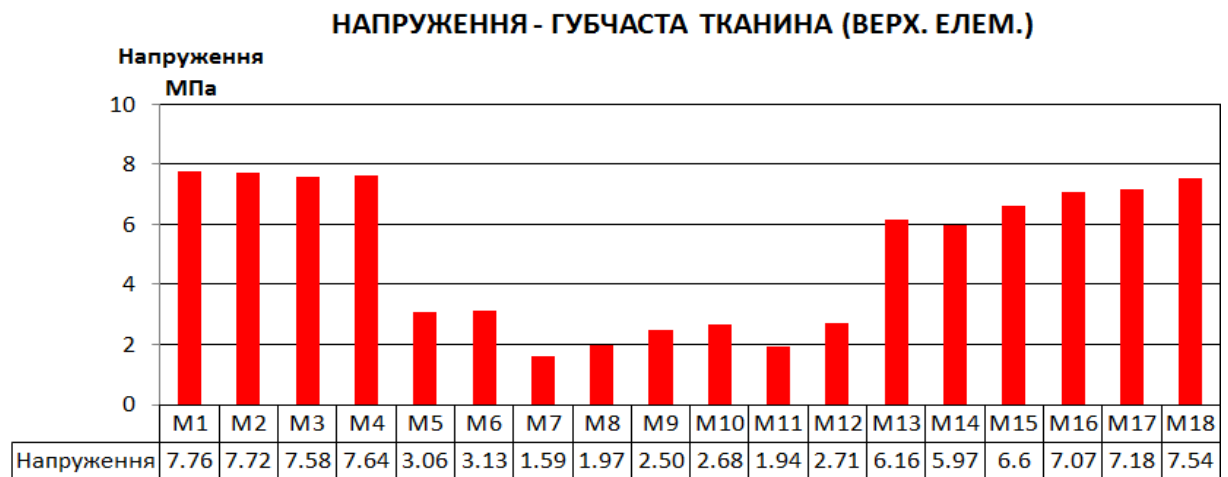


Рисунок 5.5 – Максимальні еквівалентні
напруження – губчаста тканина (верхній елемент).



Рисунок 5.6 – Максимальні еквівалентні
напруження – губчаста тканина (ниж. елемент).

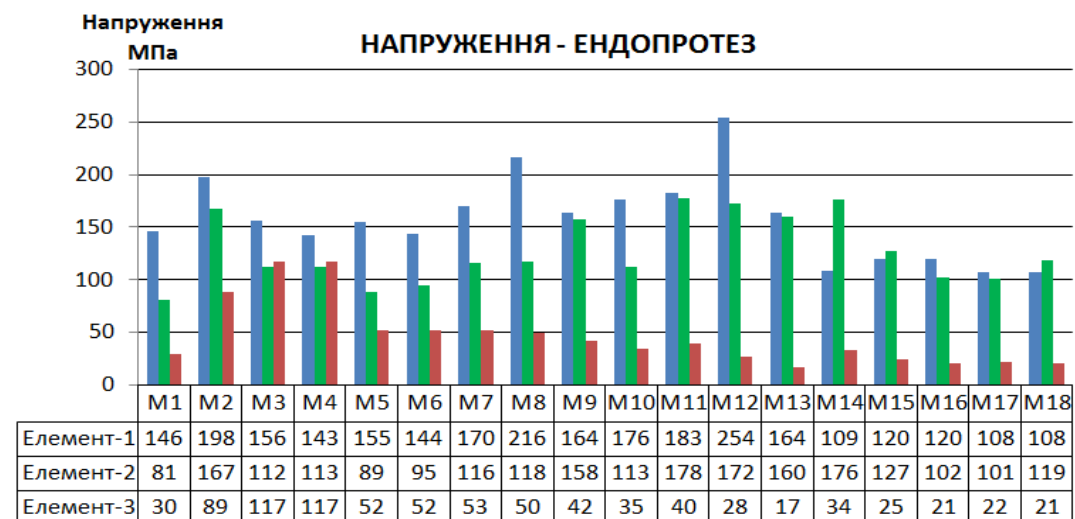


Рисунок 5.7 – Максимальні еквівалентні напруження – ендопротез.

На рисунках 5.8 – 5.10 наведені гістограми з максимальним контактним тиском для контактних пар «Елемент-1 - Елемент-2», «Елемент-1 – Кортикальна тканина (верх. елем.)» та «Елемент-2 – Кортикальна тканина (ниж. елем.)», відповідно.

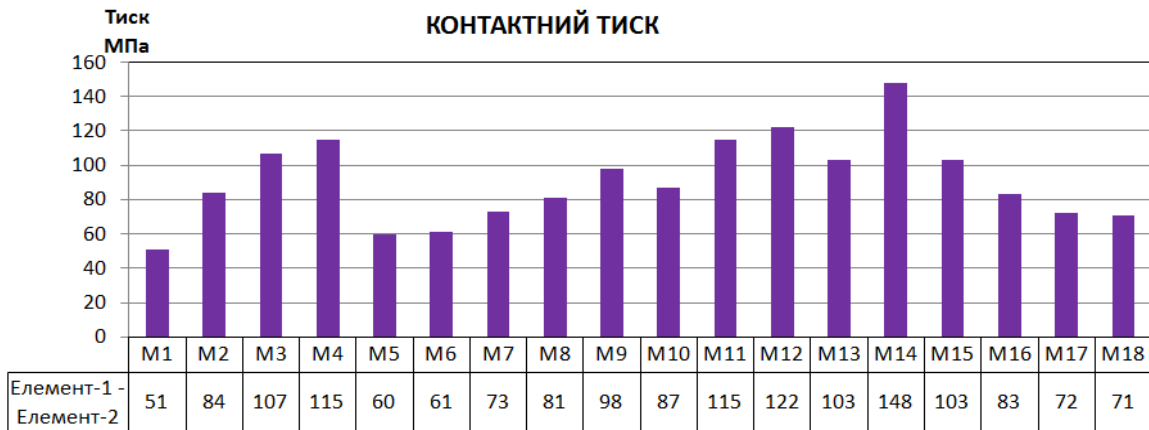


Рисунок 5.8 – Контактний тиск – «Елемент-1 – Елемент-2».

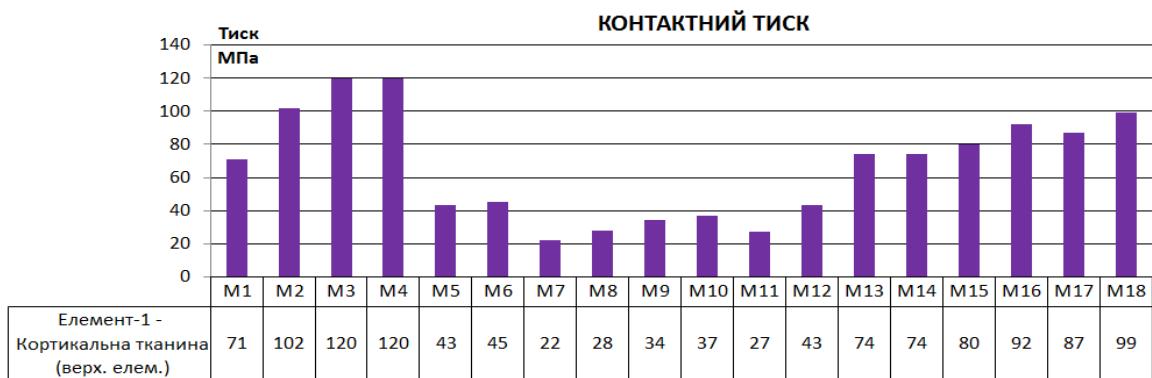


Рисунок 5.9 – Контактний тиск – «Елемент-1 – Кортикальна тканина (верх. елем.)».

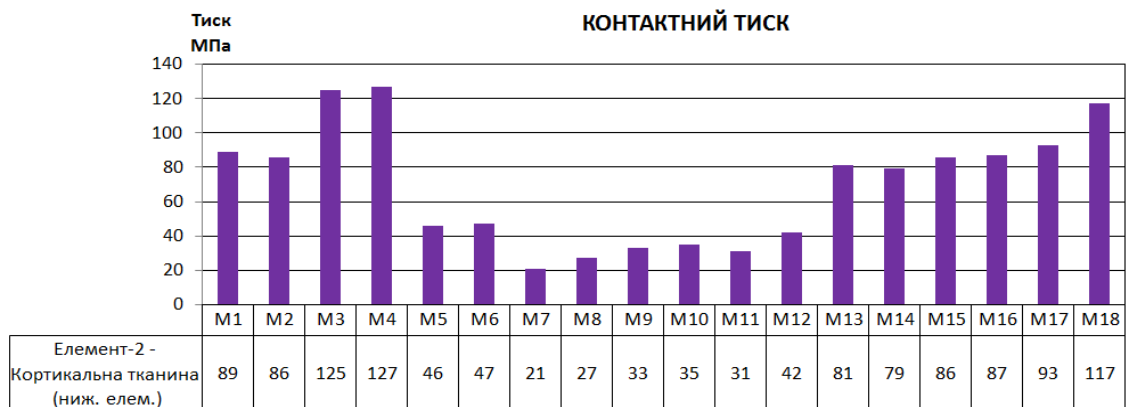


Рисунок 5.10 – Контактний тиск – «Елемент-2 – Кортикальна тканина (ниж. елем.)».

Нижче представлені поля розподілу еквівалентних напружень в елементах досліджуваних систем для M13 та M17 розрахункових схем, відповідно. Наведений розподіл є відповідним для усіх розрахункових схем.

На рисунках 5.11 наведені поля розподілу еквівалентних напружень у ендопротезі. На рисунках 5.12 – 5.18 представлені поля розподілу еквівалентних напружень у елементах ендопротезу, кортикальних та губчастих тканинах, для M13 та M17 розрахункових схем, відповідно.

На рисунках 5.19 – 5.21 представлені поля розподілу контактної тиску для контактних пар «Елемент-1 – Елемент-2», «Елемент-1 – Кортикальна тканина (верх. елем.)» та «Елемент-2 – Кортикальна тканина (ниж. елем.)», для M13 та M17 розрахункових схем, відповідно.

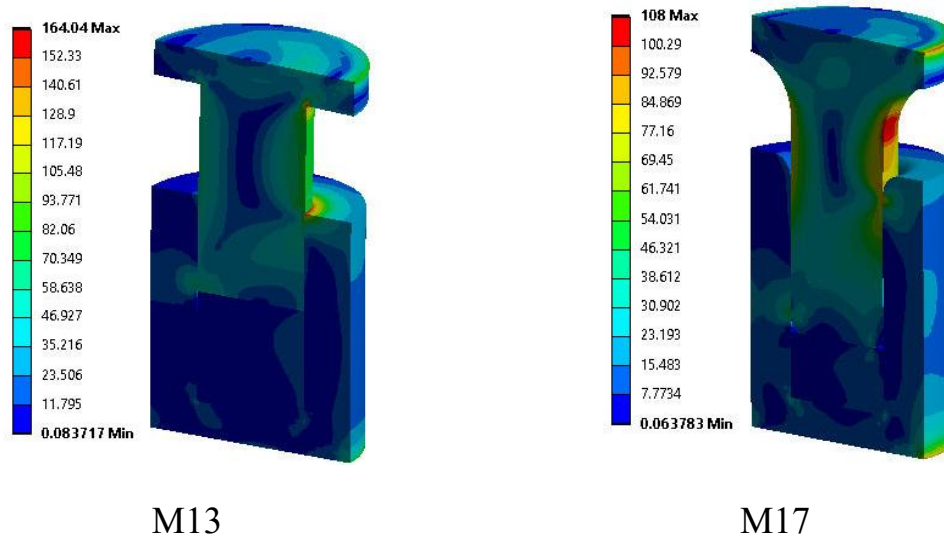


Рисунок 5.11 – Еквівалентні напруження – ендопротез.

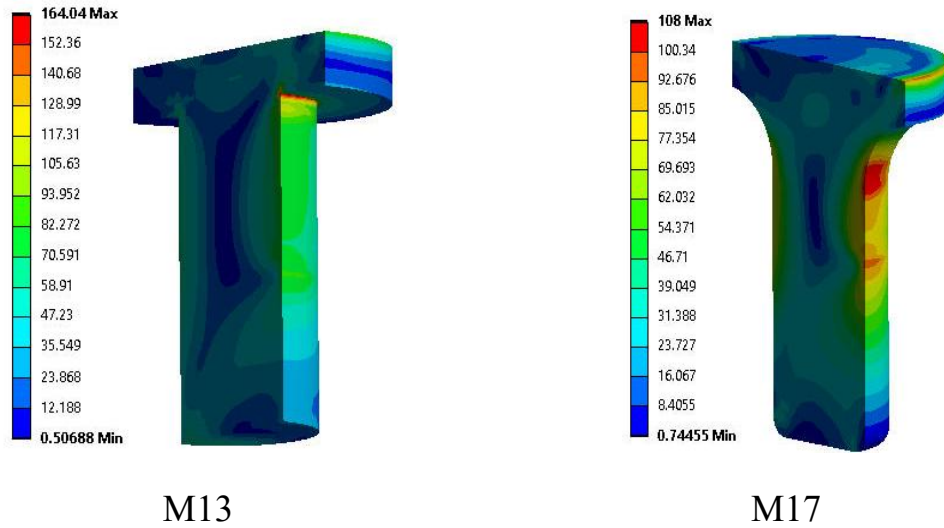


Рисунок 5.12 – Еквівалентні напруження – ендопротез («елемент-1»).

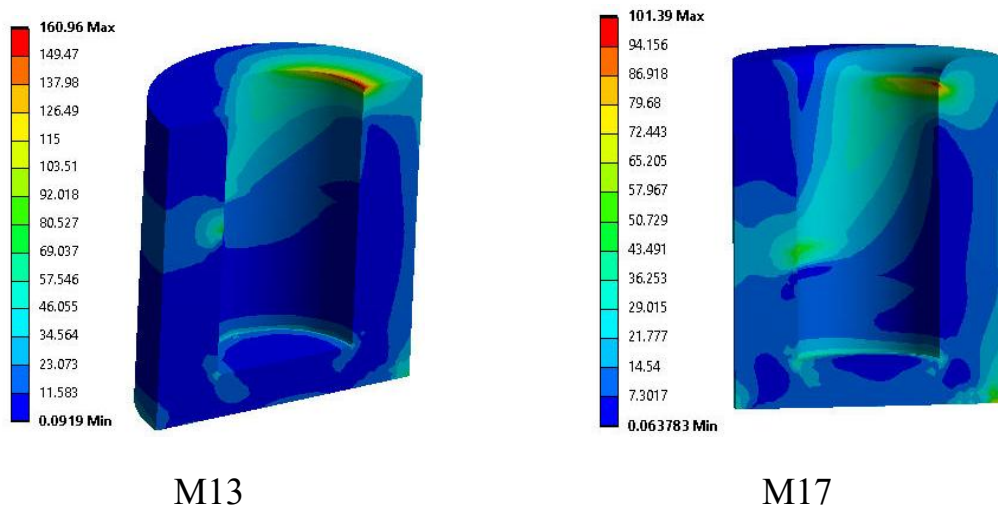


Рисунок 5.13 – Еквівалентні напруження – ендопротез («елемент-2»).

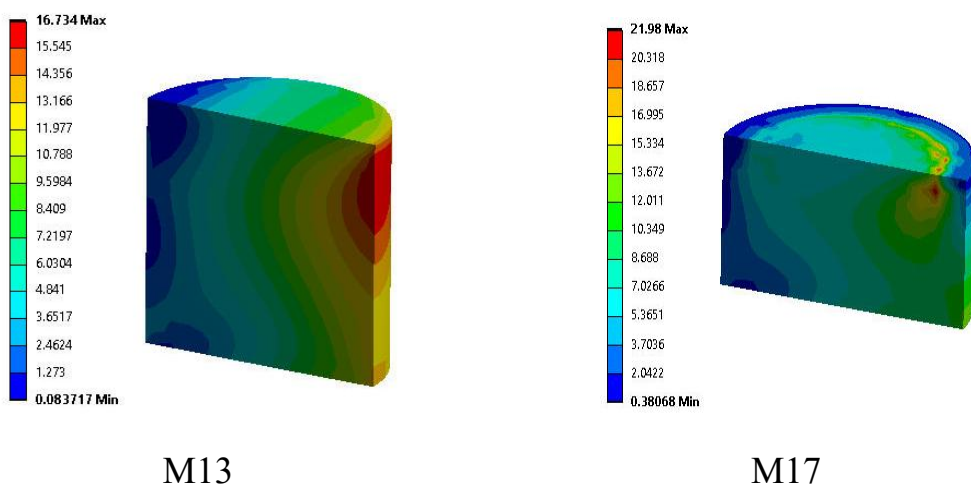


Рисунок 5.14 – Еквівалентні напруження – ендопротез («елемент-3»).

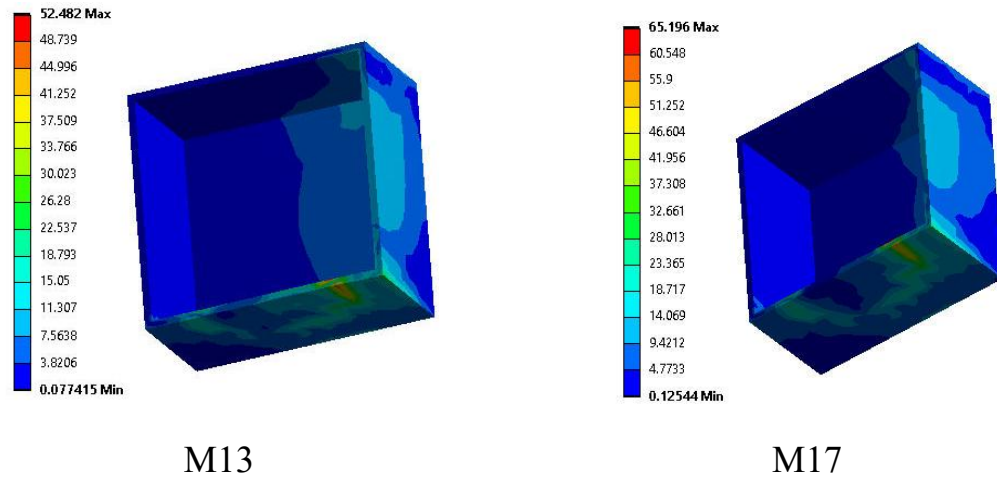


Рисунок 5.15 – Еквівалентні напруження – кортикальна тканина (верх. елемент).

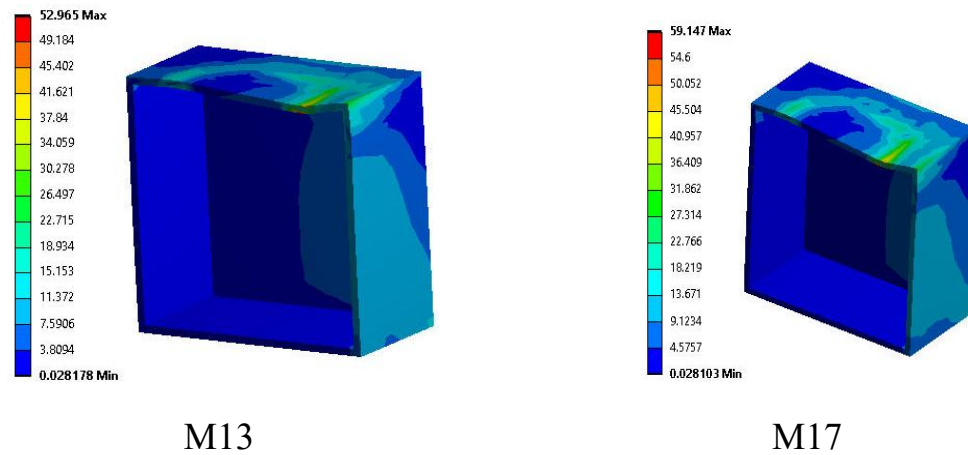


Рисунок 5.16 – Еквівалентні напруження – кортикальна тканина (ниж. елемент).

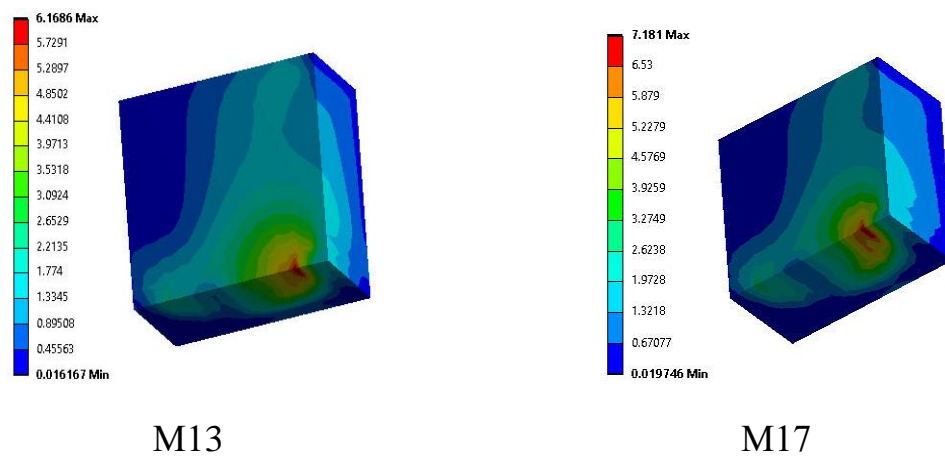


Рисунок 5.17 – Еквівалентні напруження – губчаста тканина (верх. елемент).

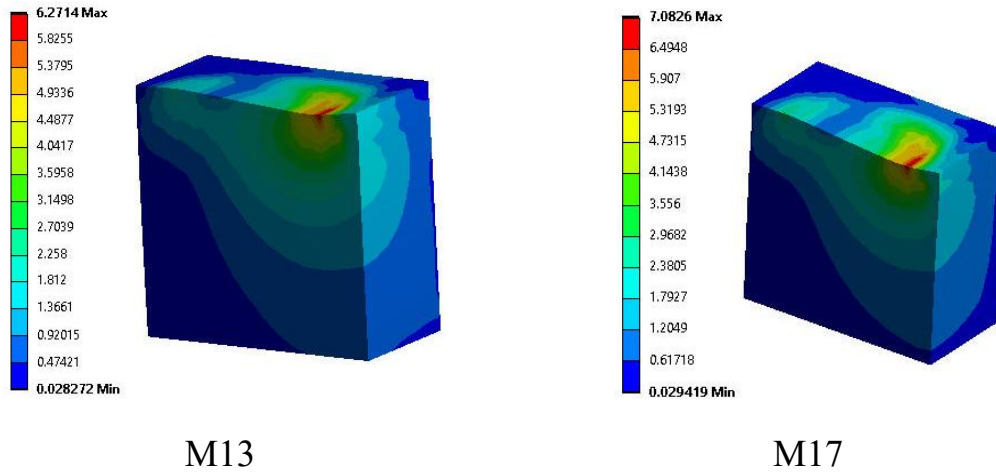


Рисунок 5.18 – Еквівалентні напруження – губчаста тканина (ниж. елемент).

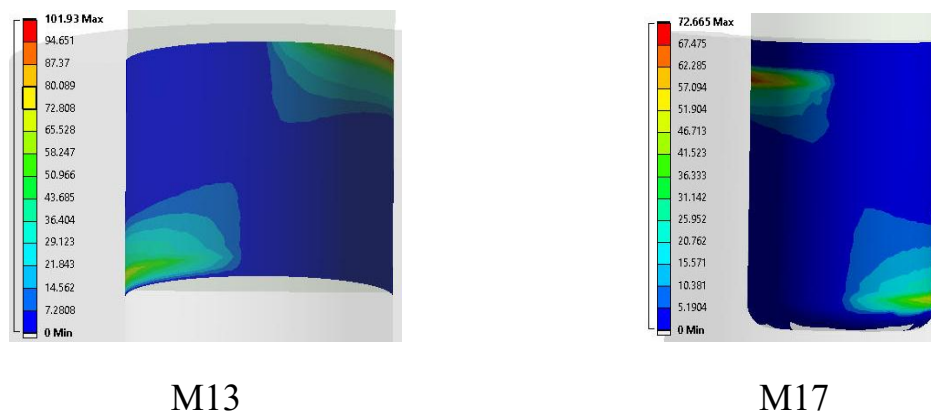


Рисунок 5.19 – Контактний тиск – «Елемент-1 – Елемент-2».

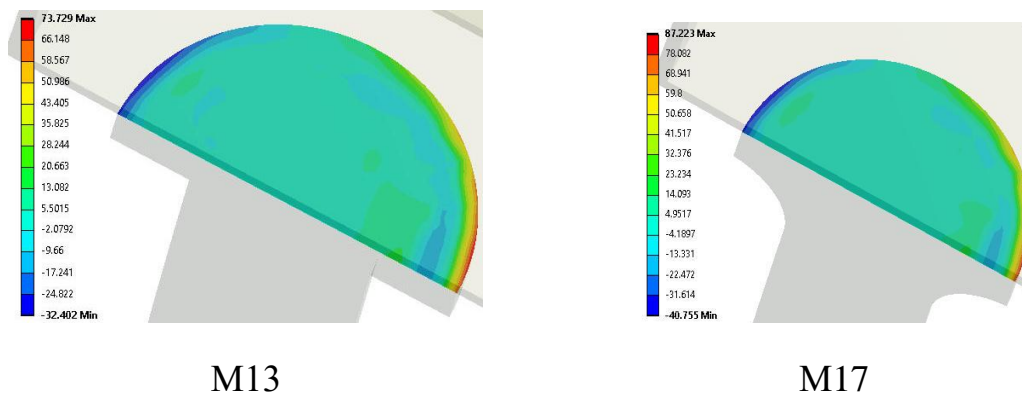
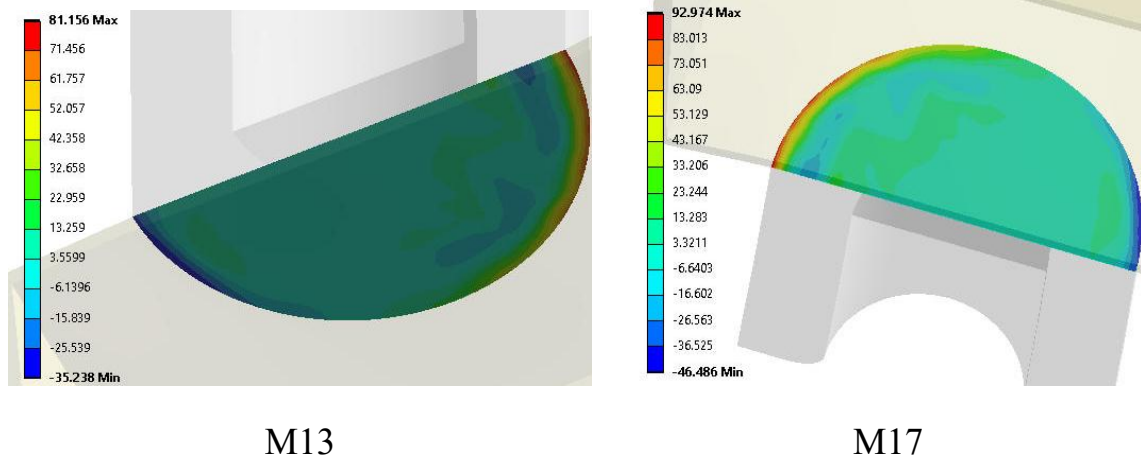


Рисунок 5.20 – Контактний тиск – «Елемент-1 – Кортикальна тканина (верх. елем.)».



M13

M17

Рисунок 5.21 – Контактний тиск –

«Елемент-2 – Кортикальна тканина (ниж. елем.)».

Аналіз отриманих результатів характеристик напружено-деформованого стану досліджуваних моделей показав наступне:

- Найменші еквівалентні напруження відповідають M17 розрахунковій схемі, а найбільші – M12, при цьому найменші отримані показники не перевищують межі міцності для вуглецю, який становить від 120 МПа до 240 МПа;
- З розгляду повних переміщень видно, що усі розрахункові схеми близькі за своїми значеннями;
- Отримані еквівалентні напруження у кортикальних та губчастих тканинах не перевищують граничних меж міцності, відповідні для кортикальної кістки 160 МПа [14], для губчастої – від 18 МПа до 22 МПа [21].

Під час проведення дослідження були побудовані параметричні моделі біомеханічної системи поперекового сегменту хребта. За результатами отриманих чисельних значень і полів розподілу компонент напружено-деформованого стану в елементах досліджуваних систем можна зробити висновки про використання запропонованого ендопротезу, виготовленого з вуглець-вуглецевого композиту дозволяє досягти стабілізації відповідного сегменту хребта. Застосування запропонованого ендопротезу є ефективним для досягнення додаткової стабілізації в системі «тіло хребця – імплант».

5.2 Методи математичного та комп'ютерного моделювання нового ендопротеза з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилодезу грудного відділу хребта

За підсумками проведення чисельних досліджень визначалися максимальні еквівалентні напруження по von-Mises елементів досліджуваних біомеханічних систем, контактний тиск та переміщення для усіх розрахункових схем, а також здійснювалися порівняння отриманих результатів, відповідно у кожній групі.

На рис. 5.22 та 5.23 наведені гістограми з максимальними еквівалентними напруженнями та максимальними повними переміщеннями у повній моделі, для усіх розрахункових схем, для першої групи, відповідно.

На рис. 5.24 – 5.26 наведені гістограми з максимальними еквівалентними напруженнями у кортикальних та губчастих тканинах, та елементах ендопротезу, відповідно.

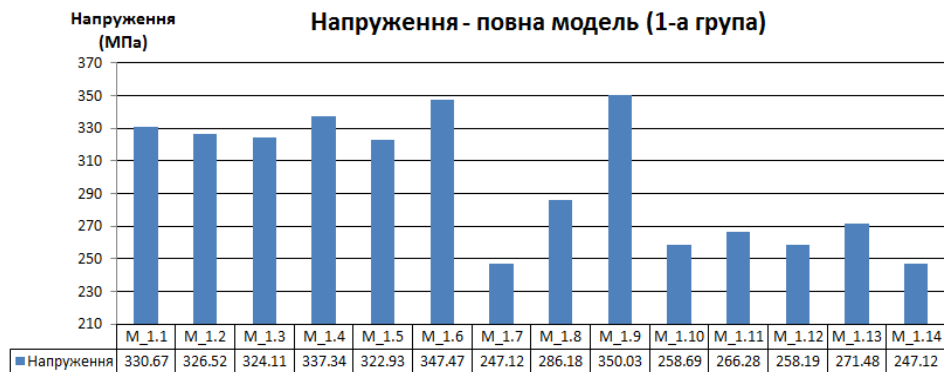


Рисунок 5.22 – Максимальні еквівалентні напруження – повна модель (перша група).

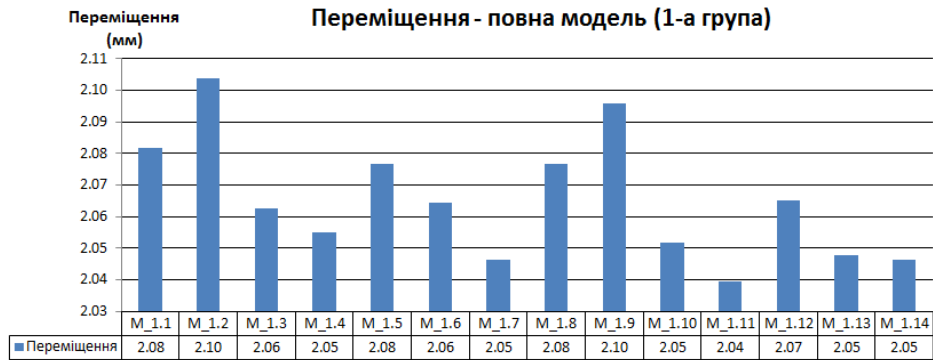


Рисунок 5.23 – Максимальні повні переміщення – повна модель (перша група).



Рисунок 5.24 – Максимальні еквівалентні напруження – кортикальна тканина (перша група).

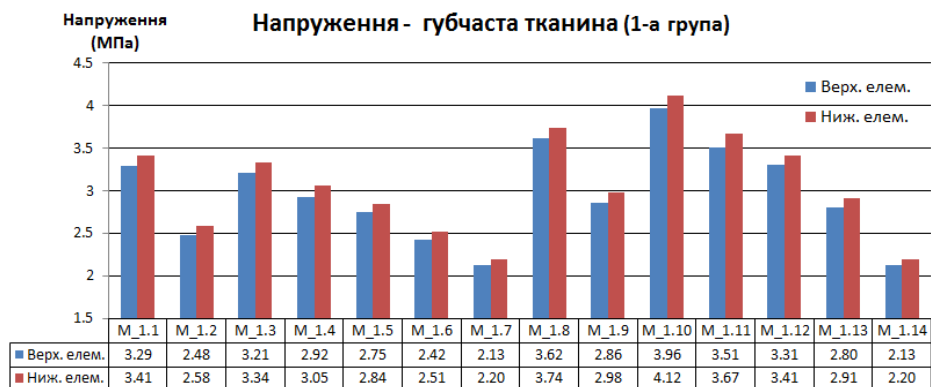


Рисунок 5.25 – Максимальні еквівалентні напруження – губчаста тканина (перша група).

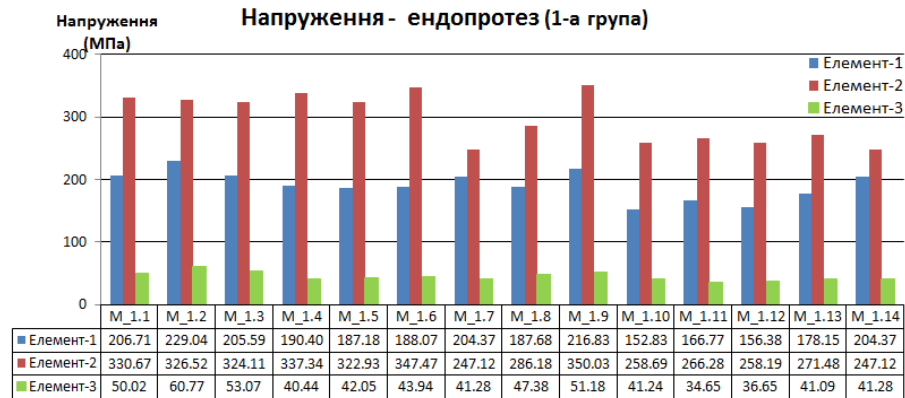


Рисунок 5.26 – Максимальні еквівалентні напруження – ендопротез (перша група).

На рис. 5.27 наведена гістограма з максимальним контактним тиском для контактних пар «Елемент-1 - Елемент-2» («Ніжка - Стакан»), «Елемент-2 – Кортикальна тканина (ниж. елем.)» («Ніжка - Кортикальна тканина, ниж.») та «Елемент-1 – Кортикальна тканина (верх. елем.)» («Стакан - Кортикальна тканина, верх.»), відповідно.

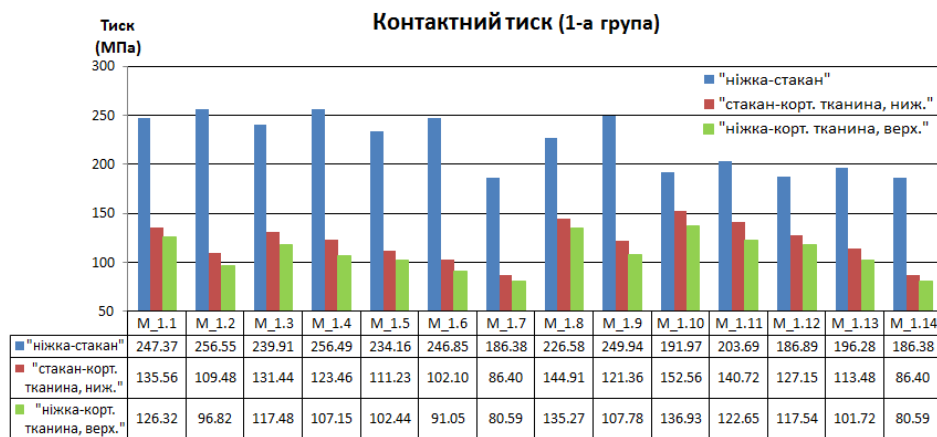


Рисунок 5.27 – Контактний тиск (перша група).

Нижче, на рис. 5.28 – 5.33 наведені гістограми з отриманими результатами для другої групи моделей, аналогічно першій групі.

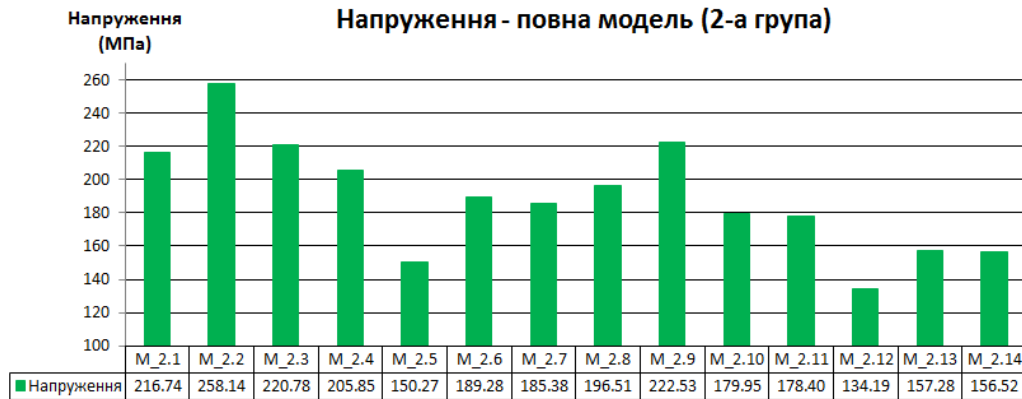


Рисунок 5.28 – Максимальні еквівалентні напруження – повна модель (друга група).

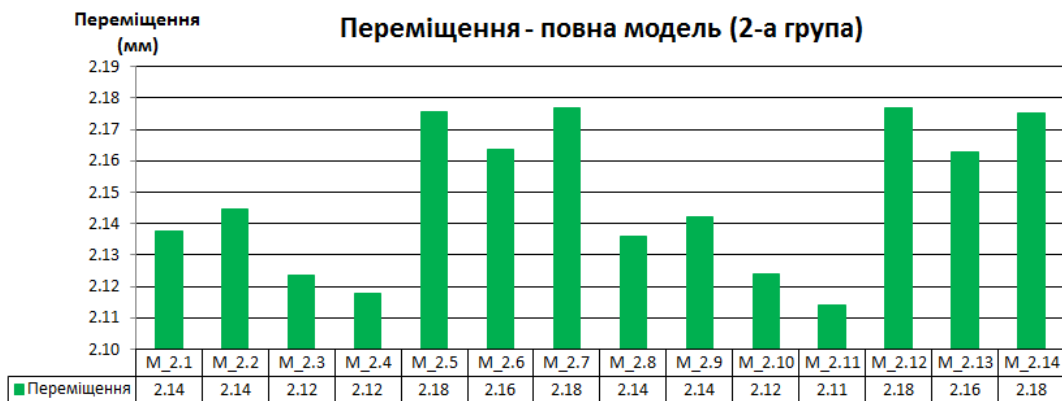


Рисунок 5.29 – Максимальні повні переміщення – повна модель (друга група).

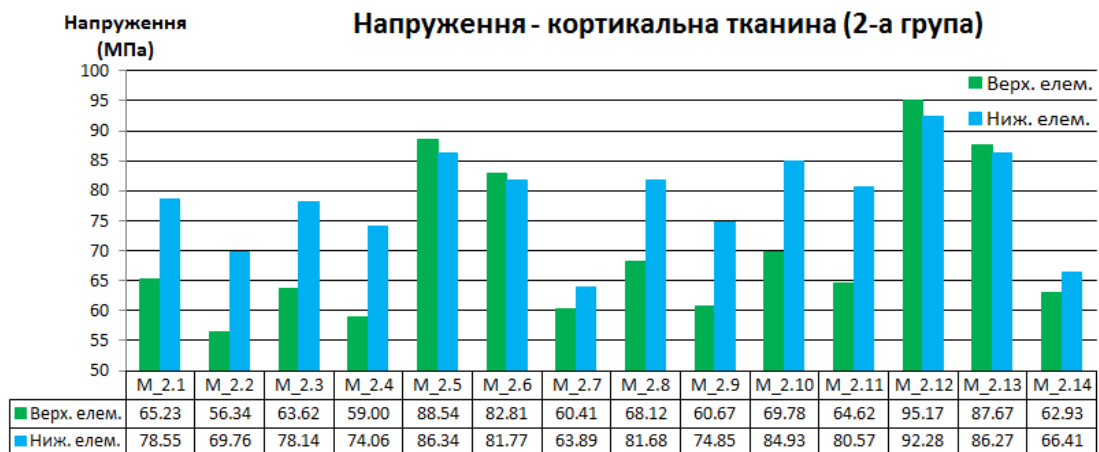


Рисунок 5.30 – Максимальні еквівалентні напруження – кортикальна тканина (друга група).



Рисунок 5.31 – Максимальні еквівалентні напруження – губчаста тканина (друга група).

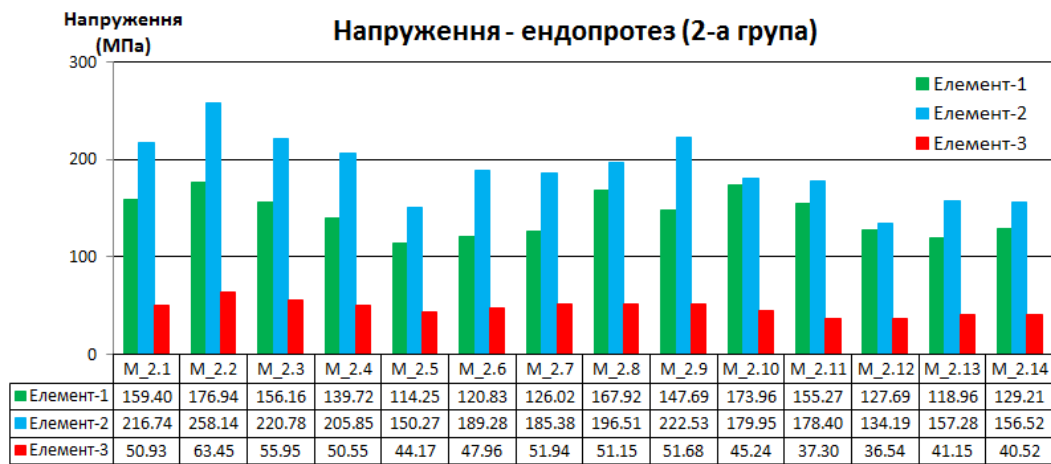


Рисунок 5.32 – Максимальні еквівалентні напруження – ендопротез (друга група).

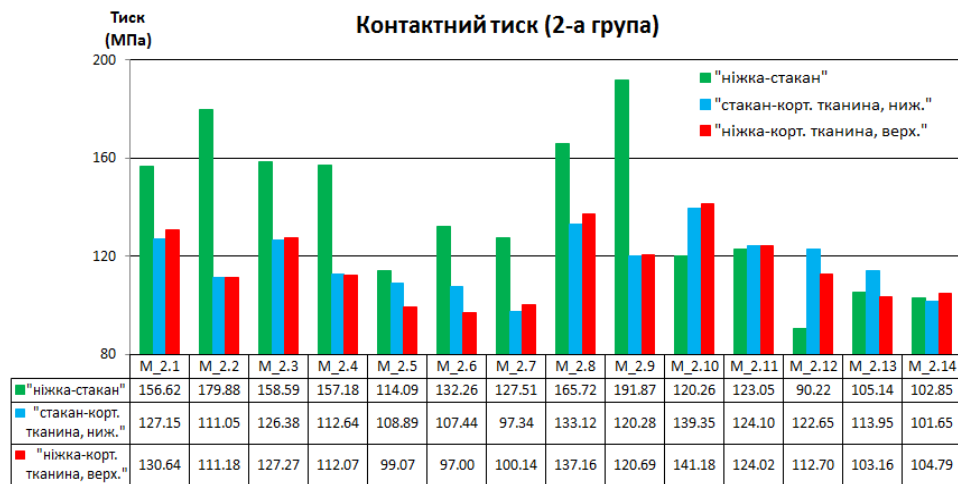


Рисунок 5.33 – Контактний тиск (друга група).

Нижче представлені поля розподілу еквівалентних напружень в елементах досліджуваних систем для М_1.8 та М_2.8 розрахункових схем, відповідно. Наведений розподіл є відповідним для усіх розрахункових схем.

На рисунку 5.34 наведені поля розподілу еквівалентних напружень у ендопротезі. На рисунку 5.35 – 5.41 представлені поля розподілу еквівалентних напружень у елементах ендопротезу, кортикальних та губчастих тканинах, для М_1.8 та М_2.8 розрахункових схем, відповідно.

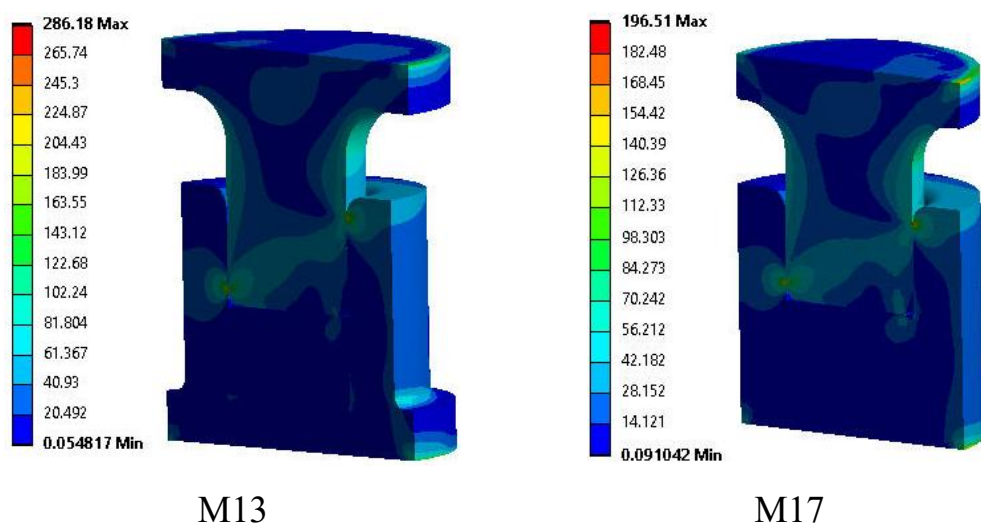


Рисунок 5.34 – Еквівалентні напруження – ендопротез.

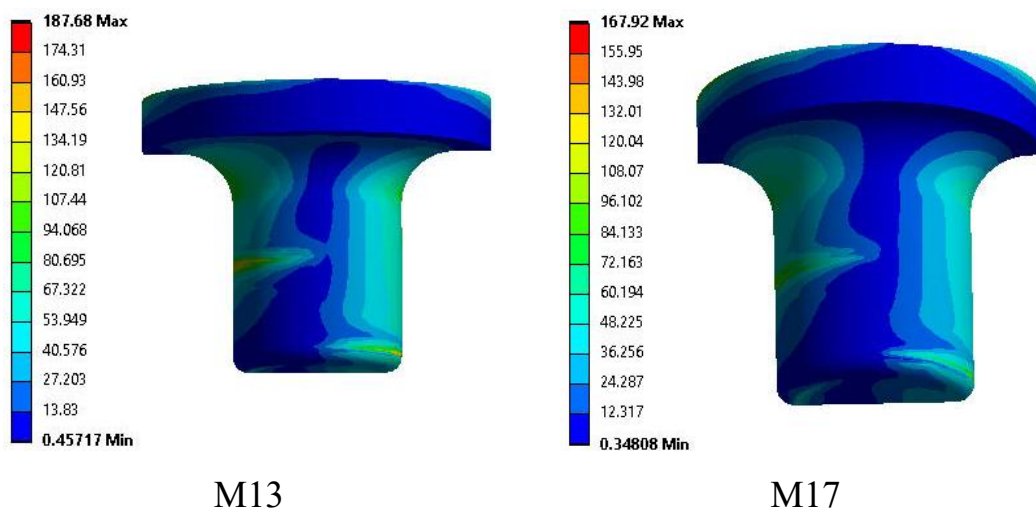


Рисунок 5.35 – Еквівалентні напруження – ендопротез («Елемент-1»).

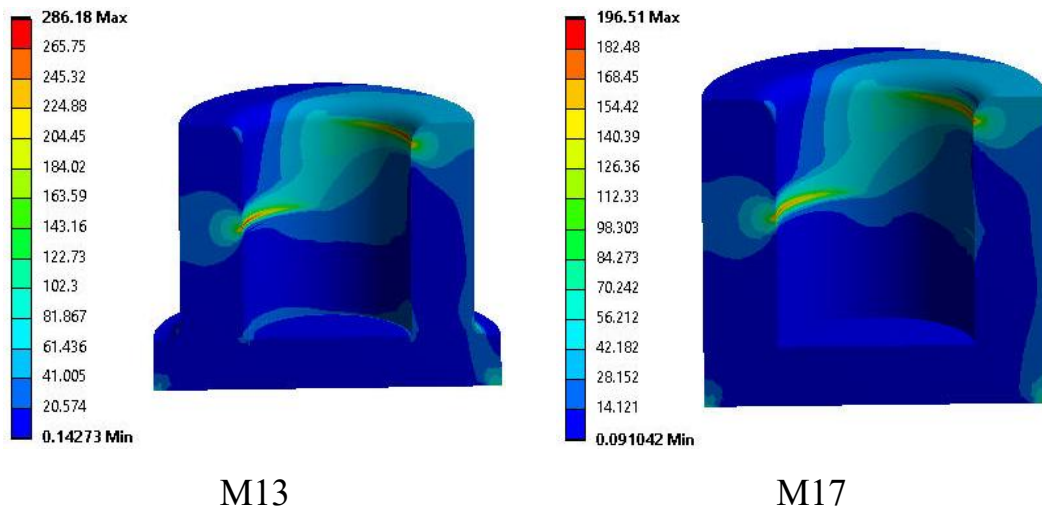


Рисунок 5.36 – Еквівалентні напруження – ендопротез («Елемент-2»).

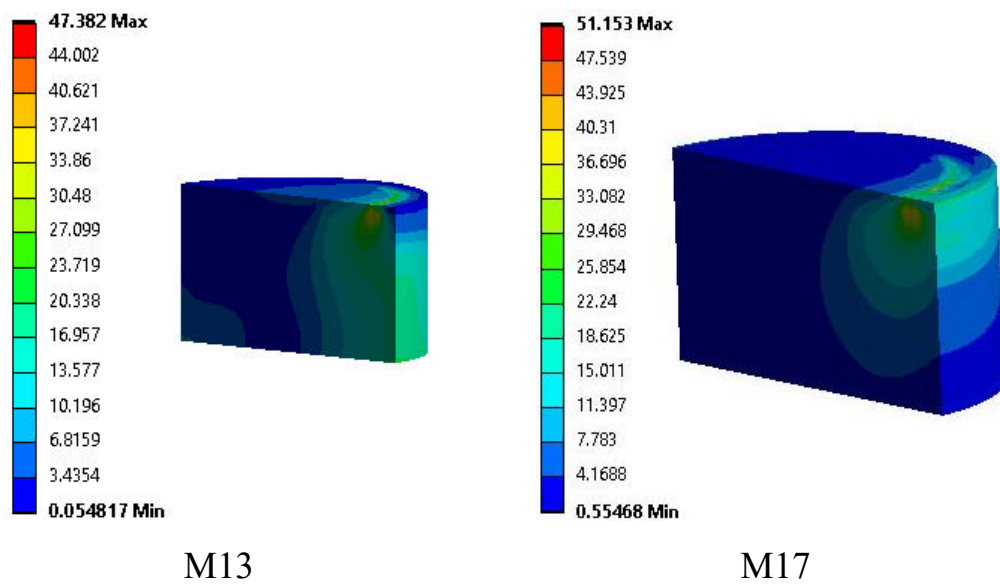


Рисунок 5.37 – Еквівалентні напруження – ендопротез («Елемент-3»).

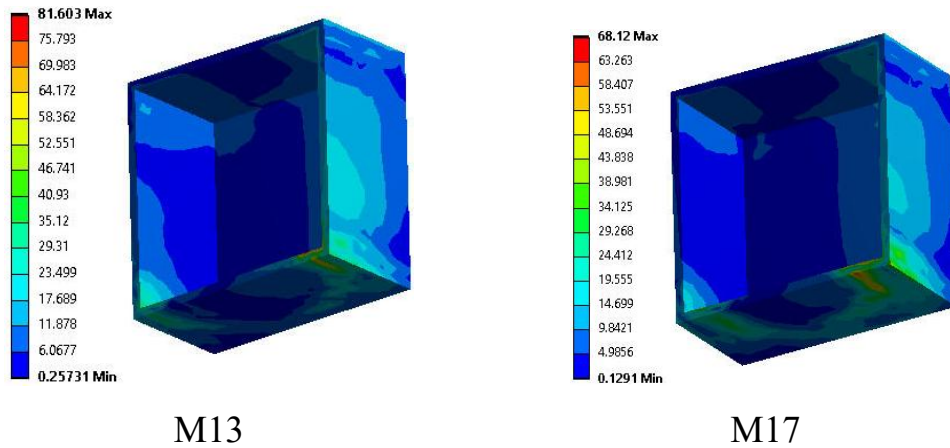


Рисунок 5.38– Еквівалентні напруження – кортикальна тканина (верх. елемент).

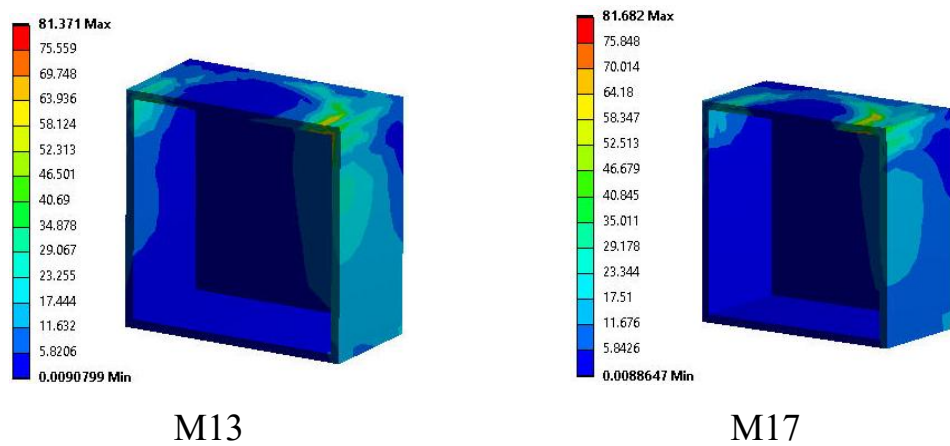


Рисунок 5.39 – Еквівалентні напруження – кортикальна тканина (ниж. елемент).

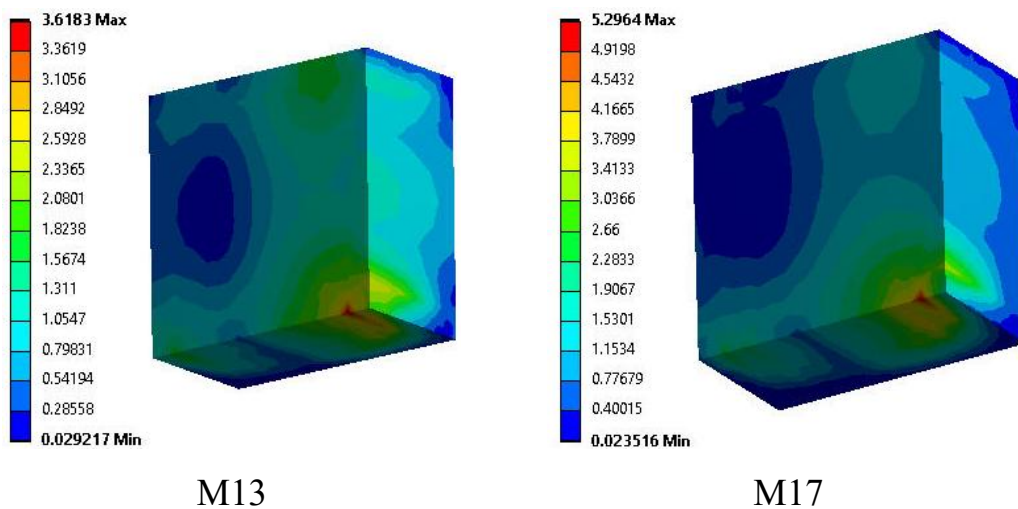


Рисунок 5.40 – Еквівалентні напруження – губчаста тканина (верх. елемент).

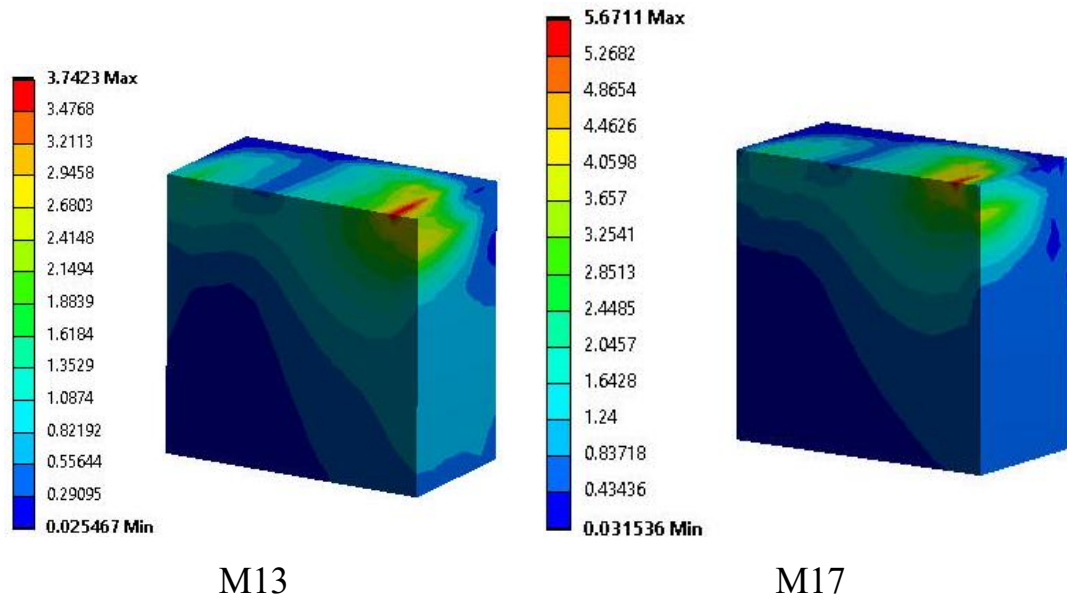


Рисунок 5.41 – Еквівалентні напруження – губчаста тканина (ниж. елемент).

На рис. 5.42 представлені поля розподілу контактної тиску для контактної пари «Елемент-1 – Елемент-2», для М_1.8 та М_2.8 розрахункових схем, відповідно.

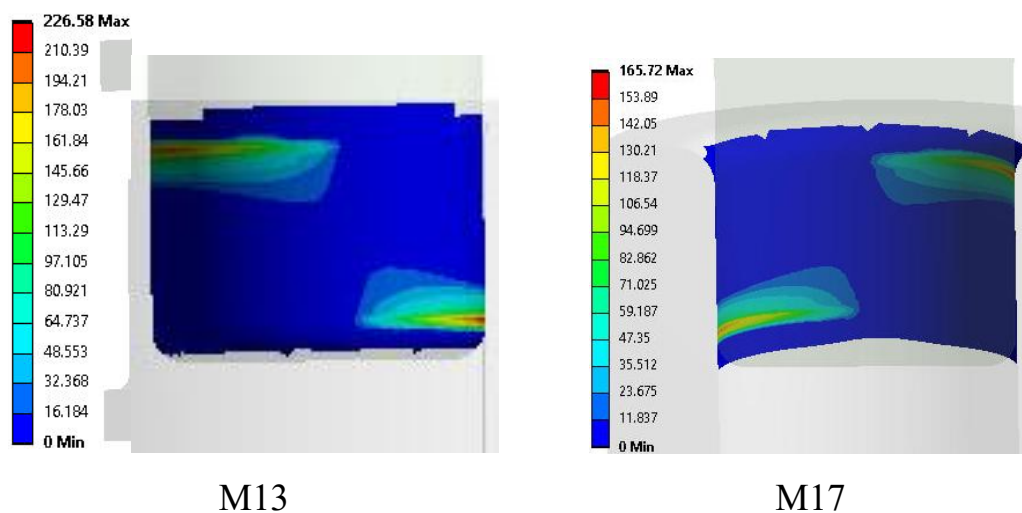


Рисунок 5.42 – Контактний тиск – «Елемент-1 – Елемент-2».

Аналіз отриманих результатів характеристик напружено-деформованого стану досліджуваних моделей показав наступне:

1. Найменші еквівалентні напруження у ендопротезі відповідають М_2.12 - М_2.14 розрахунковим схемам, при цьому найменші отриманні показники не перевищують верхньої межі міцності для вуглецю, який становить 120 - 240 МПа, усі інші або наближаються до верхньої межі, як у М_2.10 та М_2.11 розрахункових схемах, або перевищують, для усіх розрахункових схем обох розрахункових груп.

2. З розгляду повних переміщень видно, що усі розрахункові схеми близькі за своїми значеннями, розбіг не перевищує 3%.

3. Отримані еквівалентні напруження у кортикальних та губчастих тканинах не перевищують граничних меж міцності, відповідні для кортикальної кістки 160 МПа [14], для губчастої – від 18 МПа до 22 МПа [21] для усіх розрахункових груп.

Під час проведення дослідження були побудовані параметричні моделі біомеханічної системі грудного сегменту хребта. За результатами отриманих чисельних значень і полів розподілу компонент напружено-деформованого стану в елементах досліджуваних систем можна зробити висновок про використання запропонованого ендопротезу, виготовленого з вуглець-вуглецевого композиту дозволяє досягти стабілізації відповідного сегменту хребта. Застосування запропонованого ендопротезу є ефективним для досягнення додаткової стабілізації в системі «тіло хребця – імплант».

6 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ БІОМЕХАНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО ЕНДОПРОТЕЗА З ВУГЛЕЦЬ-ВУГЛЕЦЕВОГО КОМПОЗИТУ ДЛЯ МІЖТІЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗУ ГРУДНОГО ТА ПОПЕРЕКО- ВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

Зразки з різьбовим з'єднанням першими були випробувані на руйнування. Результати випробувань наведені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1 – Результати випробування на стиск зразків з різьбовим з'єднанням

№ зразка	Величина навантаження, Н	Причина зламу
1	1120	Крайова поломка шляпки гвинта
2	9600	Зрізання різьби
3	7900	
M±SD	956,7±165,0	

Аналіз отриманих експериментальних даних показав, що конструкції з різьбовим з'єднанням витримують навантаження (956,7±165,0) Н. Основною поломкою є зрізання різьби та просідання гвинта. У подальшому від такої конструкції вирішено відмовитися.

Наступна конструкція – гладкий стакан та штифт, величину розширення імплантату регулюють за допомогою шайб, розташованих між краєм стакану й головкою штифта. Дані про величини максимально допустимих навантажень наведені в табл. 6.2.

Таблиця 6.2 – Результати випробування на стиск зразків з шайбами розширювання

№ зразка	Величина навантаження, Н		
	1 шайба	2 шайби	3 шайби
1	5000	4180	3200
2	4850	4220	2900
3	5150	4350	3150
M±SD	5000,0±150,0	4250,0±88,9	3083,3±160,7
Ст.значущість різниці (ANOVA)	F=149,303; p<0,001		

Результати аналізу показали, що зразки з 1 шайбою розширення витримують найбільше навантаження до руйнування (5000,0±150,0) Н. Конструкції з 2 шайбами розширення були зруйновані навантаженням (4250,0±88,9) Н, а з 3 шайбами при навантаженні (3083,3±160,7) Н. За даними дисперсійного аналізу кожна додаткова шайба розширення в конструкції статистично значущо (F=149,303; p<0,001) зменшує величину руйнівного навантаження. В даній конструкції при навантаженні частіше руйнувалися шайби, у двох зразках була зруйнована головка гвинта.

Наступна конструкція, де в якості елемента фіксації довжини імплантату виступає металевий шплінт, який проходить через стакан й необхідний отвір штифта. А також ця ж конструкція мінімальної довжини без шплінта. Дані про величини максимально допустимих стискаючих навантажень для даної конструкції імплантату наведені в табл. 6.3.

Таблиця 6.3 – Результати випробування на стиск імплантатів зі штифтом та без нього

№ зразка	Величина навантаження, Н		
	шплінт		без шплінта
	тріск	злам	
1	990	2900	5100
2	900	2600	5000
3	1340	3000	5200
M±SD	1076,7±232,5	2833,3±208,2	5100,0±100,0
Ст.значущість різниці (Т-тест)	t=-17,000; p<0,001		

Аналіз результатів експериментальних досліджень виявив, що зразки зі шплінтом витримують руйнівне стискаюче навантаження в середньому величиною (2833,3±208,2) Н, яке призводило до розтрощування стакану майже навпіл, саме шплінтом, що викликало просідання штифта. Це можна пояснити тим, що все навантаження припадає саме на металевий шплінт, який має дуже малу площу перетину, що призводить до виникнення великих напружень навколо нього, які зростають пропорційно співвідношенню площі опорної поверхні імплантату і перетину шплінта. Початок руйнування конструкції припадає на навантаження величиною (1076,7±232,5) Н. Випробування зразків без шплінта, показали, що вони здатні витримати статистично значущо (t=-17,000; p<0,001) більше руйнівне навантаження у (5100,0±100,0) Н, що близько до конструкції з 1 шайбою розширення.

Проведений апостеріорний тест Дункана однофакторного дисперсійного аналізу показав різниці між зразками імплантатів різних конструкцій. Результати проведеного аналізу наведені в табл. 6.4.

Таблиця 6.4 – Результати порівняльного аналізу величини руйнівного навантаження за апостеріорним тестом Дункана

Види зразків	Підмножина для $\alpha=0,05$			
	1	2	3	4
Різьба	956,7			
Шплінт		2833,3		
3 шайби		3083,3		
2 шайби			4250,0	
1 шайба				5000,0
без шплінта				5100,0
Ст.значущість у межах гомогенної групи, p	1,000	0,065	1,000	0,433

Проведений аналіз показав, що найбільше стискаючі навантаження витримують цілісні конструкції, які не мають дрібних конструктивних елементів – різьба чи шплінт.

Враховуючи отримані експериментальні дані, було запропоновано нову конструкцію, в якій фіксацію розсувного елемента (шплінта) та регулювання довжини імплантату виконували за допомогою кісткового цементу, яким, за допомогою шприца, заповнювали внутрішній простір в стакані через боковий отвір.

Було досліджено 3 зразка імплантатів з різною довжиною висунутого штифта. Результати випробувань наведені в табл. 6.5.

Таблиця 6.5 – Результати випробування на стиск зразків з заповненням хірургічним цементом

№ зразка	Величина навантаження, Н	
	тріск	Максимальне
1 (5 мм)		6000
2 (7 мм)		
3 (10 мм)	3500,0±160,0	

Випробування зразків з цементом показали, що при розсуванні на 5 та 7 мм не відбулося ніяких руйнівних змін при максимально можливому для експериментальної установки навантаженні у 6000 Н.

При величині збільшення довжини на 10 мм було зафіксовано тріск конструкції при навантаженні у (3500,0±160,0) Н, але руйнування конструкції не відбулося.

На діаграмі (рис. 6.6) показано розподіл величини руйнівного навантаження різних конструкцій.

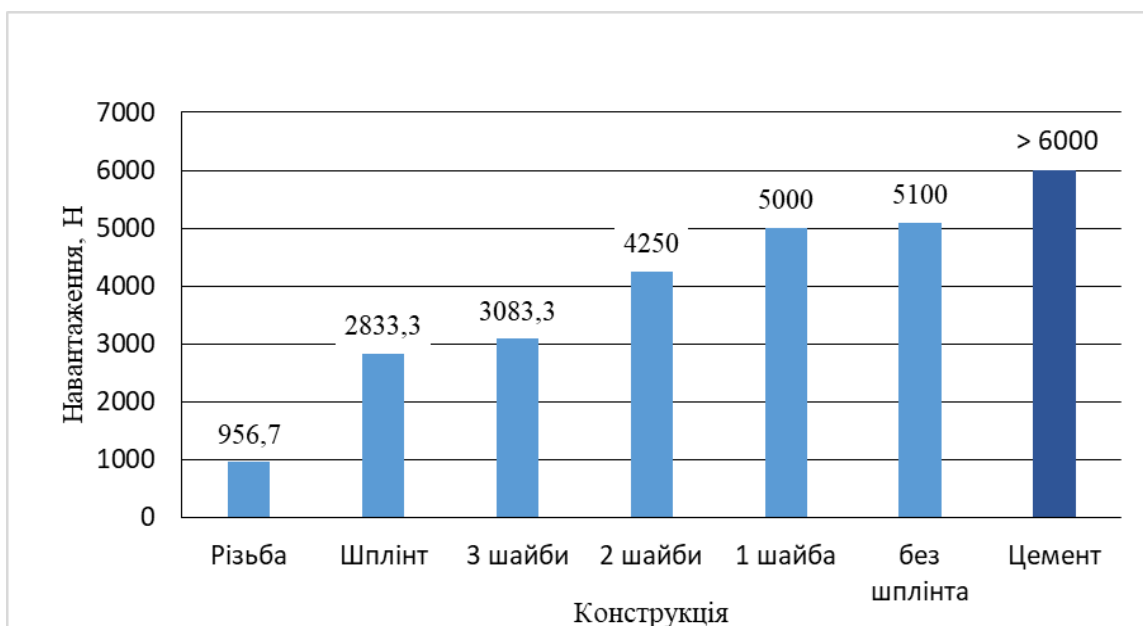


Рисунок 6.6 – Розподіл видів конструкцій імплантатів за величиною руйнівного навантаження.

На діаграмі можна бачити, що чим складніше конструкція (різьба, шплінт, декілька шайб розширення) пливають на зниження міцності конструкцій. Зразки з найменшою кількістю деталей виявилися більш витривалими на руйнування.

Як показали дослідження, найгіршими виявилися конструкції з різьбовим з'єднанням, конструкції зі шплінтом витримували втричі більше навантаження до руйнування. І хоча різьбові конструкції вважаються доволі міцними, особливості матеріалу – вуглець, не відповідають вимогам, які надають різьбовим з'єднанням. Вуглецеві матеріали доволі крихкі, тому і конструкції зі шплінтом також виявилися недосконалими.

Конструкції із шайбами розширення показали себе доволі непогано, але збільшення висоти розширення імплантату призводило до зменшення міцності конструкції, і як наслідок зменшення здатності витримувати навантаження.

Цілісні конструкції виявилися найвитривалішими, а додаткова міцність надана цементом перетворила їх в монолітні надміцні вироби.

7 ПРИСТРОЇ ТА СПОСОБИ ДЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРЕБЦІВ ПАЦІЄНТІВ З ПУХЛИНАМИ ХРЕБТА

7.1 Телескопічний ендопротез тіла хребця

При протезуванні ушкоджених хребців використовують як суцільні (кейджі), так і телескопічні (складові) ендопротези, які на відміну від перших, дозволяють регулювати їх висоту, залежно від величини проміжку між суміжними з протезом хребцями. Основними вимогами до таких ендопротезів є необхідність в належній їх конструктивній міцності і певній біоінертності, а також в сталості і стабільності розташування і функціонування їх в організмі людини, що попереджують міграцію і необхідність в повторних операціях.

Вибір імплантаційного матеріалу для заміщення пострезекційних дефектів є досить актуальним у пацієнтів з новоутвореннями хребта. Для онкоконтролю у них використовують КТ- та МРТ-дослідження. Проте на КТ-сканах у післяопераційному періоді у разі використання металоконструкцій визначається ефект збільшення жорсткості випромінювання або розмите зображення, а на МРТ – артефакт магнітної сприйнятності. Тому імпланти мають відповідати характеристикам міцності, біосумісності та відповідним вимогам КТ- та МРТ-дослідженням.

Завдання полягає у створенні телескопічного ендопротеза тіла хребця, який сприяє підвищенню конструктивної міцності і зменшенню складності конструкції, а також трудомісткості і собівартості його виготовлення і, за рахунок цього, розширює номенклатуру матеріалів, що використовуються для його виготовлення.

Поставлене завдання вирішується тим, що в телескопічному ендопротезі тіла хребця, що містить два, розсувні між собою в осьовому напрямку несучі блоки, верхньо- і нижньорозташовані, на торцях яких виготовлені ши-

поподібні фіксатори, згідно з корисною моделлю, один із несучих блоків, наприклад, нижньорозташований, виготовлений у вигляді стакану з суцільною внутрішньою порожниною, а інший блок – у вигляді стержня, зовнішня форма якого аналогічна внутрішній порожнині стакану і встановленого в порожнині останнього таким чином, що між його дном і нижнім торцем стержня утворюється визначений проміжок, а в бічній частині стакану в зоні розташування проміжку виготовлений крізний отвір зі встановленою в ньому знімною трубкою для нагнітання через зазначені отвір і трубку під тиском у даний проміжок у рідинному стані самотвердіючої рідини, переважно кісткового цементу. Обидва несучі блоки виготовлені із пористого вуглець-вуглецевого композитного матеріалу з величиною пор від 150 мкм до 250 мкм і загальною величиною пор від 5 % до 12 %.

Виконання одного із несучих блоків, наприклад, нижньорозташованого, у вигляді стакану з суцільною внутрішньою порожниною, а іншого блоку – у вигляді стержня, зовнішня форма якого аналогічна внутрішній порожнині стакану і встановленого в порожнині останнього таким чином, що між його дном і нижнім торцем стержня утворюється визначений проміжок. При цьому виникають умови для відносного переміщення стержня верхньорозташованого несучого блока у внутрішній порожнині стакану нижньорозташованого блока, що не потребує виконання на них різьбових ділянок, що значно спрощує конструкцію ендопротеза і технологію його виготовлення.

В конструкції ендопротеза використано новий підхід для забезпечення розсування елементів – використання принципу гідравлічного пресу. З цією метою, в бічній частині стакану, в зоні розташування проміжку між нижнім торцем стержня і дном стакану виконано крізний отвір для встановлення в ньому з'ємної трубки для нагнітання через зазначений отвір і трубку рідини, переважно кісткового цементу, створює умови зміщення між собою несучих блоків і притиснення їх до замикальних пластин суміжних хребців реконструйованого сегмента хребта з розрахунковим зусиллям та зміщенням. При

цьому, завдяки принципам гідродинаміки, зусилля та переміщення можуть контролюватися із зовні, із використанням простих конструктивних елементів. Використання самотвердіючої рідини забезпечує надійну фіксацію елементів ендопротеза в необхідному стані. При цьому відпадає необхідність використання в ендопротезі нарізної муфти, що позитивно впливає на конструкцію ендопротезу, так як роль муфти тут виконує само твердіюча рідина.

Виготовлення обох несучих блоків із пористого вуглець-вуглецевого композитного матеріалу з величиною пор від 150 мкм до 250 мкм і загальною величиною пор від 5 % до 12 % сприяє пришвидшенню остеоінтеграції ендопротеза в організм людини, виключає контакти з металами і не потребує при цьому виконання багатьох крізних отворів в них, що позитивно позначається на конструктивній міцності ендопротеза.

Корисна модель пояснюється кресленнями, де на фіг. 1 зображений етап імплантації телескопічного ендопротеза в реконструйований сегмент хребта, збільшено; на фіг. 2 – ендопротез по завершенню імплантації, збільшено.

Телескопічний ендопротез тіла хребця містить два, розсувні між собою в осьовому напрямку *aa* несучі блоки, верхньорозташований 1 і нижньорозташований 2, на торцях 3 і 4 яких виготовлені шипоподібні фіксатори 5 і 6. Один із несучих блоків, наприклад, нижньорозташований 2, виготовлений у вигляді стакану з суцільною внутрішньою порожниною 7, а інший блок 1 – у вигляді стержня, зовнішня форма 8 якого аналогічна внутрішній порожнині стакану і встановленого в порожнині останнього таким чином, що між його дном 9 і нижнім торцем 10 стержня утворюється визначений проміжок 11, а в бічній частині стакану в зоні розташування проміжку виготовлений крізний отвір 12 зі встановленою в ньому знімною трубкою 13 для нагнітання через зазначений отвір і трубку під тиском у даний проміжок у рідинному стані самотвердіючої рідини 14, переважно кісткового цементу. Обидва несучі блоки 1 і 2 (стержень і стакан) виготовлені із пористого вуглець-вуглецевого ком-

позиту з величиною пор від 150 мкм до 250 мкм і загальною величиною пор від 5 % до 20 %. Зазначена межа величин пор від 10 мкм до 250 мкм і загальна величина їх у межах від 5 % до 12 % виключають вихід рідинного кісткового цементу із проміжку назовні стакану і одночасно гарантують належний стан остеоінтеграції ендопротеза в організм людини.

Телескопічний ендопротез у забраному вигляді разом із знімною трубкою 13, що підключається до джерела 15 нагнітанням (пістолетом, шприцем, тощо) самотвердіючої рідини 16 імплантується між замикальними пластинами 17 і 18, суміжних з видаленим ушкодженим хребцем, хребців 19 і 20. В проміжок 11 між нижнім торцем 10 стержня 1 і дном 9 стакану 2 відповідних несучих блоків подається під відповідним тиском, що контролюється манометром 21 джерела 15 нагнітання самотвердіючої рідини у рідинному її стані. Густина (щільність) такої рідини вибирається з розрахунку неможливості проникнення її через щілини між стержнем 1 і внутрішньою поверхнею стакану 2. Під тиском рідини здійснюється розсування між собою опозитно осьовому напрямку аа несучих блоків 1 і 2 до притиску шипоподібних фіксаторів 5 і 6 з замикальними пластинами 17 і 18 відповідних суміжних хребців 19 і 20. Питомий тиск зазначених фіксаторів 5 і 6 до суміжних хребців може контролюватися по зусиллю, що прикладається до джерела 15, або за допомогою манометра 21, що попереджає руйнування як замикальних пластин суміжних з ендопротезом хребців, так і шипоподібних фіксаторів 5 і 6. Також джерело 15 дозволяє контролювати об'єм рідини, яка нагнітається до робочої порожнечі ендопротеза, та із зовні контролювати переміщення стрижню. Тиск рідини в проміжку між дном стакану 2 і торцем стержня 1 утримують визначений час (зазвичай від 1,5 до 2,0 хвилин), протягом якого відбувається затвердіння рідини і несучі блоки 1 і 2 міцно фіксуються у визначеному положенні. Самотвердіюча рідина в даному ендопротезі виконує роль робочого тіла у гідравлічній системі та одночасно механізму остаточного фіксатора елементів ендопротеза.

Після затвердіння рідини з'ємну трубку 13 разом із залишками рідини видаляють із отвору 12.

Таке виконання телескопічного ендопротеза тіла хребця дозволяє значно спростити конструкцію, знизити трудоемність і собівартість його виготовлення в середньому від 27 % до 35 %. Одночасно з цим створюються умови для використання нових більш біоінертних, хоча і менш міцних, ніж металеві, зокрема вуглець-вуглецевих композитних матеріалів для виготовлення таких ендопротезів, що збільшує ефективність їх використання.

7.2. Спосіб пункційної вертебропластики ушкоджених тіл хребців

Пункційна вертебропластика є малоінвазивною методикою лікування патологічно змінених тіл хребців при травматичних ушкодженнях (компресійні переломи, критичній остеопороз), посттравматичному некрозі (хвороба Кюммеля), метастатичних ураженнях (коли поодинокі метастази локалізуються в межах ушкодженого тіла) та інших ушкодженнях хребців, і заснована на насиченні тіл хребців речовиною, що консолидує їх і підвищує, таким чином, опороздатність хребців. При цьому як речовину використовують кістковий цемент з рентгеноконтрастною речовиною різного ступеню її в'язкості, залежно від характеру патології.

В той же час, при неспроможності (руйнуванні) задньої стінки реконструйованого хребця така вертебропластика не виключає розповсюдження консолидуючої хребець речовини за його межі і може викликати руйнування кістково-мозкового каналу хребта з тяжкими наслідками. Це обмежує використання такої вертебропластики і примушує здійснювати лікування хребців у таких випадках більш інвазивними методами, наприклад, стелуванням, або на основі резекції ушкодженого хребця з використанням опорної металоконструкції. Це значно знижує функціональні можливості такого способу вертебропластики ушкоджених тіл хребців.

Завдання полягає у створенні способу пункційної вертебропластики ушкоджених тіл хребців, який попереджає розповсюдження консолидуючої тіло хребця речовини за його межі у випадку неспроможності (руйнування) задньої стінки хребця і підвищує, таким чином, якість лікування патологічно змінених хребців і функціональні його можливості.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі пункційної вертебропластики ушкоджених тіл хребців, заснованому на виконанні заднього доступу до тіла хребця і дискретному введенні в нього під тиском і рентгенконтролем в декілька етапів розрахункового об'єму речовини, що консолидує

хребець, наприклад, кісткового цементу з подальшою витримкою часу для його затвердіння, згідно з корисною моделлю на першому етапі консолідації тіла хребця визначають патологічний стан його задньої стінки і у випадку її неспроможності формують із речовини вертикальну перегородку у фронтальній площині, розташовану на відстані від задньої стінки хребця, що дорівнює від 0,4 мм до 0,5 мм від усієї його довжини в сагітальному напрямку, і по мірі затвердіння перегородки протягом від 0,5 хв до 3,0 хв здійснюють на наступних етапах поступову консолідацію решти тіла хребця від передньої її стінки до перегородки.

Визначення патологічного стану задньої стінки тіла хребця та формування у випадку неспроможності її, із консолідуючої тіло хребця речовини вертикальної перегородки у фронтальній площині та розташування останньої на відстані від задньої стінки хребця, що дорівнює від 0,4 мм до 0,5 мм від усієї його довжини в сагітальному напрямку, а також здійснення по мірі затвердіння зазначеної перегородки протягом від 0,5 хв до 3,0 хв хвилин на наступних етапах лікування консолідації решти тіла хребця від передньої його стінки до перегородки унеможливорює розповсюдження речовини за межі тіла хребця, в тому числі, через неспроможну (зруйновану) задню його стінку на різних етапах консолідації хребця і, таким чином, підвищує функціональні можливості вертебропластики. Крім того, наявність вертикально розташованої перегородки із затверділої консолідуючої речовини сприяє підвищенню опороздатності реконструйованого хребця.

Спосіб пункційної вертебропластики ушкодженого тіла хребця здійснюється наступним чином.

Одним із відомих способів діагностики обстежують патологічний стан тіла хребця 1. При неспроможності (руйнуванні) його задньої стінки 2 під рентген-контролем (ЕОП) через задній доступ до тіла хребця вводять голку 3 шприця (на кресленнях не позначений) або іншого пристрою, наприклад, за пресовочного пістолета по патенту № UA 69918A таким чином, що передній

кінець зазначеної голки був би розташований в тілі хребця на відстані a від задньої його стінки 2, що дорівнює від 0,4 мм до 0,5 мм усієї його довжини L хребця в сагітальному напрямку.

Процес консолідації ушкодженого хребця здійснюється шляхом введення в його тіло розрахункового об'єму рентгенконтрастної речовини, наприклад, кісткового цементу в декілька етапів.

На першому етапі вертебропластики хребця формують із зазначеної речовини 4 вертикальну перегородку 5 у фронтальній площині, розташовану на відстані a від задньої стінки хребця, що дорівнює 0,4 мм до 0,5 мм усієї його довжини L в сагітальному напрямку. Витримують час протягом від 0,5 хв до 3,0 хв, залежно від в'язкості речовини, для затвердіння перегородки 5.

На наступних етапах вертебропластики голку 3 проштовхують до передньої стінки 6 тіла хребця і здійснюють шляхом зміщення голки до перегородки послідовну консолідацію рештки тіла хребця від передньої його стінки до перегородки. Після затвердіння речовини на зазначеній ділянці 7 хребця голку 3 зі шприцем видаляють, а рану на хребті зашивають.

Визначення патологічного стану задньої стінки хребця і у випадку її неспроможності та формування на першому етапі здійснення вертебропластики із консолідуючої речовини вертикальної перегородки, розташованій на відстані від задньої стінки хребця, що дорівнює від 0,4 мм до 0,5 мм усієї його довжини і наступне витримування часу протягом від 0,5 хв до 3,0 хв для затвердіння зазначеної перегородки унеможливорює розповсюдження речовини до неспроможної задньої стінки хребця і попереджає також розповсюдження речовини на наступних етапах вертебропластики хребця за його межі (рис.7.1 а)).

Здійснення на наступних етапах послідовної консолідації рештки тіла хребця від перегородки до передньої його стінки створює умови для отримання належної опороздатності реконструйованого хребця і попереджає витік речовини через перегородку до задньої його стінки. Це дозволяє здійснювати лікування ушкоджених тіл хребців методом пункційної вертебропласти-

ки при неспроможності задньої її стінки, що значно розширює її функціональні можливості (рис. 7.1 б)).

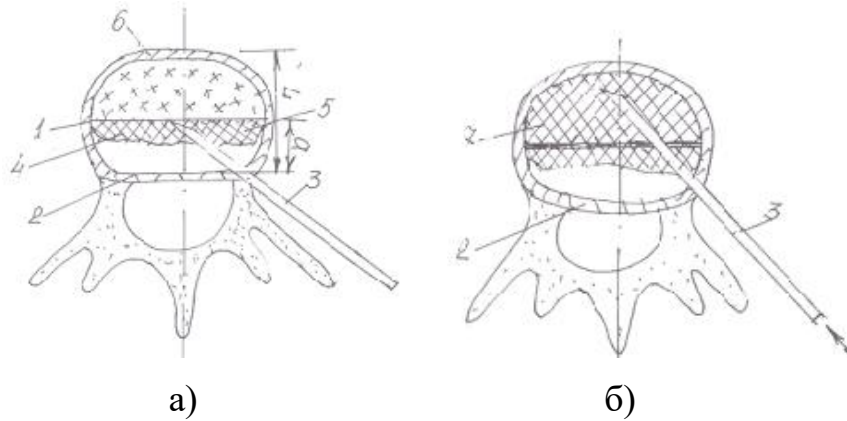


Рисунок 7.1 – а) – 1 етап виконання пункційної вертебропластики;
б) – 2 етап виконання пункційної вертебропластики.

Наявність вертикальної перегородки із затверділої консолідуючої речовини, крім захисної функції від розповсюдження консолідуючої речовини за межі задньої стінки хребця, також підвищує його опороздатність.

7.3 Транспедикулярний гвинт системи стабілізації хребта при лікуванні ушкоджених його хребців з розповсюдженим остеопорозом і множинними метастатичними ураженнями та з використанням пункційної вертебропластики кістковим цементом

Завдання полягає у створенні транспедикулярного гвинта системи стабілізації хребта при лікуванні ушкоджених його хребців з розповсюдженим остеопорозом і множинними метастатичними ураженнями з використанням пункційної вертебропластики кістковим цементом, який сприяє підвищенню адгезійних можливостей кісткового цементу із різьбовою частиною фігурного стержня гвинта, підвищує міцність з'єднання останнього з тілом хребця і попереджує розхитування гвинта при функціонуванні системи стабілізації

хребта в організмі людини, що підвищує, таким чином, якість і надійність лікування таких патологій хребта.

Поставлене завдання вирішується тим, що транспедикулярний гвинт системи стабілізації хребта при лікуванні ушкодженні його хребців з розповсюдженим остеопорозом і множинними метастатичними ураженнями та з використанням пункційної вертебропластики кістковим цементом, виконаний у вигляді виготовленого із біоінертного матеріалу, переважно титану циліндричного фігурного стержня з різьбовою центральною і хвостовою частинами, на останній із яких виконаний отвір для встановлення в ньому опорної штанги зазначеної системи стабілізації хребта, згідно з корисною моделлю зовнішня поверхня різьбової частини стержня виконана шорсткою у вигляді множинних, що передуються між собою, виступів і западин, висота та глибина яких відповідно знаходиться у межах від 0,1 мм до 0,25 мм. Виступи зовнішньої поверхні різьбової частини стержня виконані трикутної форми в поперечних їх перерізах і сформовані методом накатування. Виступи зовнішньої поверхні різьбової частини стержня можуть бути виконані також у вигляді рифлей, розташованих перпендикулярно подовжній осі стержня.

Виконання зовнішньої поверхні різьбової частини стержня гвинта шорсткою у вигляді множинних, що передуються між собою, виступів і западин, висота та глибина яких відповідно знаходиться у межах від 0,1 мм до 0,25 мм значно збільшує загальну площину контакту кісткового цементу із зазначеною поверхнею різьбової частини стержня і обумовлює більш велику силу хімічної взаємодії кісткового цементу з цією частиною гвинта. Крім того, знаходження цементу в западинах між виступами зовнішньої поверхні різьбової частини гвинта створює додаткові умови для протидії здвиговим і обертальним навантаженням на блок з'єднання «тіло хребця – цемент – різьбова частина гвинта». В той же час, висота виступів і глибин у зазначеному діапазоні їх величин від 0,1 мм до 0,25 мм не впливають на зменшення конструктивної міцності гвинта.

Виконання виступів різьбової частини гвинта трикутної форми в поперечному їх перерізах, а також у вигляді рифлей, розташованих перпендикулярно подовжній осі стержня, сприяє зменшенню навантаження на з'єднання «кістковий цемент – гвинт», а отже підвищенню міцності з'єднання гвинта з реконструйованим хребцем, що позитивно впливає на нормалізацію функціонування системи стабілізації хребта в організмі людини.

Лікування ушкодженого сегмента хребта на фоні системного (розповсюдженого) остеопороза або метастатичних уражень хребців з використанням пункційної вертебропластики за допомогою системи стабілізації хребта з транспедикулярними гвинтами запропонованої конструкції здійснюють наступним чином.

У положенні пацієнта на животі одним із відомих способів виконують доступ до реконструйованого сегмента хребта. У кожний із ушкоджених хребців 13, 14, 15 зазначеного сегмента хребта вводять під рентгенконтролем (ЕОП) напрямні шписи 16 і 17 приблизно до середини тіл кожного із хребців, за допомогою яких формують входні отвори 18 і 19 до зазначених тіл хребців. Шписи 16 і 17 при цьому розташовують по обидва боки від сагітальних їх осей 0_10_1 кожного із хребців. Потім отвори 18 і 19 формують різьбовими за допомогою вгвинчування в них по черзі різьбових частин 2 транспедикулярних гвинтів, після чого зазначені гвинти із отворів видаляють. Через отвори 18 і 19 вводять по черзі порожнисту голку шприця (на кресленнях не позначений), або іншого пристрою, наприклад, запресовочного пістолета по патенту UA № 69918A і за допомогою них здійснюють введення в зазначені отвори і в тіла уражених хребців кісткового цементу 20. До моменту затвердіння цементу в отвори 16 і 17 хребців вкручують різьбові частини 2 транспедикулярних гвинтів і чекають на час повного затвердіння цементу у зазначених отворах і тілах хребців, яке знаходиться у межах від 5 хв до 15 хв, залежно від величини консистенції цементу (рис.7.2 а), б), в).

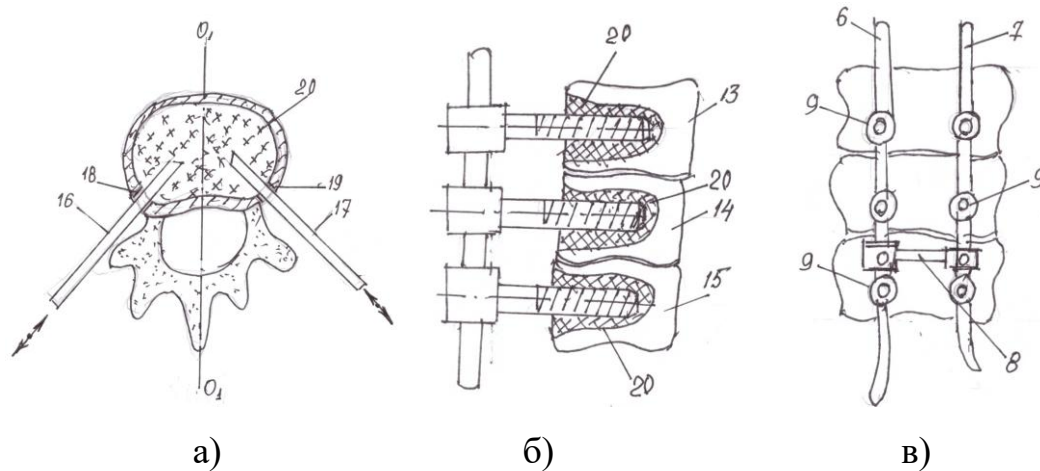


Рисунок 7.2 а); б); в) – Спосіб виконання транспедикулярної фіксації хребців з використанням пункційної вертебропластики

Виконання зовнішньої поверхні різьбової частини транспедикулярних гвинтів шорсткою у вигляді множинних, що передуються між собою, виступів 10 і западин 11, висота h та глибина v яких відповідно знаходиться у межах від 0,1 мм до 0,25 мм, значно збільшує загальну площину контакту кісткового цементу із різьбовою частиною транспедикулярних гвинтів і сприяє збільшенню сили хімічної взаємодії одне з одним. Розташування цементу в западинах 11 між виступами 10 різьбових частин гвинтів створює умови для протидії здвиговим і обертальним навантаженням на з'єднання «тіло хребця – різьбова частина гвинта». Виконання виступів 10 на різьбових частинах кожного гвинта трикутної форми в поперечних перерізах, а також у вигляді рифлів, розташованих на кожному із гвинтів зазначених різьбових частин гвинтів перпендикулярно подовжній осі кожного гвинта сприяє зменшенню навантаження на нього. Це, у свою чергу, підвищує міцність і надійність з'єднання кожного такого гвинта з реконструйованим хребцем.

При виконанні висоти h виступів менше ніж 0,1 мм спостерігається зниження адгезивних властивостей кісткового цементу з різьбовою частиною транспедикулярного гвинта і міцність їх з'єднання між собою знижується, а

збільшення зазначеної висоти h більш ніж 0,25 мм може негативно позначитись на несучій спроможності гвинтів.

По завершенню повного затвердіння кісткового цементу в з'єднаннях «тіло хребця – транспедикулярний гвинт» здійснюють завершальний монтаж системи стабілізації хребта шляхом встановлення через отвори 5 відповідних транспедикулярних гвинтів опорних штанг 6 і 7, які фіксують між собою за допомогою затискних гвинтів 9, а штанги зв'язують одна з одною додатково декількома циліндричними перемичками 8. По завершенню встановлення системи стабілізації хребта рану пошарово зашивають.

Розроблений ендопротез тіла хребця з вуглець-вуглецевим композитом та різноманітні способи стабілізації грудного та поперекового відділів хребта відновлюють опорну функцію хребта.

8 РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ВИБОРУ ОБ'ЄМУ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ ПРИ ПУХЛИНАХ ХРЕБТА ГРУДНОГО ТА ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛІВ

8.1 Дослідження адекватності і точності «лінійної» бальної шкали для вибору обсягу хірургічного втручання

На досліджуваній вибірці пацієнтів гіпотеза про те, що більша кількість балів за «лінійною» шкалою, запропонованою на підставі експертних оцінок, відповідає більшому обсягу необхідного хірургічного втручання, отримала статистичне підтвердження (K-W $H(3, 237)=182.7176$, $p=0.000<0.05$; рис. 4.1). При цьому статистично значуще відрізнялися бали між усіма чотирма класами пацієнтів (табл. 8.1).

Тим не менш отримані дані залишали складнощі у визначенні конкретних порогових значень балів, за якими б однозначно (чи хоча б з достатньою точністю) можна було обирати той чи інший обсяг операції, бо у досить суттєвій кількості випадків ми отримували при різних типах операцій однакову кількість балів шкали (рис. 8.1; табл. 8.1).

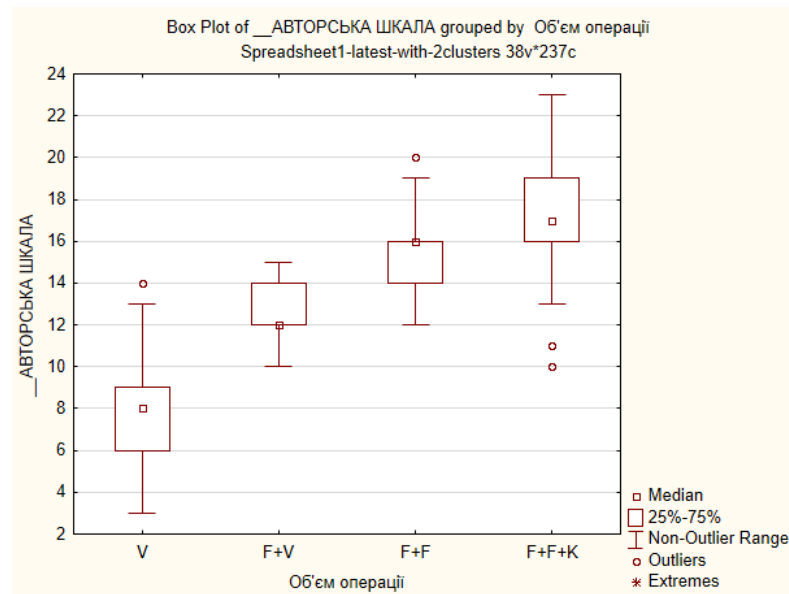


Рисунок 8.1 – Діаграма розмаху значень, отриманих за авторською бальною («лінійною») шкалою, в залежності від обсягу необхідного хірургічного втручання.

Таблиця 8.1 – Бальні оцінки авторської («лінійної») шкали в чотирьох класах пацієнтів в залежності від об'єму операції

Об'єм операції (класи)	Me [LQ ; UQ]	(Min ; Max)	Статистична значущість розбіжностей
V	8 [6 ; 9]	(3 ; 14)	$vs F+V$: M-W U=52.5, $p=5.6669 \times 10^{-11} < 0.05/6=0.00833\dots$; $vs F+F$: M-W U=17, $p=1.0001 \times 10^{-23} < 0.05/6=0.00833\dots$; $vs F+F+K$: M-W U=35, $p=2.8582 \times 10^{-24} < 0.05/6=0.00833\dots$
F+V	12 [12 ; 14]	(10 ; 15)	$vs F+F$: M-W U=113.5, $p=4.2681 \times 10^{-6} < 0.05/6=0.00833\dots$; $vs F+F+K$: M-W U=66.5, $p=8.6415 \times 10^{-8} < 0.05/6=0.00833\dots$
F+F	16 [14 ; 16]	(12 ; 20)	$vs F+F+K$: M-W U=632, $p=7.5821 \times 10^{-5} < 0.05/6=0.00833\dots$
F+F+K	17 [16 ; 19]	(10 ; 23)	

Примітка: Me – медіана, LQ – нижній кuartиль, UQ – верхній кuartиль.

При апробації «лінійної» бальної шкали найліпші показники точності визначення об'єму операції нами було отримано при застосуванні правил із такими пороговими значеннями балів:

- менше 10 балів – V;
- від 10 до 13 балів – F+V;
- від 14 до 16 балів – F+F;
- більше 16 балів – F+F+K.

Досягнута якість визначення обсягу операції за використаними правилами наведена в табл. 8.2. У табл. 8.2 (А) показана абсолютна кількість правильно і помилково визначених випадків у чотирьох класах, що розглядаються. Таким чином, обсяг операції правильно визначено для 171 пацієнта з 237, що відповідає 72,15% загальної точності шкали. Однак при цьому точність

покриття класів для трьох типів операцій не перевищувала і двох третин (табл. 8.2(Б)), а задовільну точність покриття (78,7%) було отримано лише для найменших за обсягом операцій (вертебропластики, V). Цілком незадовільною при застосуванні даної шкали виявилася прогностична точність для операцій F+V і F+F (табл. 8.2(В)).

Таблиця 8.2 – Параметри точності визначення обсягу операції у відповідності до «лінійної» бальної шкали

(А)

		Передбачені класи				загалом
		V	F+V	F+F	F+F+K	
Наявні класи	V	96	25	1	0	122
	F+V	0	12	6	0	18
	F+F	0	5	31	11	47
	F+F+K	0	3	15	32	50
загалом		96	45	53	43	237

(Б)

		Передбачені класи				загалом
		V	F+V	F+F	F+F+K	
Наявні класи	V	78.69%	20.49%	0.82%	0.00%	100%
	F+V	0.00%	66.67%	33.33%	0.00%	100%
	F+F	0.00%	10.64%	65.96%	23.40%	100%
	F+F+K	0.00%	6.00%	30.00%	64.00%	100%

(В)

		Передбачені класи			
		V	F+V	F+F	F+F+K
Наявні класи	V	100.00%	55.56%	1.89%	0.00%
	F+V	0.00%	26.67%	11.32%	0.00%
	F+F	0.00%	11.11%	58.49%	25.58%
	F+F+K	0.00%	6.67%	28.30%	74.42%
загалом		100%	100%	100%	100%

8.2 Результати кластерного аналізу

З метою підвищення точності визначення типу операції (необхідного обсягу хірургічного втручання) проведено додаткове дослідження наявних даних, на першому етапі якого було виявлено існування у загальній вибірці пацієнтів двох підгруп (кластерів).

Застосування методу К-середніх дозволило виявити два кластери пацієнтів, які досить схожі між собою за такими критеріями оцінки як наявність деструкції суміжних хребців, тип кісткового ураження, вид і локалізація пухлини (рис. 8.2). При цьому різниця між кластерами проявляється за об'ємом хірургічного втручання, ступенем ураження хребця, епідуральної компресії та локального кіфозу, а також за неврологічною симптоматикою (рис. 8.2). Перший кластер склали 115 осіб із дещо вищими значеннями зазначених критеріїв оцінки, що свідчило про їх важкий стан і, відповідно, потребувало більшого обсягу операційного втручання порівняно із 122 особами, які потрапити до другого кластеру.

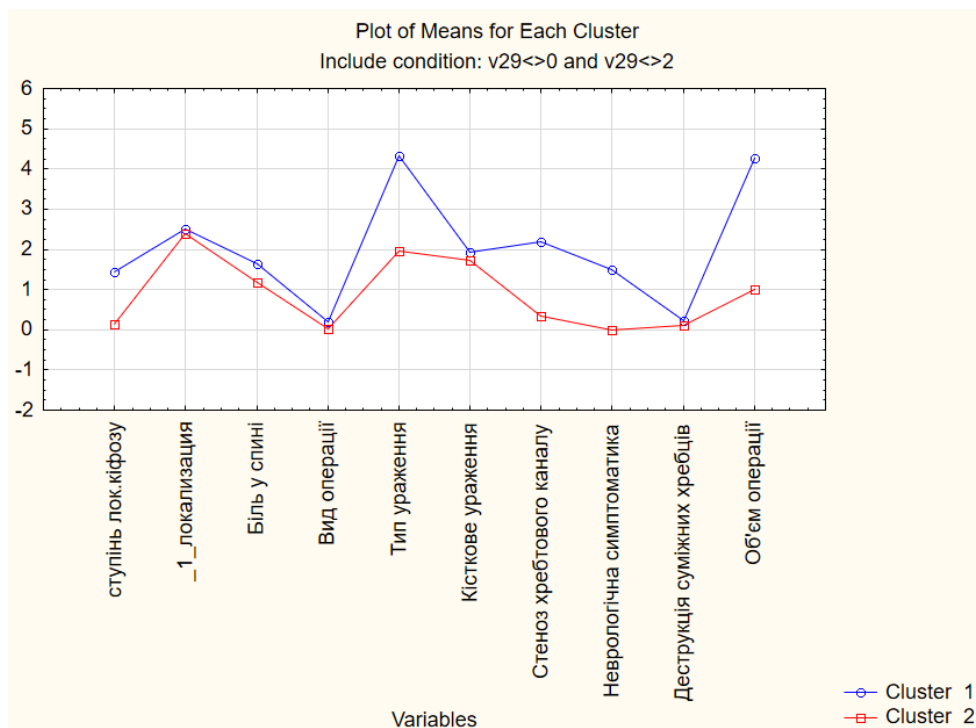


Рисунок 8.2. – Графік середніх значень кластерів у досліджуваній вибірці пацієнтів.

Подальший аналіз складу отриманих кластерів, результати якого наведено у табл. 8.3, підтверджує попереднє припущення про зв'язок кластеру із виразністю симптомів і тяжкістю стану пацієнта. Так, наприклад, у другому кластері ми не спостерігали пацієнтів із локальним кіфозом більше 21° . Пацієнти із локальним кіфозом від 13° до 21° були присутні в обох кластерах, але їх частка була значущо більшою у першому кластері, ніж у другому. В той же час переважна кількість пацієнтів із локальним кіфозом менше 12° відносилася до другого кластеру.

Усі випадки ураження хребця із колапсом тіла і деструкцією заднього опорного комплексу та колапсом більше 60% відносилися до першого кластеру, а усі випадки ураження хребця, в яких колапс був відсутнім, належали до другого кластеру. Пацієнти із колапсом тіла хребця до 60% зустрічалися і в першому, і в другому кластерах, але частка таких у першому кластері була статистично значущо меншою, ніж у другому (табл. 8.3).

Пацієнти із 2-гою і 3-ю стадіями стенозу хребтового каналу (ступінь епідуральної компресії) у другому кластері були відсутні, а частка пацієнтів зі стадіями 0 і 1 в першому кластері була значущо меншою, ніж в другому (табл. 8.3).

Деструкція суміжних хребців спостерігалася у порівняно невеликій кількості випадків в обох кластерах, однак все ж таки відсоток таких пацієнтів був значущо нижчим у другому кластері, ніж у першому (табл. 8.3).

Таблиця 8.3 – Розподіл пацієнтів з різними критеріями оцінки ураженості хребта за кластерами (n/%)

№	Показник	Кількість пацієнтів		Статистична значущість розбіжностей між кластерами
		Кластер 1 (n=115)	Кластер 2 (n=122)	
1	2	3	4	5
1	Локалізація:			
	● перехідний відділ хребта (попилиця-C2, C7-Th1, Th11-L1, L5-S1) ☆	70/60.9%	52/42.6%	Z=2.858, p=0.002131
	● рухова частина хребта (C2-C6, L2-L4) ☆	27/23.5%	47/38.5%	Z=2.542, p=0.005511
	● сегменти хребта з обмеженою рухливістю (Th3-Th10)	18/15.6%	23/18.9%	Z=0.653, p=0.256883
2	Біль:			
	● При навантаженні та у спокої ☆	75/65.2%	42/34.4%	Z=4.980, p=3.1794×10 ⁻⁷
	● Тільки при навантаженні ☆	40/34.8%	60/49.2%	Z=2.270, p=0.011589
	● Тільки у спокої	0	20/16.4%	—
3	Ураження хребта (руйнування кістки):			
	● літичне ☆	108/93.9%	93/76.2%	Z=3.972, p=3.5676×10 ⁻⁵
	● змішане (літичне/бластичне) ☆	7/6.1%	23/18.9%	Z=3.051, p=0.001142
	● бластичне	0	6/4.9%	—
4	Форма хребта (величина локального кіфозу):			
	● > 30°	5/4.3%	0	—

Продовження таблиці 8.3

1	2	3	4	5
	● 22°-30°	52/45.2%	0	—
	● 13°-21° ☆	47/40.9%	18/14.8%	Z=4.666, p=1.5341×10 ⁻⁶
	● < 12° ☆	11/9.6%	104/85.2%	Z=17.922, p=3.9474×10 ⁻⁷²
5	Ступінь ураження хребця:			
	● колапс тіла із деструкцією заднього опорного комплексу ☆	51/44.4%	0	—
	● >60% колапс ☆	52/45.2%	0	—
	● 31 -60% колапс ☆	10/8.7%	35/28.7%	Z=4.109, p=1.9858×10 ⁻⁵
	● <30% колапс ☆	2/1.7%	48/39.3%	Z=8.197, p=1.2331×10 ⁻¹⁶
	● без колапсу	0	39/32%	—
6	Неврологічна симптоматика (шкала ASIA):			
	● A	14/12.2%	0	—
	● B	15/13.0%	0	—
	● C	18/15.7%	0	—
	● D	35/30.4%	0	—
	● E	33/28.7%	122/100%	—
7	Ступінь епідуральної компресії:			
	● Стадія 3 ● Bilsky 3	38/33.0%	0	—
	● Стадія 2 ● Bilsky 2 ● Bilsky 1c	61/53.0%	0	—
	● Стадія 1 ☆ ● Bilsky 1b ● Bilsky 1a	15/13.0%	43/35.2%	Z=4.154, p=1.63515×10 ⁻⁵
	● Стадія 0 ● Bilsky 0	1/1.0%	79/64.8%	—

Продовження таблиці 8.3

1	2	3	4	5
8	Вид операції (в залежності від виду пухлини): ★			
	● Радикальна	22/19.1%	2/1.6%	Z=4.551, p=2.6757×10 ⁻⁶
	● Паліативна	93/80.9%	120/98.4%	
9	Деструкція суміжних хребців: ★			
	● Немає	88/76.5%	108/88.5%	Z=2.453, p=0.007090
	● Наявна	27/23.5%	14/11.5%	
10	Об'єм операції:			
	● V	0	122/100%	—
	● F+V	18/15.6%	0	—
	● F+F	47/40.9%	0	—
	● F+F+K	50/43.5%	0	—

Примітка: ★ – статистично значуща розбіжність між кластерами

Літичне ураження кісток хребта спостерігалось у 93.9% пацієнтів першого кластеру, що є статистично значущо більшою часткою порівняно із 76.2% подібних випадків у другому кластері. В той же час частка пацієнтів, у яких тип кісткового ураження був бластичним чи змішаним, значущо перевищувала аналогічний відсоток у першому кластері (табл. 8.3).

Види пухлин, що вимагали радикального операційного втручання, зустрічалися в обох кластерах у невеликій кількості випадків, але при цьому відсоток таких випадків у першому кластері статистично значущо перевищував подібний відсоток у кластері другому (табл. 8.3).

Локалізація уражень у сегментах хребта з обмеженою рухливістю спостерігалась однаково часто в обох кластерах. Ураження перехідних відділів

хребта частіше спостерігалися у першому кластері, а рухової частини хребта – у другому (табл. 8.3).

У другому кластері у 100% пацієнтів неврологічні симптоми були відсутні (оцінка E за шкалою ASIA), в той час як у першому кластері неврологічний статус міг варіюватися навіть до найтяжчих ступенів виразності рухових і чутливих спінальних порушень, а більшість пацієнтів відчувало біль і при навантаженні, і у спокої (табл. 8.3).

Описані закономірності дозволили відшукати найінформативнішу комбінацію критеріїв оцінки, за якими відбувається розшарування загальної вибірки пацієнтів на два кластери. Знайдене правило можна подати у вигляді дерева рішень, показано на рис. 8.2. Згідно нього до першого кластеру слід відносити пацієнтів, у яких ступінь ураження хребця відповідає колапсу на рівні більше 60% чи колапсу тіла хребця із деструкцією заднього опорного комплексу, або, якщо колапс становить не більше 60%, при ступені епідуральної компресії (стенозі хребтового каналу) 2-ї чи 3-ї стадії.

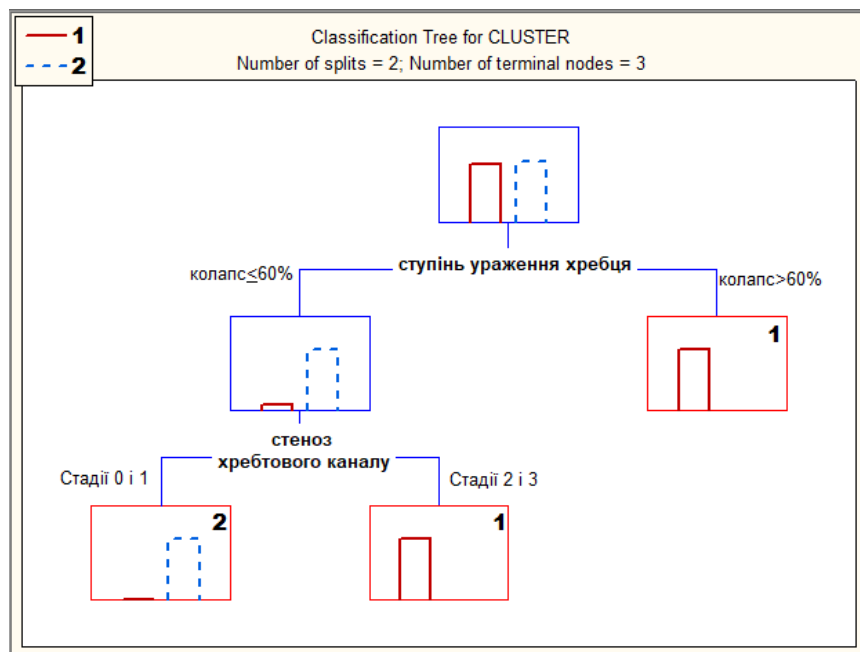


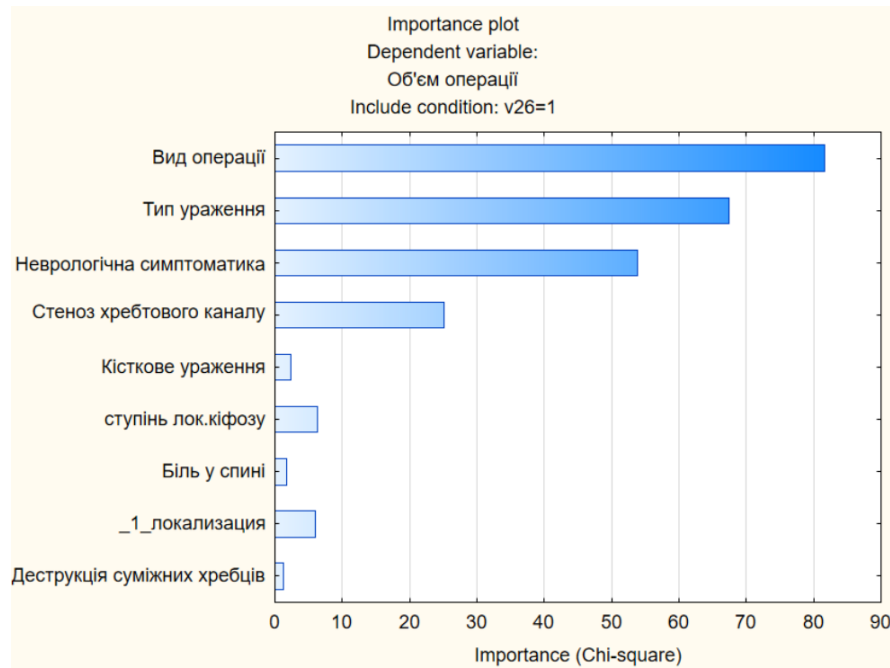
Рисунок 8.2. Дерево рішень для визначення кластеру пацієнта; 1 – пацієнти з великим обсягом оперативного втручання (F + V, F + F, F + F + K); 2 – пацієнти з невеликим обсягом оперативного втручання (V).

Особливо слід звернути увагу на чіткий розподіл пацієнтів в отриманих кластерах за обсягом оперативного втручання (табл. 8.3). Так, усі випадки, в яких проводилася вертебропластика, відносилися до другого кластеру. У першому кластері опинилися пацієнти яким проводили операції більшого об'єму. Таким чином, на підставі дерева рішень для визначення кластеру пацієнта можна сформулювати алгоритм, за яким призначаються операції, що потребують найменшого об'єму втручання (тобто вертебропластика). Показаннями для таких операцій є стеноз хребтового каналу на стадіях 0 чи 1, при яких ураження хребця супроводжується колапсом тіла на рівні не більше 60%.

Наступні дослідження вимагали більш ретельного аналізу даних пацієнтів кластеру 1 з метою вилучення закономірностей, які визначають вибір одного з трьох типів операцій (F+V, F+F чи F+F+K).

8.3 Визначення важливості та статистичної значущості предикторів типу операції

У першому кластері були визначені критерії оцінки, які чинять вагомий і статистично значущий вплив на приналежність пацієнта до одного з трьох класів, що відповідає типу операції (рис. 8.3). В цьому кластері це неврологічна симптоматика оцінена за шкалою ASIA, ступінь ураження хребця, ступінь епідуральної компресії (стадія стенозу хребтового каналу), і вид пухлини, що вимагає радикального чи паліативного втручання.



Best predictors for categorical dependent var: Об'єм операції		
Include condition: v26=1		
	Chi-square	p-value
Неврологічна симптоматика	81,63201	0,000000
Тип ураження	67,38410	0,000000
Стеноз хребтового каналу	53,79466	0,000000
Вид операції	25,05647	0,000004
Кісткове ураження	2,40380	0,300623
ступінь лок.кіфозу	6,29509	0,390959
Біль у спині	1,80755	0,405038
_1_локалізація	5,93800	0,430171
Деструкція суміжних хребців	1,30991	0,519466

Рисунок 8.3. – Результати визначення важливості пояснюючих змінних для визначення обсягу операції у кластері 1 засобами інструмента Feature Selection and Variable Screening.

8.4 Розробка і оцінювання точності математичної моделі для визначення типу операції на основі кореспондентського аналізу

В результаті кростабуляції типу операції із значеннями чотирьох значущих предикторів отримано 12×12-матрицю Берта (рис. 8.4), яка показує

кількість випадків сумісної появи у досліджуваному кластері кожної категорії значень предикторних показників і певних типів операцій.

Observed Table (Frequencies) (Spreadsheet1-latest-with-2clusters)													
Input Table (Rows x Columns): 12 x 12 (Burt Table)													
Include condition: v36=1													
	ступ_ураж_хребця 1,2,3	ступ_ураж_хребця 4,5	ASIA E	ASIA D	ASIA A,B,C	стеноз_хрбт_каналу стадії 0 і 1	стеноз_хрбт_каналу стадії 2 і 3	Об'єм операції F+V	Об'єм операції F+F	Об'єм операції F+F+K	Вид операції P	Вид операції R	Total
ступ_ураж_хребця:1,2,3	12	0	12	0	0	1	11	9	0	3	9	3	60
ступ_ураж_хребця:4,5	0	103	21	35	47	15	88	9	47	47	84	19	515
ASIA:E	12	21	33	0	0	14	19	17	7	9	25	8	165
ASIA:D	0	35	0	35	0	2	33	1	29	5	31	4	175
ASIA:A,B,C	0	47	0	0	47	0	47	0	11	36	37	10	235
стеноз_хрбт_каналу:стадії 0 і 1	1	15	14	2	0	16	0	9	1	6	9	7	80
стеноз_хрбт_каналу:стадії 2 і 3	11	88	19	33	47	0	99	9	46	44	84	15	495
Об'єм операції:F+V	9	9	17	1	0	9	9	18	0	0	18	0	90
Об'єм операції:F+F	0	47	7	29	11	1	46	0	47	0	45	2	235
Об'єм операції:F+F+K	3	47	9	5	36	6	44	0	0	50	30	20	250
Вид операції:P	9	84	25	31	37	9	84	18	45	30	93	0	465
Вид операції:R	3	19	8	4	10	7	15	0	2	20	0	22	110
Total	60	515	165	175	235	80	495	90	235	250	465	110	2875

Рисунок 8.4. Результат кростабуляції типів операцій із категоріями значень предикторних ознак (матриця Берта) у першому кластері пацієнтів.

За допомогою множинного кореспондентського аналізу отримано проєкцію загальної 12×12-матриці взаємозв'язків у п'ятивимірний простір зі збереженням 94.4% якості представлення залежностей між показниками, що спостерігаються (рис. 8.5).

Eigenvalues and Inertia for all Dimensions (Spreadsheet1-latest-with-2clusters)					
Input Table (Rows x Columns): 12 x 12 (Burt Table)					
Total Inertia=1,4000					
Include condition: v36=1					
Number of Dims.	Singular Values	Eigen-Values	Perc. of Inertia	Cumulatv Percent	Chi Squares
1	0,691436	0,478084	34,14884	34,1488	440,6523
2	0,595827	0,355010	25,35783	59,5067	327,2142
3	0,482685	0,232985	16,64176	76,1484	214,7432
4	0,414574	0,171871	12,27653	88,4250	158,4148
5	0,288507	0,083236	5,94544	94,3704	76,7193
6	0,230579	0,053167	3,79762	98,1680	49,0040
7	0,160148	0,025648	1,83196	100,0000	23,6394

Рисунок 8.5 – Власні значення і пояснена ними інерція отриманого представлення.

Аналіз двовимірної проєкції отриманого представлення (рис. 8.6) дозволяє заключити, що при виборі операції F+F найбільшу вагу має неврологічна симптоматика з порушеннями рухової функції легкого ступеня і збереженням нормальної чутливості (тобто оцінка D за шкалою ASIA). Також

операції F+F найчастіше виконуються при новоутвореннях хребта, що дозволяють паліативне втручання, в той час види пухлин, які потребують радикального втручання, більше асоційовані із типом операції F+F+K. Загалом при ухваленні рішення про виконання операції найбільшого обсягу (F+F+K) найбільша вага надається тяжкості неврологічних проявів, які повинні бути на рівні від виразних порушень рухових функцій до повної відсутності рухової та чутливої функції (оцінки А, В, С за шкалою ASIA), і виду пухлини, при якому потрібне радикальне втручання. Важливими, але з дещо меншою вагою, при операціях F+F і F+F+K є тяжкий ступінь ураження хребця (4 чи 5 ступеня) і стеноз хребтового каналу (ступінь епідуральної компресії) 2-ї чи 3-ї стадії. При виборі операції F+V найбільшу вагу має ступінь ураження хребця, при якому колапс тіла або відсутній, або не перевищує 60%, потім – відсутність неврологічних порушень (оцінка Е за шкалою ASIA), і стеноз хребтового каналу 1-ї чи 0-ї стадії.

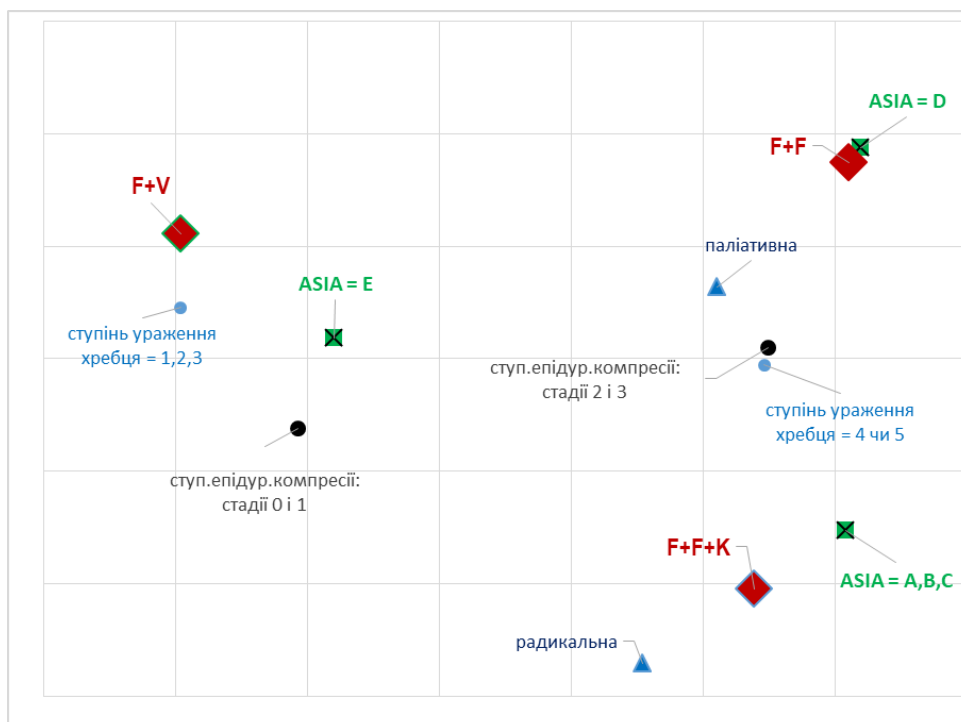


Рисунок 8.6 – Проекція отриманого представлення взаємозв'язків між типом операції та критеріями оцінки у простір перших двох власних значень матриці стандартизованих відхилень.

Наведений якісний опис сили впливу окремих ознак стану пацієнтів на вибір обсягу оперативного втручання відображає основні тенденції, але не претендує на вичерпність, до того ж зауважимо, що загальне представлення взаємозв'язків існує у просторі не двох, а п'яти вимірів. В силу цих зауважень і з метою надання кількісних оцінок сили впливу предикторних показників на визначення типу операції було обчислено відстані від точок, що представляють окремі характеристики стану пацієнта, до точок, які відповідають кожному з трьох типів операцій. На підставі відстаней між точками у 5-вимірному просторі розраховано вагові коефіцієнти предикторних ознак для визначення того чи іншого типу операції (табл. 8.4). Коефіцієнти визначалися за принципом: чим ближчою є точка пояснюючого показнику до точки, яка відповідає певному типу операції, тим більшу вагу має цей пояснюючий показник при виборі даного типу операції.

Таблиця 8.4 – Вагові коефіцієнти класифікаційних функцій для визначення обсягу оперативного втручання для пацієнтів першого кластеру

Предикторний показник	значення показнику	Об'єм операції		
		F+V	F+F	F+F+K
Неврологічний статус (тяжкість уражень за шкалою ASIA)	E	17.7	8.7	8.0
	D	8.9	14.4	7.7
	A,B,C	9.0	9.5	19.9
Ступінь ураження хребця	1,2,3	11.5	5.3	5.3
	4,5	10.8	16.3	15.5
Стеноз хребтового каналу (ступінь епідуральної компресії)	Стадії 0 і 1	11.3	6.1	6.3
	Стадії 2 і 3	10.8	16.3	14.9
Вид оперативного втручання, обумовлений видом пухлини	Паліативний	12.4	16.4	12.0
	Радикальний	7.7	6.9	10.3

Таким чином, для визначення рекомендованого типу операції у відповідності до отриманої математичної моделі для конкретного пацієнта необхідно обчислити значення трьох класифікаційних функцій:

$$f_{F+V} = \alpha_{ASIA}^{F+V} \cdot x_1 + \alpha_{vd}^{F+V} \cdot x_2 + \alpha_{st}^{F+V} \cdot x_3 + \alpha_{tmr}^{F+V} \cdot x_4 \quad (8.1)$$

$$f_{F+F} = \alpha_{ASIA}^{F+F} \cdot x_1 + \alpha_{vd}^{F+F} \cdot x_2 + \alpha_{st}^{F+F} \cdot x_3 + \alpha_{tmr}^{F+F} \cdot x_4 \quad (8.2)$$

$$f_{F+F+K} = \alpha_{ASIA}^{F+F+K} \cdot x_1 + \alpha_{vd}^{F+F+K} \cdot x_2 + \alpha_{st}^{F+F+K} \cdot x_3 + \alpha_{tmr}^{F+F+K} \cdot x_4 \quad (8.3)$$

де $x_i (i = 1, 2, 3, 4)$ – змінні-вектори, що характеризують стан пацієнта,

тобто x_1 – характеристика неврологічного статусу пацієнта за шкалою ASIA:

$$x_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ якщо оцінка на рівні E,} \quad x_1 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ якщо оцінка на рівні D,}$$

$$x_1 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \text{ якщо оцінка на рівні A, B чи C;}$$

x_2 – ступінь ураження хребця:

$$x_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \text{ якщо ураження з більше 60\% колапса або спостерігається ко-}$$

лапс тіла із деструкцією заднього опорного комплексу,

$$x_2 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

якщо ураження більш легке;

x_3 – стадія стенозу хребтового каналу (ступінь епідуральної компресії):

$$x_3 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ якщо стадія 1 чи 0,} \quad x_3 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \text{ якщо стадія 2 чи 3;}$$

x_4 – вид пухлини:

$$x_4 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ якщо пухлина потребує паліативного втручання,}$$

$$x_4 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \text{ якщо пухлина вимагає радикального втручання.}$$

Коефіцієнти $\alpha_i^j (i = 1, 2, 3, 4; j = F + V, F + F, F + F + K)$ вибираються з таблиці 8.4,

тобто:

$$\alpha_{ASIA}^{F+V} = (17.7 \quad 8.9 \quad 9.0), \quad \alpha_{ASIA}^{F+F} = (8.7 \quad 14.4 \quad 9.5),$$

$$\alpha_{ASIA}^{F+F+K} = (8.0 \quad 7.7 \quad 19.9);$$

$$\alpha_{vd}^{F+V} = (11.5 \quad 10.8), \quad \alpha_{vd}^{F+F} = (5.3 \quad 16.3),$$

$$\alpha_{vd}^{F+F+K} = (5.3 \quad 15.5);$$

$$\alpha_{st}^{F+V} = (11.3 \quad 10.8), \quad \alpha_{st}^{F+F} = (6.1 \quad 16.3),$$

$$\alpha_{st}^{F+F+K} = (6.3 \quad 14.9);$$

$$\alpha_{tmr}^{F+V} = (12.4 \quad 7.7), \quad \alpha_{tmr}^{F+F} = (16.4 \quad 6.9),$$

$$\alpha_{tmr}^{F+F+K} = (12.0 \quad 10.3);$$

Перевагу треба надати тому типу операції, для якого було отримано найбільше значення класифікаційної функції.

При застосуванні даної математичної моделі правильно було визначено тип операції для 89 пацієнтів зі 115 (табл. 8.5), що відповідає 77,4 % загальної точності. Для класу операцій F+V правильно визначається 17 із 18 наявних у виборці випадків, що каже про відмінну точність покриття цього класу (94.4%), хоча прогностична точність для цих операцій становить 68 %, бо за сукупністю ознак 8 випадків операцій F+F+K моделлю помилково було віднесено до класу F+V. При цьому розроблена модель показала достатньо високу прогностичну точність для визначення операцій F+F (83,7 %) і операцій F+F+K (76,6 %).

Таблиця 8.5 – Точність визначення обсягу оперативного втручання у першому кластері пацієнтів на підставі розробленої моделі класифікаційних функцій

		Наявні класи (типи операцій)			загалом	
		F+V	F+F	F+F+K		
А)	Класи (типи операцій), визначені за моделлю	F+V	17	1	0	18
		F+F	0	36	11	47
		F+F+K	8	6	36	50
	загалом	25	43	47		
Б)	Класи (типи операцій), визначені за моделлю	F+V	94.44%	5.56%	0.00%	100%
		F+F	0.00%	76.60%	23.40%	100%
		F+F+K	16.00%	12.00%	72.00%	100%
	загалом	25	43	47		
В)	Класи (типи операцій), визначені за моделлю	F+V	68.00%	2.33%	0.00%	
		F+F	0.00%	83.72%	23.40%	
		F+F+K	32.00%	13.95%	76.60%	
	загалом	100%	100%	100%		

8.5 Розробка і оцінювання точності математичної моделі для визначення типу операції на основі дерев класифікації

В якості альтернативи моделі класифікаційних функцій для визначення об'єму операційного втручання для пацієнтів першого кластеру можна запропонувати алгоритм на основі дерева рішень, у якому тип операції обирається на підставі послідовних відповідей «так» чи «ні» на ряд питань про певні характеристики стану пацієнта. На вхід процедури побудови дерева рішень ми подавали ті ж самі чотири предикторні ознаки, які використовувалися для моделі на основі кореспондентського аналізу: неврологічна симптоматика за шкалою ASIA, ступінь ураження хребця, ступінь епідуральної компресії (стадія стенозу хребтового каналу), і вид пухлини, що вимагає радикального чи паліативного втручання. В результаті отримано алгоритм (рис. 8.7), за яким операції F+F+K треба призначати при найбільшій виразності рухових і чутливих спінальних порушень, що відповідають оцінками A, B чи C за шкалою ASIA, або, у випадку відсутності неврологічної симптоматики (E за шкалою ASIA), при видах пухлин, що вимагають радикального втручання.

Операції F+V виконуються лише у випадках новоутворень хребта, які дозволяють паліативне втручання, і за відсутності проявів рухових і чутливих спінальних порушень, при цьому ураження хребця повинно відбуватися без колапса тіла чи супроводжуватися колапсом не більше 60%, або, при тяжчому ураженні хребця, стеноз хребтового каналу повинен відповідати ознакам першої стадії (із розповсюдженням новоутворення в епідуральний простір без деформації дурального мішку або із деформацією дурального мішку, але без ознак впливу на спинний мозок).

Ознаками для призначення операції F+F є легкі порушення рухових функцій із збереженням нормальної чутливості (D за шкалою ASIA), або відсутність неврологічних симптомів при новоутвореннях, що дозволяють

паліативне втручання, але тяжких ураженнях хребця із колапсом тіла більше 60% і ступенем епідуральної компресії, що відповідає 2 чи 3 стадії.

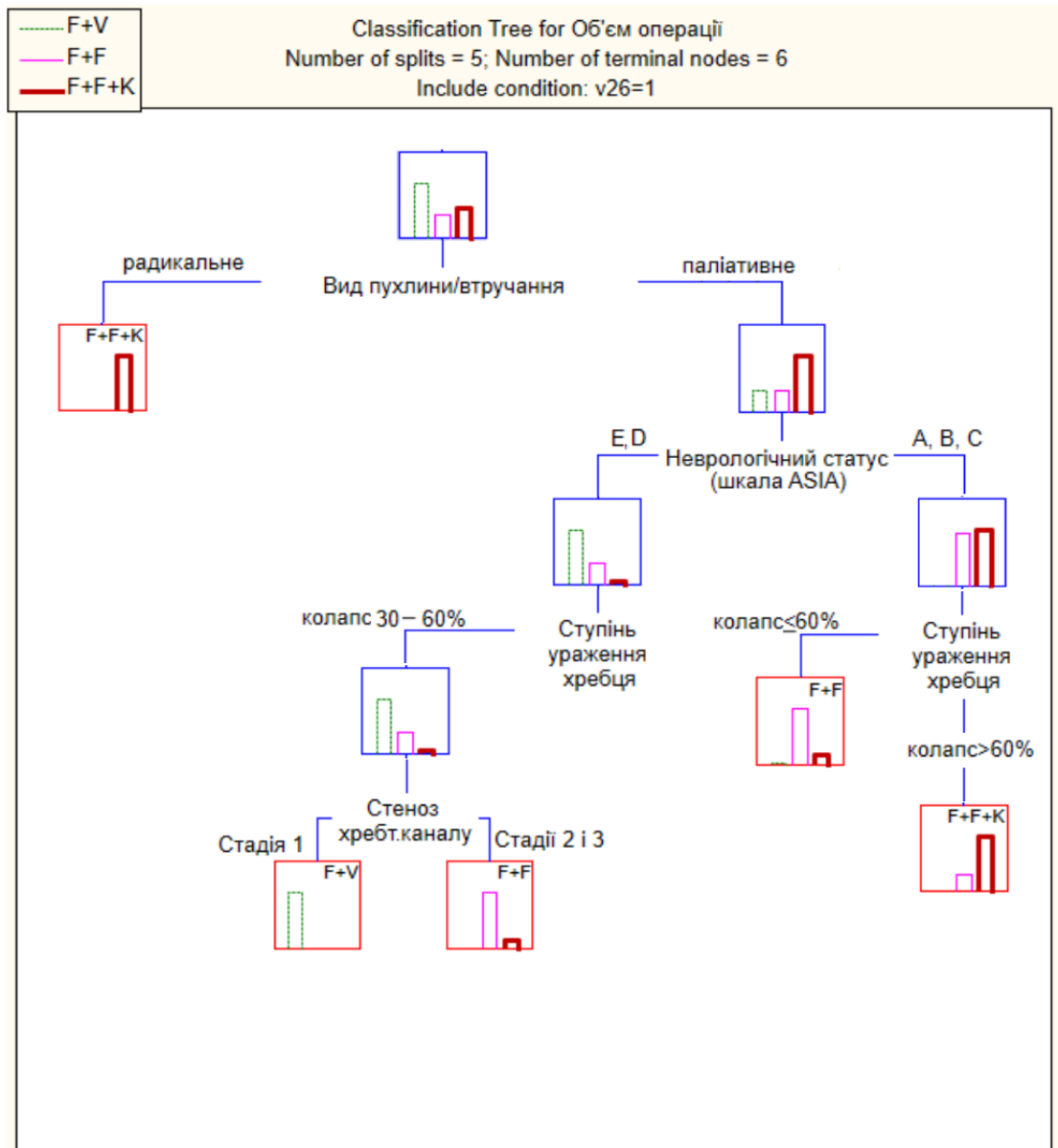


Рисунок 8.7 – Дерево рішень для вибору обсягу оперативного втручання у першому кластері пацієнтів.

При застосуванні даної математичної моделі правильно було визначено тип операції для 97 пацієнтів зі 115 (табл. 8.6), що відповідає 84,3 % загальної точності. Загалом на досліджуваній виборці пацієнтів модель дерева рішень на класі операцій F+F показала таку ж саму точність, як і модель класифікаційних функцій, маючи при цьому вищу прогностичну точність для

типу операцій F+V і кращі показники покриття і прогностичної точності для типу операцій F+F+K (табл. 8.5, табл. 8.6) .

Таблиця 8.6 – Точність визначення обсягу оперативного втручання у першому кластері пацієнтів на підставі розробленої моделі дерева класифікації

А)

		Наявні класи (типи операцій)			загалом
		F+V	F+F	F+F+K	
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	F+V	17	1	0	18
	F+F	0	36	11	47
	F+F+K	0	6	44	50
загалом		17	43	55	

Б)

		Наявні класи (типи операцій)			загалом
		F+V	F+F	F+F+K	
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	F+V	94.44%	5.56%	0.00%	100%
	F+F	0.00%	76.60%	23.40%	100%
	F+F+K	0.00%	12.00%	88.00%	100%

В)

		Наявні класи (типи операцій)		
		F+V	F+F	F+F+K
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	F+V	100.00%	2.33%	0.00%
	F+F	0.00%	83.72%	20.00%
	F+F+K	0.00%	13.95%	80.00%
загалом		100%	100%	100%

8.6 Формування і оцінювання точності загального алгоритму визначення обсягу хірургічного втручання на основі ансамблю моделей

Узагальнюючи проведені дослідження ми запропонували два альтернативних алгоритми (моделі) визначення типу операції при новоутвореннях хребта (рис. 8.8, рис. 8.9). В обидвох моделях формування рішення про проведення вертебропластики (обсяг операції V) відбувається на підставі ступеня тяжкості ураження хребця і стенозу хребтового каналу. Вертебропластика призначається при ураженнях хребця, що відбуваються без колапсу тіла або з колапсом не більше 60% тіла хребця, і ступені епідуральної компресії (стенозі хребтового каналу) стадій 0 чи 1. Вибір між операціями більшого об'єму здійснюється у двох альтернативних алгоритмах різним чином.

За першим алгоритмом (рис. 8.8) для вибору одного з типів операцій ($F+V$, $F+F$ чи $F+F+K$) необхідно обчислити значення трьох класифікаційних функцій за формулами (X.1) – (X.3) і надати перевагу тому типу операції, для якого було отримане максимальне значення класифікаційної функції. Загальна точність визначення типу операції в цьому випадку становить 89%, а покриття і прогностична точність для кожного з типів операцій мають відмінні, добрі та задовільні рівні (табл. 8.7).

За другим алгоритмом (рис. 8.9) для вибору одного з типів операцій ($F+V$, $F+F$ чи $F+F+K$) спершу необхідно оцінити неврологічний статус пацієнта з використанням шкали ASIA. Якщо рухові та чутливі порушення відповідають рівню D, треба схилитися до обсягу операції $F+F$. Якщо спостерігаються тяжкі порушення рухових і чутливих функцій на рівнях A, B чи C, перевагу слід віддати операції $F+F+K$. У випадку відсутності неврологічної симптоматики при виборі одного з трьох типів операцій необхідно зважати на вид пухлини, ступінь ураження хребця та епідуральної компресії. Загальна точність визначення типу операції в цьому випадку становить 92%, покриття

і прогностична точність для кожного з типів операцій також на досить високому рівні (табл. 8.8).

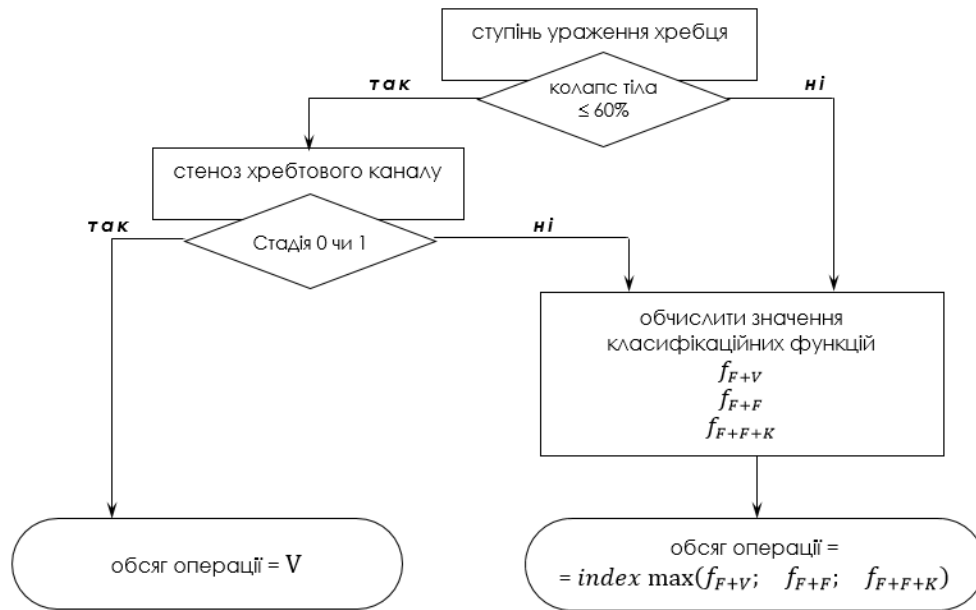


Рисунок 8.8 – Алгоритм визначення обсягу оперативного втручання за допомогою ансамблю моделей, що включає обчислення класифікаційних функцій.

Таблиця 8.7 – Точність визначення обсягу оперативного втручання на підставі ансамблю моделей із обчисленням класифікаційних функцій

А)

		Наявні класи (типи операцій)				загалом
		V	F+V	F+F	F+F+K	
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	V	122	0	0	0	122
	F+V	0	17	1	0	18
	F+F	0	0	36	11	47
	F+F+K	1	7	6	36	50
загалом		123	24	43	47	

Б)

		Наявні класи (типи операцій)				загалом
		V	F+V	F+F	F+F+K	
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	V	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100%
	F+V	0.00%	94.44%	5.56%	0.00%	100%
	F+F	0.00%	0.00%	76.60%	23.40%	100%
	F+F+K	2.00%	14.00%	12.00%	72.00%	100%

В)

		Наявні класи (типи операцій)			
		V	F+V	F+F	F+F+K
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	V	99.19%	0.00%	0.00%	0.00%
	F+V	0.00%	70.83%	2.33%	0.00%
	F+F	0.00%	0.00%	83.72%	23.40%
	F+F+K	0.81%	29.17%	13.95%	76.60%
	загалом	100%	100%	100%	100%

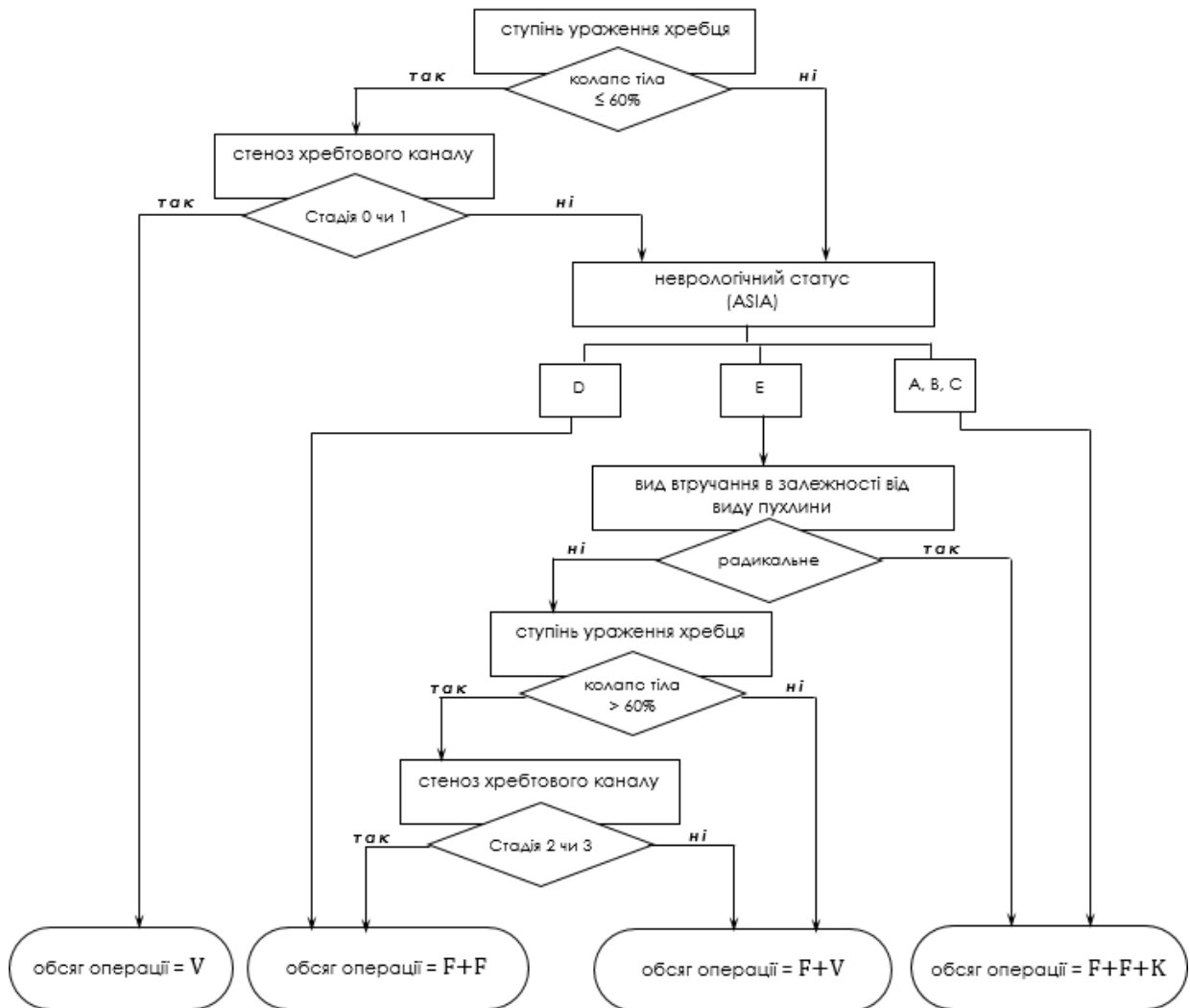


Рисунок 8.9 – Алгоритм визначення обсягу оперативного втручання за допомогою ансамблю моделей на основі дерев класифікації

Таблиця 8.8 – Точність визначення обсягу оперативного втручання на підставі ансамблю моделей дерев класифікації

А)

		Наявні класи (типи операцій)				загалом
		V	F+V	F+F	F+F+K	
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	V	122	0	0	0	122
	F+V	0	17	1	0	18
	F+F	0	0	36	11	47
	F+F+K	1	0	6	43	50
загалом		123	17	43	54	

Б)

		Наявні класи (типи операцій)				загалом
		V	F+V	F+F	F+F+K	
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	V	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100%
	F+V	0.00%	94.44%	5.56%	0.00%	100%
	F+F	0.00%	0.00%	76.60%	23.40%	100%
	F+F+K	2.00%	0.00%	12.00%	86.00%	100%

В)

		Наявні класи (типи операцій)			
		V	F+V	F+F	F+F+K
Класи (типи операцій), визначені за моделлю	V	99.19%	0.00%	0.00%	0.00%
	F+V	0.00%	100.00%	2.33%	0.00%
	F+F	0.00%	0.00%	83.72%	20.37%
	F+F+K	0.81%	0.00%	13.95%	79.63%
загалом		100%	100%	100%	100%

Із двох запропонованих (ансамблів) моделей на досліджуваній виборці пацієнтів модель на основі дерев рішень показала більшу точність. Однак слід зазначити, що показники точності математичних моделей оцінені за виборкою, на якій моделі розроблялися, потребують подальшого уточнення на даних нових пацієнтів, тому на даному етапі слід рекомендувати для апробації обидві розроблені моделі.

8.7 Приклад визначення необхідного обсягу оперативного втручання

Пацієнт Г., ч/ж, 68 років. Новоутворення типу Mts-A (що саме, словами) локалізоване у руховій частині попереку на рівні L4. Спостерігається

літичне кісткове ураження. Біль у спині пацієнт відчуває лише при навантаженні, при оцінюванні за шкалою ASIA виразних рухових і чутливих спінальних порушень не виявляється (оцінка E). При (КТ, МРТ, рентген – дослідженнях виявляється ураження тіла хребця із колапсом більше 60 % (чи конкретно скільки %). Ступінь звуження (стеноз) сагітального розміру хребтового каналу становить 40 %, що відповідає, наприклад, стадії 2.

Якщо для визначення типу операції для цього пацієнта використовувати алгоритм, що базується на ансамблі моделей з обчисленням класифікаційних функцій (рис. 8.8), то отримуємо рекомендований обсяг оперативного втручання F+F (рис. 8.10).

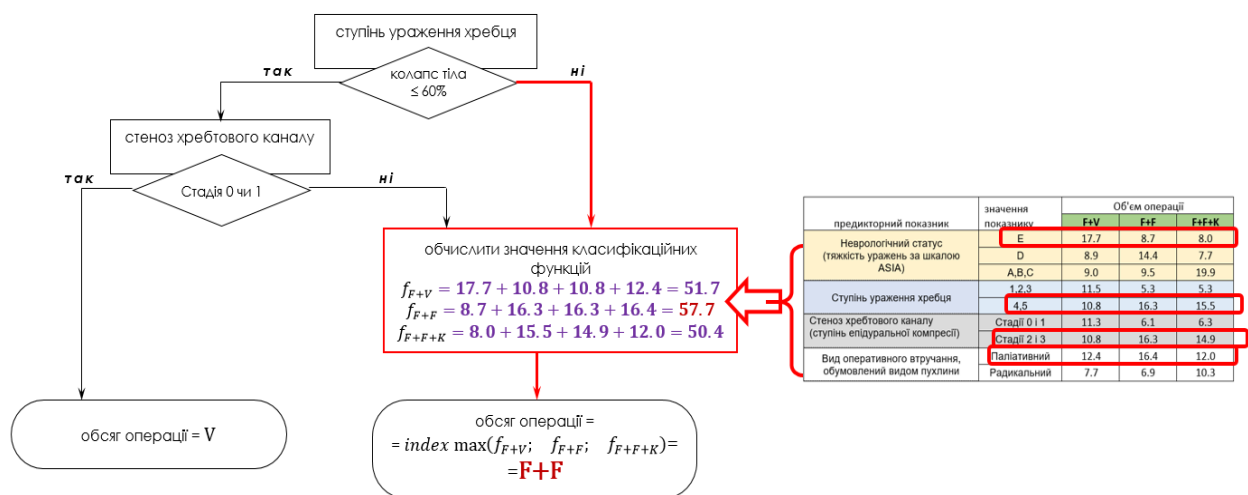


Рисунок 8.10 – Визначення необхідного обсягу оперативного втручання для пацієнта Г. на підставі ансамблю моделей, що включає обчислення класифікаційних функцій.

Якщо для визначення типу операції для цього пацієнта використовувати алгоритм, що базується на ансамблі моделей дерев класифікації (рис. 8.9), то рекомендований обсяг оперативного втручання також відповідає типу операції F+F (рис. 8.11).

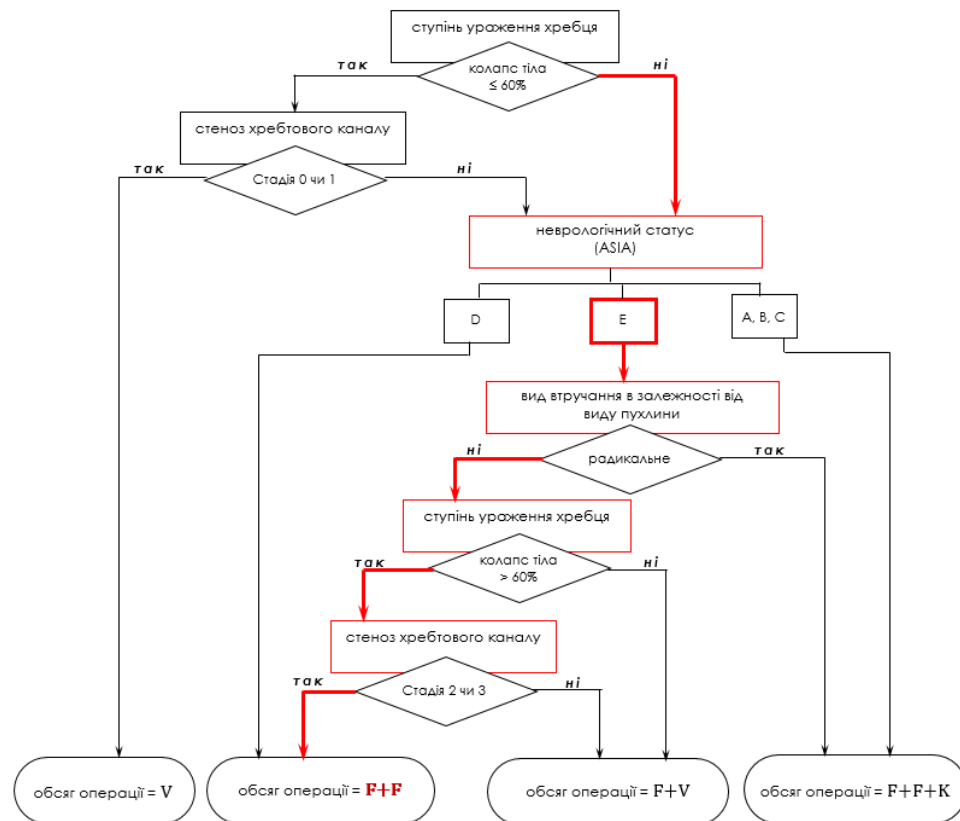


Рисунок 8.11 – Визначення необхідного обсягу оперативного втручання для пацієнта Г. на підставі ансамблю моделей дерев класифікації.

На підставі експертного рішення з урахуванням додаткових параметрів (яких саме) пацієнту дійсно було проведене хірургічне лікування з виконанням заднього спондилодезу (2 хребця зверху, 2 знизу) (коли була операція). В результаті хірургічного втручання (отримані якісь гарні результати). Таким чином, обидві розроблені математичні моделі для визначення обсягу хірургічного втручання показують свою адекватність при формалізації експертного рішення.

Таким чином, проведено аналіз визначення обсягу оперативного втручання при новоутвореннях хребта, при якому досліджувалися закономірності експертного вибору одного з чотирьох типів операцій: вертебропластики чи заднього спондилодезу різної складності (F+V – 1 хребець зверху, 1 знизу + вертебропластика; F+F – 2 хребця зверху, 2 знизу; F+F+K – 1-2 хребця звер-

ху, 1-2 знизу + кейдж. Аналіз дозволив виділити статистично значущі критерії, що впливають на експертну оцінку, і кількісно оцінити їхню вагомість при винесенні остаточного рішення про об'єм хірургічного втручання.

Запропоновано дві альтернативних математичних моделі (два алгоритми), які формалізують експертне рішення про обсяг оперативного втручання і мають високі показники точності (89% і 92%) визначення необхідного типу операції в залежності від ступеня ураження хребця, стадії епідуральної компресії, виду пухлини і неврологічного статусу пацієнта.

9 КЛІНІЧНА АПРОБАЦІЯ АЛГОРИТМУ ВИБОРУ ОБ'ЄМУ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ ПРИ ПУХЛИНАХ ХРЕБТА

Перед тим як провести нашу апробацію ми повинні вирішити деякі питання. Перше – показання до оперативного лікування при різноманітних онкологічних нозологіях.

Лікування первинних та метастатичних пухлин хребта потребує мультидисциплінарного і мультимодального підходу, завданням якого є вибір найбільш відповідного особливостям патологічного процесу і потребам пацієнта індивідуального плану лікування. Первинні пухлини хребта наведені в табл. 9.1 та табл. 9.2.

Таблиця 9.1 – Злоякісні пухлини хребта

Вид пухлини	Види лікування		
	Хіміотерапія	Променева терапія	Хірургічне лікування
Множинна мієлома	+	+	При наявності неврологічного дефіциту або нестабільності хребта – декомпресивно-стабілізуюча операція. При патологічному переломі – вертебропластика або кифопластика
Плазмоцитома	+	+	
Саркома Юінга	+	Можливо в післяопераційному періоді	Резекція пухлини
Хондросаркома	–	–	Радикальна резекція пухлини «єдиним блоком»
Остеосаркома	У післяопераційному періоді +	У післяопераційному періоді +	Резекція пухлини «єдиним блоком»
Хондрома	–	При Mts та рецидивах	Резекція пухлини «єдиним блоком»

Таблиця 9.2 – Доброякісні пухлини хребта

Вид пухлини	Види лікування			Хірургічне лікування
	Променева терапія	Хіміотерапія	Емболізація	
Гемангіома	+	–	+	1. Вертебропластика 2. Декомпресивно-стабілізуюча операція при компресії нервових структур
Остеїдо-остеома і остеобластома	–	–	–	1. Хірургічний кюретаж або радіочастотне опромінення. 2. Декомпресивно-стабілізуюча операція при компресії нервових структур
Гігантоклітинна пухлина	–	–	Передопераційна	Широка резекція пухлини «єдиним блоком»
Хондрома	–	–	–	Хірургічна резекція пухлини
Енхондрома	–	–	–	Хірургічна резекція пухлини
Анаврізмальна кісткова киста	–	–	Передопераційна	Кюретаж або резекція пухлини

При вторинних ураженнях хребців онкологічним процесом ситуація з одного боку простіша, тому що більшість втручань має паліативний характер опороспроможності хребта та декомпресії нервових структур. І тільки солітарні метастази доцільно видаляти радикально.

Дуже важливо застосовувати стандартизовані прогностичні і діагностичні шкали. Ми відібрали, на наш погляд, основні для хірургічного лікування наших пацієнтів. Для усіх груп пацієнтів рекомендована оцінка соматичного стану за шкалою Karnofsky et al. [111]. При метастатичних ураженнях хребта дуже важлива тривалість життя. У більшості пацієнтів з метастатичними пухлинами хребта середня тривалість життя залежить від типу та стадії пухлини і становить менш ніж 1–2 роки. Як наслідок, операція повинна

покращити якість життя. Звичайно вважається, що хірургічне втручання може розглядатися, якщо тривалість життя пацієнта більш ніж 3 місяця [158]. Цю оцінку дають онкологи, але тільки хірург найбільш точно оцінює потенціальні ризики та переваги хірургічних втручань, і тому для хірургів важливо розуміти, як прогностичні фактори впливають на якість і тривалість життя. Для цього ми використовували Переглянуту прогностичну оцінку табл. 9.3 Tokuhashi [156].

Таблиця 9.3 – Переглянута прогностична оцінка Tokuhashi [156]

	Оцінка 0	Оцінка 1	Оцінка 2	Оцінка 3	Оцінка 4	Оцінка 5
Продуктивність Карнофські (%)	10-40	50-70	80-100			
Екстраспинальні метастази у кістці	3 або більше	1-2	0			
Метастази у хребет	3 або більше	2	1			
Вісцеральні метастази	не підлягають видаленню	підлягають видаленню	немає			
Первична локалізація	легені	печінка	інший	нирка	пряма кишка	молочна залоза
Параліч	Франкель А, Б	Франкель С, Д	Франкель Є			

Далі здійснено клінічну апробацію, перевірку життєздатності розробленого нами алгоритму вибору об'єму хірургічного втручання при пухлинах хребта. Деталізувати та випробувати ми вважаємо за доцільне на клінічних прикладах.

9.1. Методики хірургічного лікування пухлин хребта з викоростанням пункційної вертебропластики

Методика пункційної вертебропластики, згідно із запропонованим алгоритмом, найбільш раціональна при лікуванні патологічних змін без дефор-

мації, які супроводжуються кістковим набряком та візуалізуються на МРТ, а також при деформації тіла хребця до 30% без ушкодження задньої стінки або з невеликим дефектом. Але навіть у цих пацієнтів потрібно враховувати вид пухлини, неврологічний стан та стадію епідуральної компресії.

Клінічний приклад 1

Пацієнтка Д., 47 років, історія хвороби № 87022, що була госпіталізована до клініки патології хребта зі скаргами на біль у ніжньогрудному та поперековому відділі хребта – за шкалою ВАШ 3 бали у горизонтальному положенні та 8 балів у вертикальному. На момент госпіталізації мала діагноз: Рак молочної залози T1N2M0 стан після комбінованого лікування. Люмбалгія. Зі слів пацієнтки діагноз: Рак правої молочної залози встановлено 2 роки тому та проведено видалення правої молочної залози з лімфовузлами. Проведено курс хіміотерапії. Протягом 2 років знаходилась під наглядом у лікаря-онколога. Місяць тому з'явився біль у хребті без особливої причини. Лікувалась у невропатолога без позитивної динаміки. Пацієнтка звернулася у клініку вертебрології ПХС ім. проф. М.І. Ситенко. Відразу після госпіталізації пацієнтці виконано рентгенологічне обстеження, КТ-онкоскрінінг, МРТ-дослідження. Після обстеження встановлено діагноз: Рак молочної залози T1N2M1 (in oss) стан після комбінованого лікування. Літична деструкція L2, L3 хребців. Порушення опорної функції хребта. За даними томографії спостерігаються патологічні зміни без деформації, які супроводжуються кістковим набряком L2 хребця, а також деформацією L3 хребця до 25% без ушкодження задньої стінки. Для уточнення змін в хребцях необхідно виконання біопсії осередку деструкції. Прогнозована загальна кількість балів за оцінкою Tokuhashi 10 балів, це більш ніж 6 місяців тривалості життя пацієнтів – можливе паліативне оперативне лікування.

За алгоритмом вибору об'єму хірургічного втручання при пухлинах хребта послідовність дій наведена на рис.9.4.

З даного алгоритму можна зробити висновок, що пацієнтці для відновлення опорної функції хребта показано оперативне лікування в обсязі пункційної вертебропластики.

Рисунок 9.4 Алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта

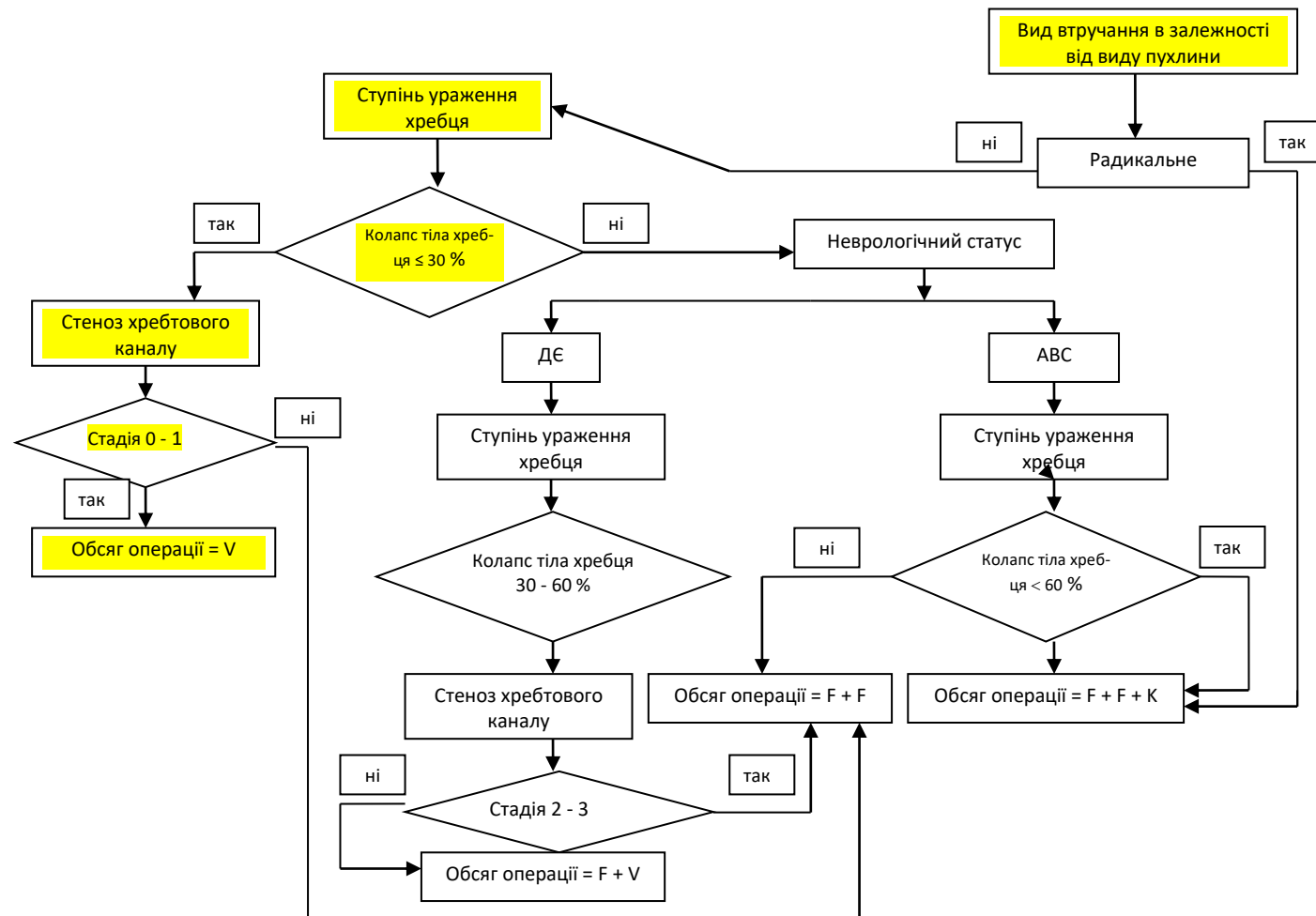


Рисунок 9.4 – Алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта.

У плановому порядку виконано хірургічне втручання: біопсія L2, L3 хребців, пункційна вертебропластика L2, L3 (рис. 9.1, а; б). Післяопераційний період перебігав без особливостей. Біль у нижньогрудному та поперековому відділах хребта – за шкалою ВАШ 2 бали у горизонтальному положенні та 3 бали у вертикальному. У даному випадку, больовий синдром значно зменшився і вже не залежить від положення пацієнта. На 7 добу отримано результат гістологічного заключення: зміни можуть бути наслідком метастазів раку молочної залози. Пацієнтку проконсультовано лікарем-онкологом та рекомендовано лікування в спеціалізованому онкологічному стаціонарі. Заключний діагноз: Рак молочної залози T1N2M1 oss стан після комбінованого лікування. Літична деструкція L2, L3 хребців.

Результат лікування. Встановлено діагноз важливий для подальшого лікування і після хірургічного втручання якість життя пацієнтки покращилась.



Рисунок 9.5 – Рентгенограми та томограми хворої Д., історія хвороби № 87022: а) – МРТ-знімки операції, б) – рентгенограми після операції.

Клінічний приклад 2

Пацієнт В., 69 років, історія хвороби № 77122, звернувся до клініки патології хребта зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта – за шкалою ВАШ 4 бали в горизонтальному положенні та 9 балів у вертикальному. Рік тому, на момент госпіталізації, було встановлено діагноз: Рак передміхурової залози T1N2M0 стан після комбінованого лікування, люмбалгія та проведено радикальну простатектомію, курс хіміотерапії. Протягом 1 року був під наглядом лікаря-онколога. Місяць потому з'явився біль у хребті без особливої причини. Лікувався у лікаря-невропатолога без позитивної динаміки. Пацієнт звернувся до ШХС ім. проф. М.І. Ситенка. Відразу після госпіталізації пацієнта виконано рентгенологічне обстеження, КТ- онкоскрінінг, МРТ-дослідження. Після обстеження встановлено діагноз: Рак передміхурової залози T1N2M1 стан після комбінованого лікування. Літична деструкція L4 хребця. Порушення опорної функції хребта. Виразний больовий синдром. За даними томографії виявлено патологічні зміни, які супроводжуються кістковим набряком L4 хребця, а також деформація L4 хребця до 25% з ушкодженням задньої стінки тіла хребця. Для уточнення змін в хребцях необхідно виконання біопсії осередку деструкції. Прогнозована загальна кількість балів за оцінкою Tokuhashi - 11 балів. Це більш ніж 6 місяців тривалості життя пацієнтів – можливе паліативне оперативне лікування.

За алгоритмом вибору об'єму хірургічного втручання при пухлинах хребта послідовність дій наведена на рис. 9.1

З даного алгоритму можна зробити висновок, що пацієнту для відновлення опорної функції хребта показано оперативне лікування з використанням пункційної вертебропластики та транспедикулярної фіксації.

У плановому порядку виконано хірургічне втручання: біопсія L4 хребця, пункційна вертебропластика L4 (рис. 9.2, а); б)) з використанням розробленого “способу пункційної вертебропластики ушкоджених тіл хребців”, який попереджає розповсюдження консолідуючої тіло хребця речовини за його межі у випадку ушкодження задньої стінки хребця (патент № UA

135420). Перебіг післяопераційного періоду – без особливостей. Біль у нижньогрудному та поперековому відділів хребта – за шкалою ВАШ 3 бали в горизонтальному положенні та 3 бали у вертикальному. Важливо зазначити, що больовий синдром в даному випадку значно знизився і вже не залежить від положення пацієнта. На 8 добу отримано результат гістологічного висновку: метастази раку аденокарциноми (у подальшому підтверджені гістохімічними дослідженнями). Пацієнта проконсультовано лікарем-онкологом та рекомендовано лікування у спеціалізованому онкологічному стаціонарі. Заключний діагноз: Рак передміхурової залози T1N2M1 in OSS стан після комбінованого лікування. Літична деструкція тіла L4 хребця.

Результат лікування. Встановлено діагноз важливий для подальшого лікування та після хірургічного втручання якість життя пацієнта покращилась.



Рисунок 9.6 – Рентгенограми та томограми пацієнта В., історія хвороби № 77122: а) – МРТ-знімки до операції, б) – рентгенограми після операції.

9.2 Методики хірургічного лікування пухлин хребта з використанням пункційної вертебропластики та транспедикулярної фіксації

Методика хірургічного лікування пухлин хребта з використанням пункційної вертебропластики та транспедикулярної фіксації, згідно із запропонованим алгоритмом, найбільш раціональна при лікуванні деформації тіла хребця > 30%, але < 60%, можливо з ушкодженням задньої стінки. Але у цих пацієнтів потрібно дуже уважно враховувати вид пухлини, неврологічний стан та стадію епідуральної компресії.

Клінічний приклад 1.

Пацієнта В., 69 років, історія хвороби № 87724, було госпіталізовано до клініки патології хребта зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта – за шкалою ВАШ 2 бали в горизонтальному положенні та 9 балів у вертикальному. На момент госпіталізації мав діагноз: Патологічний перелом L3 хребця. Остеохондроз поперекового відділу хребта. Виразний больовий синдром. Протягом 2 місяців був під наглядом та лікувався у лікаря-невропатолога без позитивної динаміки. Пацієнт звернувся до клініки ПІХС ім. проф. М.І. Ситенка. Відразу після госпіталізації виконано рентгенологічне обстеження, КТ-онкоскрінінг, МРТ-дослідження. Після обстеження встановлено діагноз: Патологічний перелом L3 хребця. Порушення опорної функції хребта. Виразний больовий синдром. За даними томографії виявлено патологічні зміни, які супроводжуються кістковим набряком L4 хребця, а також деформацією L4 хребця до 40% з ушкодженням задньої стінки тіла хребця. Пацієнту проведено додаткове обстеження: КТ-онкоскрінінг, лабораторні дослідження, проведено біопсію осередка деструкції. Для уточнення змін у хребці виконано біопсію осередка деструкції. На 6 добу отримано результат гістологічного висновку: солітарна плазмоцитома. Пацієнту виконано стерильну пункцію для дифференційної діагностики з мієломною хворобою – результат негативний. Проконсультовано лікарем-гематологом та рекомендовано ліку-

вання у спеціалізованому гематологічному стаціонарі після відновлення опорної функції хребта і як наслідок, попередження виникнення неврологічного дефіциту.

За алгоритмом вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта послідовність дій наведена на рис. 9.7.

Рисунок 9.7 – Алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта.

Для перевірки об'єму вибору хірургічного лікування ми розробили альтернативний алгоритм (рис. 9.8)

З даного алгоритму можна зробити висновок, що пацієнту для відновлення опорної функції хребта показано оперативне лікування з використанням пункційної вертебропластики та транспедикулярної фіксації.

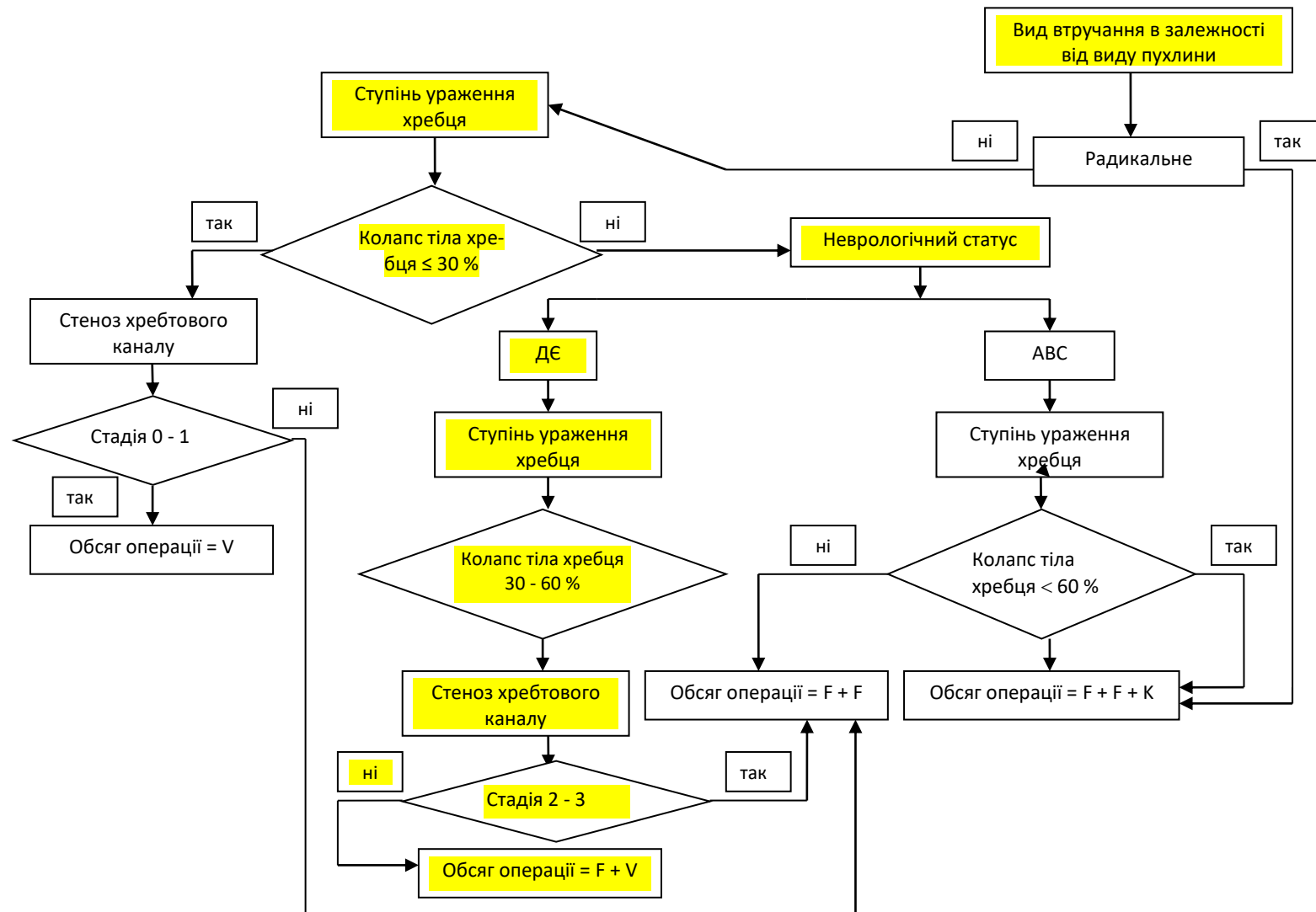


Рисунок 9.7 – Алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта.

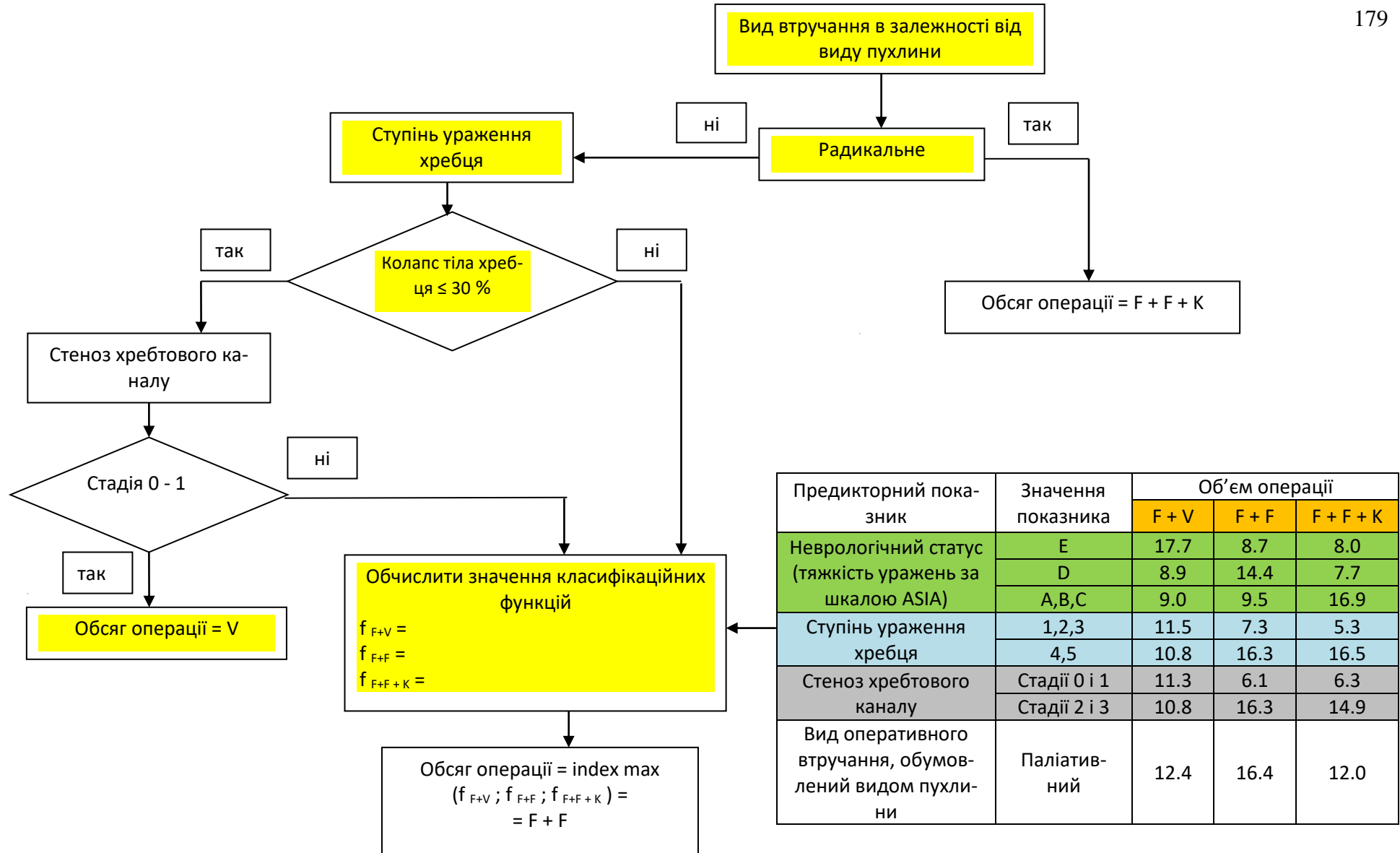


Рисунок 9.8 – Альтернативний алгоритм для перевірки об'єму вибору хірургічного лікування.

У плановому порядку виконано хірургічне втручання: біопсія L3, пункційна вертебропластика L4 хребця, черезшкірний спондилодез L2-L4 транспедикулярною системою «Sextants» (рис. 9.9, а); б)) з використанням розробленого “способу пункційної вертебропластики ушкоджених тіл хребців”, який попереджає розповсюдження консоїдууючої тіло хребця речовини за його межі у випадку ушкодження задньої стінки хребця (патент № UA 135420). Перебіг післяопераційного періоду – без особливостей. Біль у нижньогрудному та поперековому відділів хребта – за шкалою ВАШ 3 бали в горизонтальному положенні та 3 бали у вертикальному. Важливо відмітити, що больовий синдром в даному випадку значно знизився і вже не залежить від положення пацієнта.

Результат лікування. Встановлено діагноз важливий для подальшого лікування та після хірургічного лікування пацієнта якість життя покращилась.

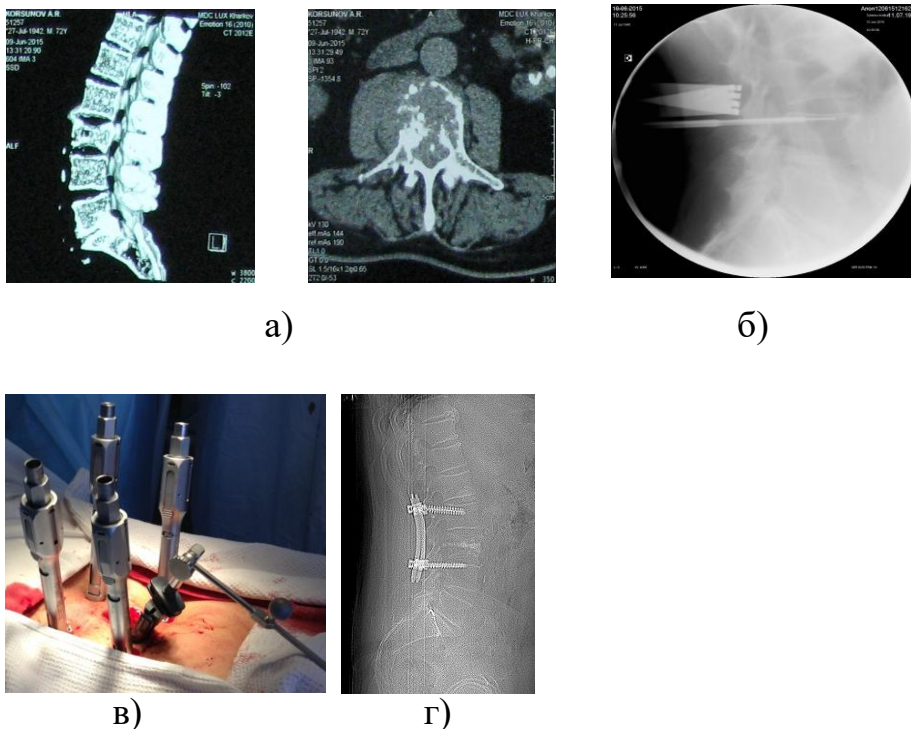


Рисунок 9.9 – Рентгенограми та томограми пацієнта В., історія хвороби № 77122: а) – КТ-знімки до операції; б) – рентгенограма пункційної біопсії після операції; в) – фото операції; г) – рентгенограма після операції.

Клінічний приклад 2.

Пацієнтку Н., 35 років, історія хвороби № 87724, було госпіталізовано до клініки патології хребта зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта – за шкалою ВАШ 5 балів в горизонтальному положенні та 9 балів у вертикальному. Біль іррадіював у ліву нижню кінцівку та спричиняв слабкість м'язів лівої стопи. На момент госпіталізації пацієнтка мала діагноз: Рак молочної залози T2N1M0 IV стадія, IV клінічна група. Стан після комплексного лікування у 2017, 2018 роках. Патологічний перелом L4 хребця на фоні літичної деструкції зі стенозом хребтового каналу. Компресійно-корінцевий синдром L4-L5 ліворуч. Порушення функції хребта і акту ходи. Виразний больовий синдром. Пацієнтка Н. протягом 2 місяців була під наглядом та лікувалася у лікаря-невропатолога без позитивної динаміки. Було проведено рентгенологічне обстеження і виявлено патологічний перелом L4 хребця. Пацієнтка Н. звернулась до клініки ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка, де відразу після госпіталізації було виконано рентгенологічне обстеження, КТ-онкоскрінінг, МРТ-дослідження. Для уточнення змін в хребцях викона біопсія осередку деструкції L4 хребця. На 7 добу отримано результат гістологічного висновку: метастази раку молочної залози. Після обстеження встановлено діагноз: Рак молочної залози T2N1M1 (OSS) IV стадія, IV клінічна група. Стан після комплексного лікування у 2017, 2018 р. Множинні метастази у тіла хребців (ШВХ, ГВХ, ПВХ). Патологічний перелом L4 хребця на фоні літичної деструкції зі стенозом хребтового каналу. Компресійно-корінцевий синдром L4-L5 ліворуч. Порушення функції хребта та акту ходи. Виражений больовий синдром. Прогнозована загальна кількість балів за оцінкою Tokuhashi – 9 балів. Це більш ніж 6 місяців тривалості життя пацієнтів – можливе паліативне оперативне лікування.

За даними томографії виявлено патологічні зміни, які супроводжуються кістковим набряком L4 хребця, а також деформацією L4 хребця до 60% з ушкодження задньої стінки тіла хребця, а також у суміжних хребцях L2, L3, L5 - патологічні зміни, які супроводжуються кістковим набряком. Проконсу-

льтовано лікарем-онкологом та рекомендовано лікування у спеціалізованому стаціонарі після відновлення опорної функції хребта і, як наслідок, попередження наростання неврологічного дефіциту.

За алгоритмом вибору об'єму хірургічного втручання при пухлинах хребта послідовність дій наведено на рис. 9.10. та 9.11

Рисунок 9.10 – Алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта.

Для перевірки вибору об'єму хірургічного лікування ми розробили альтернативний алгоритм (рис. 9.11).

З даного алгоритму можна зробити висновок, що пацієнтці для відновлення опорної функції хребта показано оперативне лікування з використанням пункційної вертебропластики та транспедикулярної фіксації.

У плановому порядку виконано хірургічне втручання: біопсія L2, L4, пункційна вертебропластика L2 L4 хребця, з використанням розробленого способу - введення транспедикулярних гвинтів з одночасним виконанням вертебропластики. Проведено задній споділодез L3-L5 транспедикулярною системою та задню декомпресію (рис. 9.12, а), б)) (патент № UA 139899). Перебіг післяопераційного періоду – без особливостей. Біль у поперековому відділі хребта – за шкалою ВАШ 3 бали в горизонтальному положенні та 3 бали у вертикальному.

Результат лікування. Встановлено діагноз важливий для подальшого лікування та після хірургічного лікування пацієнта якість життя покращилась.

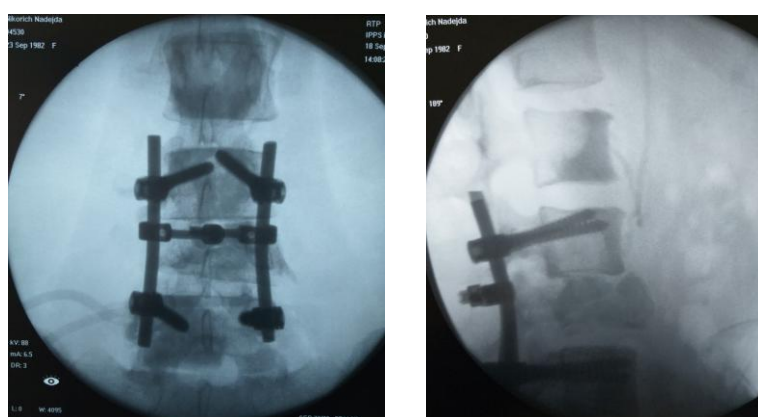


а)

б)



в)



г)

Рисунок 9.12 – Пацієнтка Н., 35 років, історія хвороби № 87724.

а) – цифровий рентген до операції; б) – аксіальний зріз хребця;

в) – фрагмент пункційної вертебропластики; г) – знімки з ЕОП після операції.

9.3. Методики хірургічного лікування пухлин хребта з використанням восьмигвинтової фіксації на два хребці вище та на два нижче зони ушкодження

Методика хірургічного лікування пухлин хребта з використанням восьмигвинтової фіксації на два хребці вище та на два нижче зони ушкодження. Згідно із запропонованим алгоритмом, ця методика найбільш раціональна при лікуванні деформації тіла хребця < 60%, з ушкодженням задньої стінки. Але у таких пацієнтів потрібно дуже уважно враховувати вид пухлини, неврологічний стан та стадію епідуральної компресії.

Клінічний приклад 1

Пацієнта Д., 65 років, історія хвороби № 73244, було госпіталізовано до клініки патології хребта зі скаргами на біль у грудному та поперековому відділі хребта – за шкалою ВАШ 6 балів у горизонтальному положенні. На момент госпіталізації мав діагноз: Рак нирки праворуч T2N1M0 III стадія, III клінічна група. Стан після комплексного лікування у 2014, 2015 р. Патологічний перелом T12 хребця на фоні літичної деструкції зі стенозом хребтового каналу. Компресійно-ішемічна мієлопатія з глибоким парапарезом та порушенням функції тазових органів. Порушення функції хребта та акту ходи. Виражений больовий синдром. Протягом 1 місяця був під наглядом і лікувався у лікаря-невропатолога з негативною динамікою з наростанням неврологічної симптоматики. Потім було проведено рентгенологічне обстеження і виявлено патологічний перелом T12 хребця. Пацієнт звернувся до клініки ПХС ім. проф. М.І. Ситенко, де відразу після госпіталізації пацієнту було виконано рентгенологічне обстеження, КТ-онкоскрінінг, МРТ-дослідження. За даними томографії виявлено патологічні зміни, які супроводжуються кістковим набряком T12 хребця, а також деформацією L4 хребця до 60% з ушкодженням задньої стінки тіла хребця. Пацієнту проведено додаткове обстеження: лабораторні дослідження, проведено біопсію осередку деструкції. На

5 добу отримано результат гістологічного висновку: метастази світлоклітинного раку. Встановлено діагноз: Рак нирки праворуч T2N1M2 OSS IV стадія, IV клінічна група. Стан після комплексного лікування у 2014, 2015 р. Патологічний перелом T12 хребця на фоні літичної деструкції зі стенозом хребтового каналу. Компресійно-ішемічна мієлопатія з глибоким парапарезом та порушенням функції тазових органів. Порушення функції хребта та акту ходи. Виражений больовий синдром. Прогнозована загальна кількість балів за оцінкою Tokunashi – 9 балів. Це більш ніж 6 місяців тривалості життя пацієнтів – можливе паліативне оперативне лікування. Пацієнт отримав консультацію лікаря-онколога, де було рекомендовано лікування у спеціалізованому онкологічному стаціонарі після відновлення опорної функції хребта та декомпресії спинномозкового каналу.

За алгоритмом вибору об'єму хірургічного втручання при пухлинах хребта послідовність дій наведена на рис. 9.13.

Рисунок 9.13 – Алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта.

Для перевірки вибору об'єму вибору хірургічного лікування ми розробили альтернативний алгоритм (рис. 9.14)

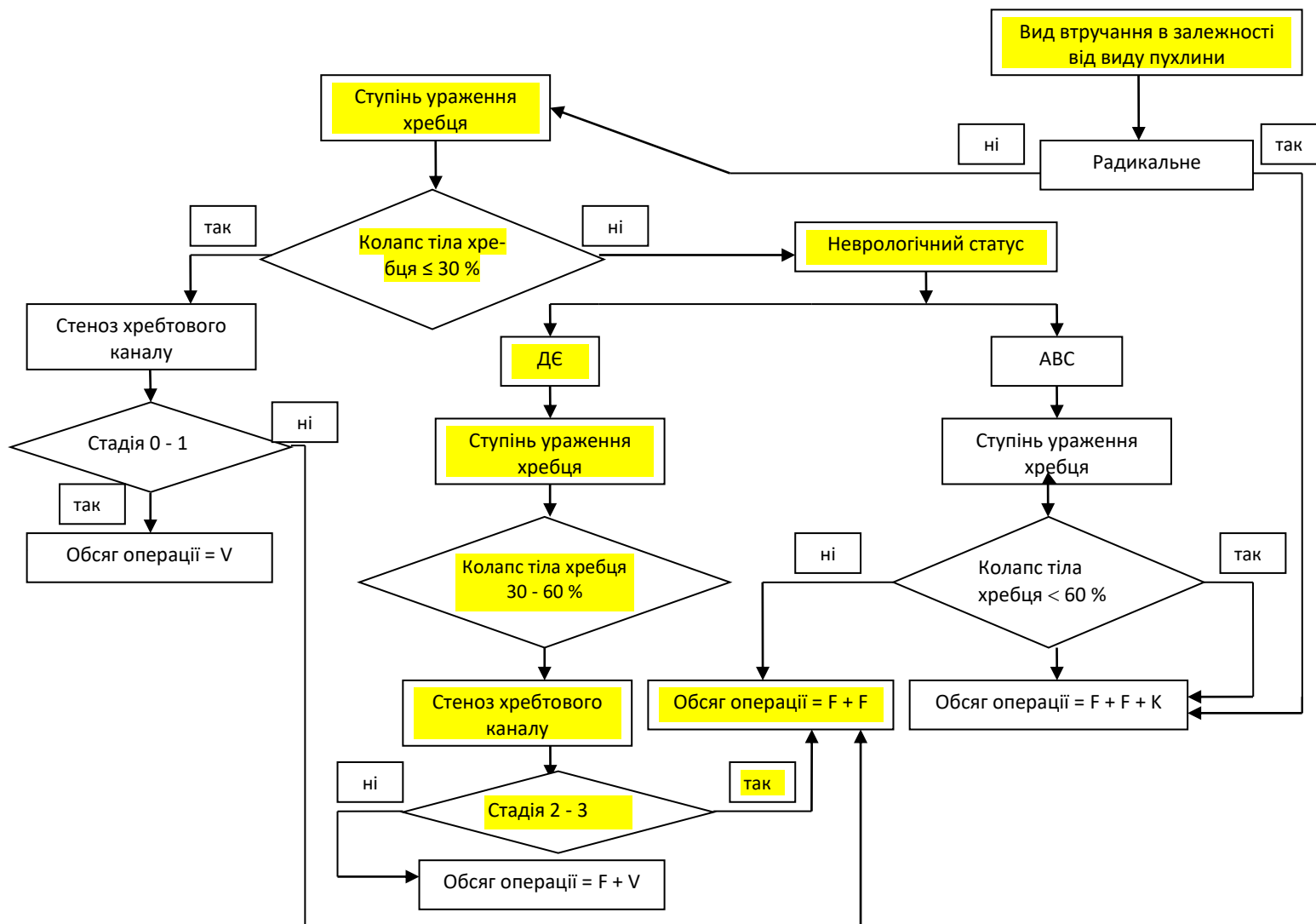
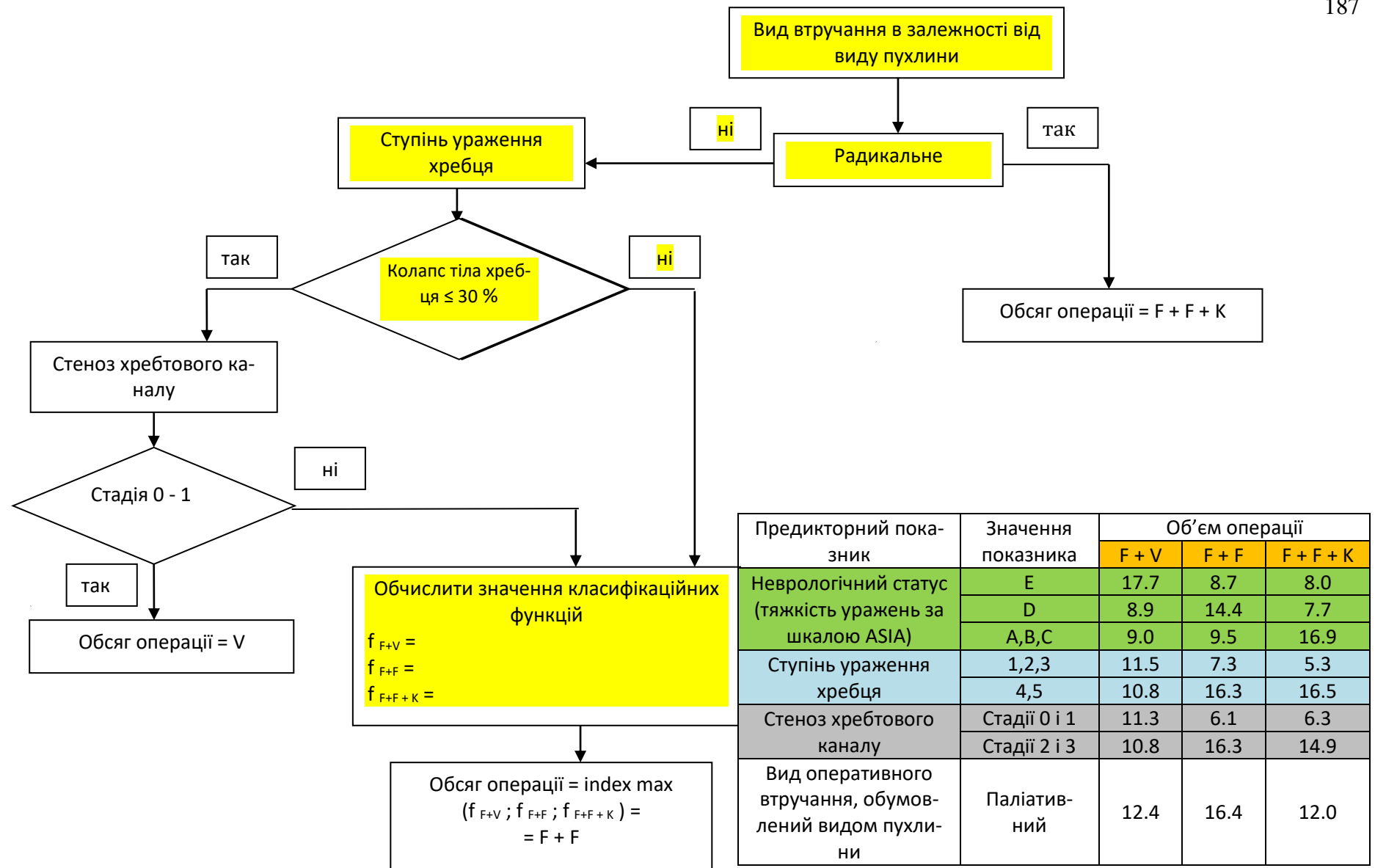


Рисунок 9.13 – Алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта.



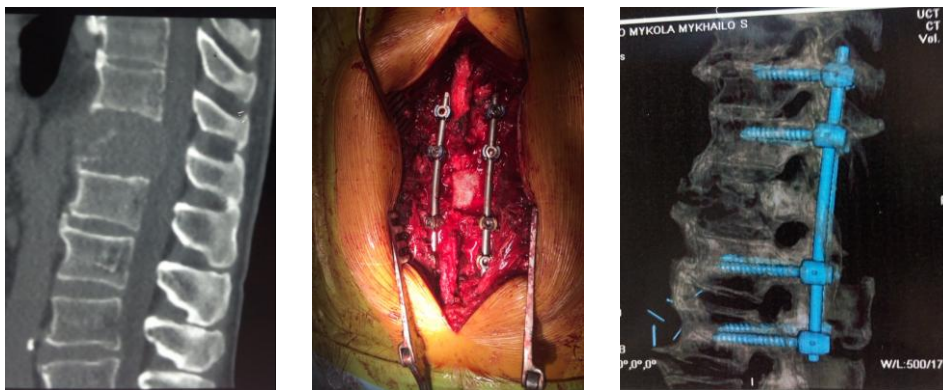
Предикторний показник	Значення показника	Об'єм операції		
		F + V	F + F	F + F + K
Неврологічний статус (тяжкість уражень за шкалою ASIA)	E	17.7	8.7	8.0
	D	8.9	14.4	7.7
	A,B,C	9.0	9.5	16.9
Ступінь ураження хребця	1,2,3	11.5	7.3	5.3
	4,5	10.8	16.3	16.5
Стеноз хребтового каналу	Стадії 0 і 1	11.3	6.1	6.3
	Стадії 2 і 3	10.8	16.3	14.9
Вид оперативного втручання, обумовлений видом пухлини	Паліативний	12.4	16.4	12.0

Рисунок 9.14 – Альтернативний алгоритм для перевірки об'єму вибору хірургічного лікування.

З даного алгоритму можна зробити висновок, що пацієнту для відновлення опорної функції хребта показано оперативне лікування в обсязі заднього спондилодезу T10-T11-L1-L2 (з використанням *восьмигвинтової фіксації на два хребці вище та на два нижче зони ушкодження*) та задньою декомпресією з ревізією хребтового каналу.

В ургентному порядку виконано хірургічне втручання: відкрита біопсія T12 хребця, задній спондилодез T11-T12-L1-L2 транспедикулярною системою, задня декомпресія у вигляді ламінектомії T12 хребця, з ревізією хребтового каналу. (рис. 9.15, а; б). Перебіг післяопераційного періоду – без особливостей. Біль у поперековому відділі хребта – за шкалою ВАШ 3 бали в горизонтальному положенні. На 7 добу регрес неврологічної симптоматики у вигляді посилення у нижніх кінцівках до 3 балів.

Результат лікування. Встановлено діагноз важливий для подальшого лікування та після хірургічного лікування пацієнта якість життя покращилась.



а)

б)

с)

Рисунок 9.15 – Пацієнт Д., 65 років, історія хвороби № 73244 а) – КТ-знімки до операції; б) – фото операції; с) – КТ-знімки після операції.

9.4. Методики хірургічного лікування пухлин хребта з викоростанням восьмигвинтової фіксації на два хребці вище та на два нижче зони ушкодження з використанням міжтілового імпланту.

Клінічний приклад.

Методики хірургічного лікування пухлин хребта з викоростанням восьмигвинтової фіксації на два хребці вище та на два нижче зони ушкодження з використанням міжтілового імпланту згідно зі запропонованим алгоритмом, найбільш раціональна при лікуванні деформація тіла хребця $\leq 60\%$, з ушкодженням задньої стінки та можливо руйнування дуги та суглобів хребця. Але у цих пацієнтів потрібно дуже важливо враховувати вид пухлини, неврологічний стан та стадію епідуральної компресії.

Пацієнт К., 54 роки, історія хвороби № 91146 був госпіталізований до клініки патології хребта зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта з іррадіацією у нижні кінцівки – за шкалою ВАШ 3 бали в горизонтальному положенні, у вертикальному положенні – до 9 балів. На момент госпіталізації мав діагноз: Са лівої нирки T2N0M0. Стан після нефректомії зліва та комплексного лікування (ПХТ, ПТ, хірургічне)(2006 р.). Патологічний перелом L3 хребця. Стеноз хребтового каналу на рівні L3 хребця. Синдром каудогенної переміжної кульгавості. Порушення функції хребта та акту ходи. Виражений больовий синдром. Протягом 1 місяця був під наглядом і лікувався у лікаря-невропатолога з негативною динамікою, з наростанням неврологічної симптоматики. Було проведено рентгенологічне обстеження де виявлено патологічний перелом L3 хребця. Пацієнт звернувся до клініки ПХС ім. проф. М.І. Ситенко, де відразу після госпіталізації пацієнта виконано рентгенологічне обстеження, КТ-онкоскрінінг, МРТ-дослідження. За даними томографії встановлено патологічні зміни, які супроводжуються кістковим набряком L3 хребця, а також деформацією L3 хребця до 70% з ушкодженням задньої стінки тіла хребця. Пацієнту проведено додаткове обстеження: лабораторні дослідження, проведено біопсію осередка деструкції. На 8 добу отримано ре-

зультат гістологічного висновку: метастази світлоклітинного раку. Встановлено діагноз: Са лівої нирки T2N0M1 OSS. Стан після нефректомії зліва та комбінованого лікування (2006 р.). Патологічний перелом L3 хребця. Стеноз хребтового каналу на рівні L3 хребця. Синдром каудогенної переміжної кульгавості. Порушення функції хребта та акту ходи. Виражений больовий синдром. Прогнозована загальна кількість балів за оцінкою Tokuhashi – 12 балів. Це більш ніж 12 місяців тривалості життя пацієнтів – можливе паліативне та радикальне лікування. Пацієнта було проконсультовано лікарем-онкологом та рекомендовано лікування у спеціалізованому онкологічному стаціонарі після відновлення опорної функції хребта та декомпресії хребтового каналу.

За алгоритмом вибору об'єму хірургічного втручання при пухлинах хребта послідовність дій наведено на рис. 9.16.

Рисунок 9.16 – Алгоритм вибору об'єму хірургічного лікування при пухлинах хребта.

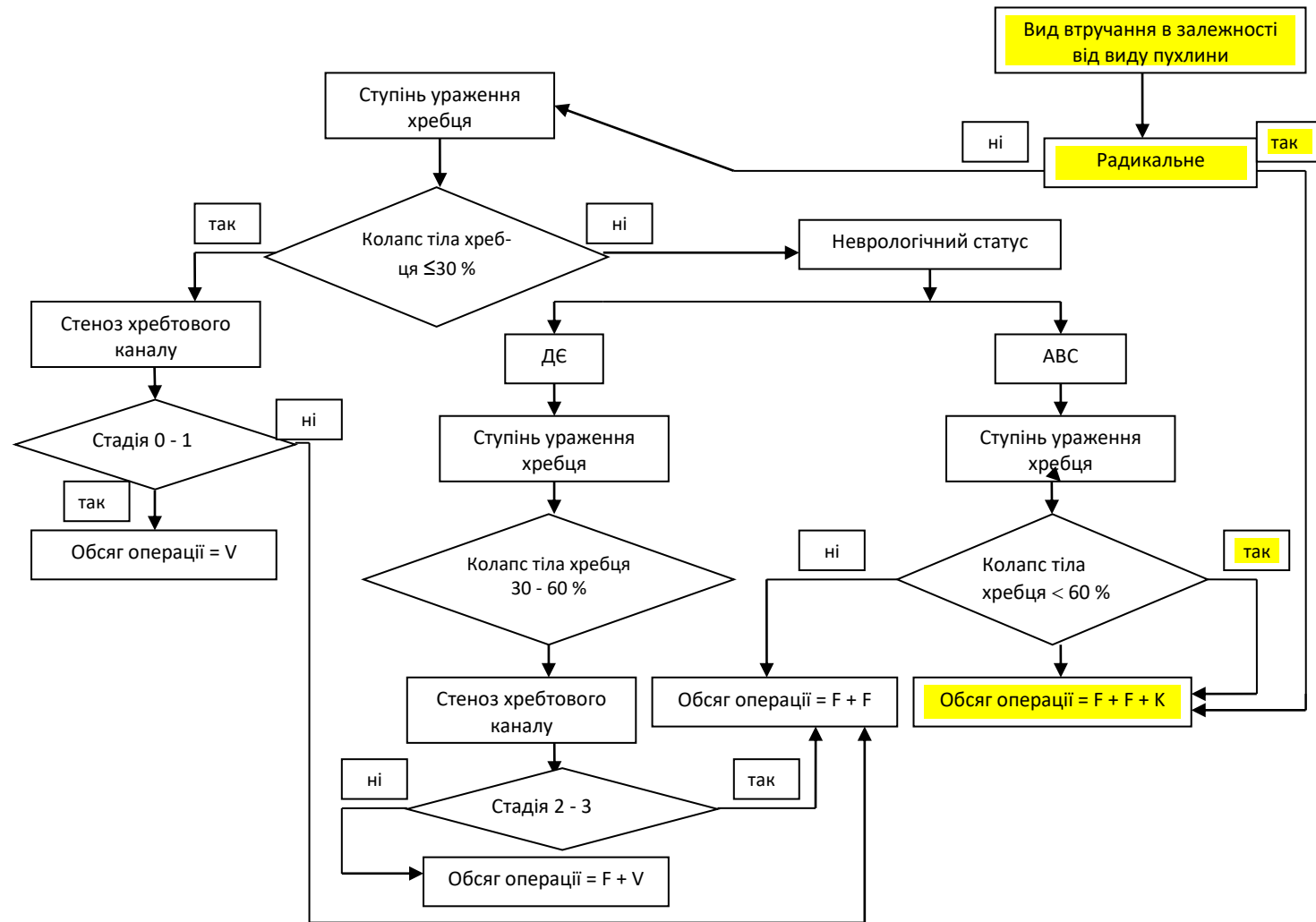


Рисунок 9.16 – Алгоритм вибору об’єму хірургічного лікування при пухлинах хребта.

З даного алгоритму можна зробити висновок, що пацієнту для відновлення опорної функції хребта показано оперативне лікування в обсязі: видалення пухлини, задній спондилодез L1-L2-L4-L5 (з використанням восьмигвинтової фіксації на два хребці вище та на два нижче зони ушкодження) та міжтіловий спондилодез L2-L4 і задньою декомпресією з ревізією хребтового каналу.

В плановому порядку виконано двоетапне хірургічне втручання. Перший етап: відкрита біопсія L3 хребця, задній спондилодез L1-L2-L4-L5 транспедикулярною системою, розширена лямінектомія L3 хребця.

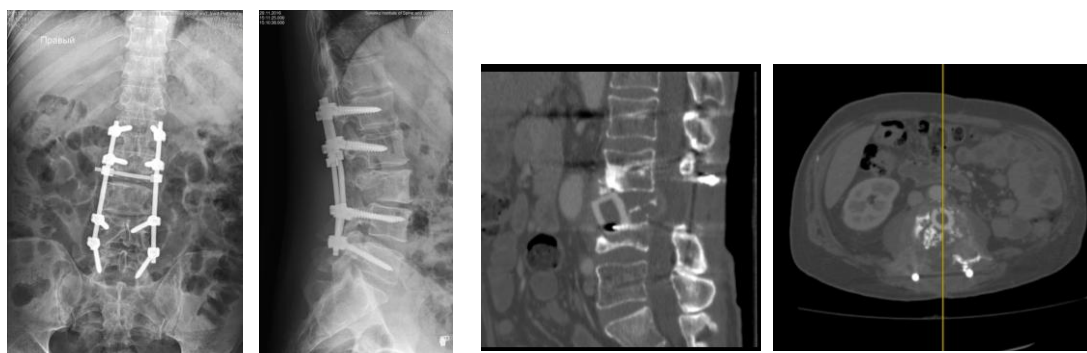
Другий етап: Передня корпоректомія L3 хребця. Видалення пухлинних мас та ревізія хребтового каналу. Міжтіловий спондилодез L2-L4 телескопічним кейджем (використано розроблений кейдж для ендопротезування тіла хребця з вуглець-вуглецевого композиту) (рис. 9.3, а; б; в) (патент № UA 142816). Перебіг післяопераційного періоду – без особливостей. Біль у поперековому відділі хребта – за шкалою ВАШ 2 бали в горизонтальному положенні, у вертикальному – 2 бали.

Результат лікування. Встановлено діагноз важливий для подальшого лікування. Після хірургічного лікування пацієнта якість життя покращилась.



а)

б)



в)

г)

Рисунок 9.17 – Пацієнт К., 54 роки, історія хвороби № 91146.

- а) – цифровий рентген до операції; б) – знімок під час операції;
 в) – цифровий рентген після операції; г) – КТ-скан 1 рік після операції.

Клінічна апробація алгоритму вибору об'єму хірургічного лікування у пацієнтів з пухлинами хребта має високі показники точності (89% і 92%) визначення необхідного типу операції.

ВИСНОВКИ

1. При аналізі результатів клініко–біохімічного на імунологічного обстеження хворих із мієломною хворобою та новоутвореннями поза хребтової локалізації із метастатичним ураженням хребта відзначено, що у хворих обох досліджуваних груп спостерігалось руйнування кісткової та хрящової тканин, про що свідчать підвищення концентрації іонізованого кальцію та загальних хондроїтинсульфатів в їх сироватці крові. У пацієнтів з метастатичними ураженнями кісткової тканини хребта при поза хребтовій локалізації первинних новоутворень була визначена більш виражена літична складова кісткового метаболізму кісткової тканини, про що свідчить більш суттєве підвищення активності кислої фосфатази та зменшення співвідношенням активності лужної та кислої фосфатаз.
2. Проведено аналіз визначення обсягу оперативного втручання при новоутвореннях хребта, при якому досліджувалися закономірності експертного вибору одного з чотирьох типів операцій: вертебропластики чи заднього спондилодезу різної складності (F+V – 1 хребець зверху, 1 знизу + вертебропластика; F+F – 2 хребця зверху, 2 знизу; F+F+K – 1-2 хребця зверху, 1-2 знизу + кейдж. Аналіз дозволив виділити статистично значущі критерії, що впливають на експертну оцінку, і кількісно оцінити їх вагомість при винесенні остаточного рішення про об'єм хірургічного втручання. Запропоновано дві альтернативних математичних моделі (два алгоритми), які формалізують експертне рішення про обсяг оперативного втручання і мають високі показники точності (89% і 92%) визначення необхідного типу операції в залежності від ступеня ураження хребця, стадії епідуральної компресії, виду пухлини і неврологічного статусу пацієнта.

3. Вуглецеві імплантати з покриттям та без покриття є біологічно сумісними з кістковою тканиною та кістковим мозком. Вони не порушують перебіг регенерації кістки, не викликають запальних процесів і продуктивних реакцій.
4. За результатами отриманих чисельних значень і полів розподілу компонент напружено-деформованого стану в елементах досліджуваних систем можна зробити висновок про використання запропонованого ендопротезу грудних та поперекових хребців, виготовленого з вуглець-вуглецевого композиту дозволяє досягти стабілізації відповідного сегменту хребта. Застосування запропонованого ендопротезу є ефективним для досягнення додаткової стабілізації в системі «тіло хребця – імплант».
5. Ендопротез з вуглець-вуглецевого матеріалу, заснований на механізмі гідравлічної distraкції з використанням кісткового цементу виявився найбільш витривалим, що перетворило його у монолітні надміцні вироби.
6. Розроблений ендопротез тіла хребця з вуглець-вуглецевим композитом та різноманітні способи стабілізації грудного та поперекового відділів хребта відновлюють опорну функцію хребта.
7. Клінічна апробація алгоритму вибору об'єму хірургічного лікування у пацієнтів з пухлинами хребта має високі показники точності (89% і 92%) визначення необхідного типу операції.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Ардашев И. П. Хирургия опухолей позвоночника / И. П. Ардашев / Вертебрология проблемы, поиски, решения: Матер, науч. – практ конф. – М., 1998. – С. 208 – 209.
2. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: Ньюдиамед–АО, 2001. – 296 с.
3. Белоцкий С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М.: Бином, 2008. – 240 с.
4. Бурдыгин В. Н. Первичные опухоли и опухолеподобные диспластические процессы позвоночника у взрослых; Дис. д-ра мед. наук. М., 1986. – 502 с.
5. Веретельник О.В. Обзор конструктивных схем и решений по моделированию ШОП и ортезов // Весник НТУ “ХПИ” Тем. вып.:”Машиноведение и САПР” – 2008. – № 42. – С. 3-8.
6. Гланц С. Медико–биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
7. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
8. Гржибовский А.М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – № 4. – С. 5—37.
9. Груздев А.В. Прогнозное моделирование в IBM SPSS Statistics и R. Метод деревьев решений / А.В. Груздев. – М.: ДМК, 2016. – 276 с. 8
10. Ермакова И.П. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое применение /И. П.Ермакова//Лаборатория. – 2001.– № 3. – С.3–5.
11. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року : офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. –

- Офіц. веб–сайт. – (Міжнародний документ Ради Європи). – Режим доступу до документа : http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
12. Жухоров Л. С. Интегральные показатели лейкограммы периферической крови в оценке неспецифической иммунологической реактивности у больных с ишемической болезнью сердца / Л. С. Жухоров, Ю. Л. Вороная // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 12. – С. 39 – 41. 111
 13. Зенкевич О. Метод конечных элементов в технике / Зенкевич О. – М.: Мир, 1975. – 541 с.
 14. И.В. Бойко, А.В. Сабсай, В.Б. Макаров, О.В. Раджабов. Математическое моделирование напряженно-деформированного состояния системы «кость-имплантат» при межвертельном переломе бедренной кости / Вісник СевНТУ: зб. наук. пр. Вип. 133/2012. Серія: Механіка, енергетика, екологія. — Севастополь, 2012. – с. 355-360.
 15. Кадагидзе З. Г. Цитокины / З. Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 24 – 35.
 16. Казмирчук В. Е. Клиническая иммунология и аллергология / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковальчук, Д. В. Мальцев. – К.: Феникс, 2009. – 524 с.
 17. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. – СПб.: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 307.
 18. Клінічна біохімія: навчальний посібник / О. П. Тимошенко, Л.М. Вороніна, В.М. Кравченко [та ін.]. – Харків: Золоті Сторінки, 2003. – 239 с.
 19. Корж М.О. Використання комп'ютерних технологій при розробці імплантату хребців для заднього спондилодезу у грудному відділі хребта / Корж М.О., Куценко В.О., Тимченко І.Б., Попов А.І., Гаращенко Я.М., Белий Є.Г. // Травма – 2019. – Т.20, № 3. – С. 23-31.
 20. Корж Н. А. Возможности и перспективы хирургического лечения, осложненных повреждений и опухолей позвоночника тотальной вертебрэктомией / Н. А. Корж, Г. Х. Грунтовский, А. И. Продан, В. А. Филиппенко //

- Вестник хирургии. – 1993. – № 2. – С. 51 – 56.
21. Кукин И.А., Кирпичев И.В., Маслов Л.Б., Вихрев С.В. Особенности прочностных характеристик губчатой кости при заболеваниях тазобедренного сустава // FUNDAMENTAL RESEARCH №7, 2013 – с. 328-333.
 22. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / За ред. В. В. Влізла. – Львів, СПОЛОМ, 2012. – 764С.
 23. Лазорт Г. Вазкулярнація і гемодинаміка спинного мозгу / Г. Лазорт, А. Гуазе, Р. Джинджиан. – М.: Медицина, 1977. – 256 с.
 24. Лебедев К.А. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология) / К.А.Лебедев, И.Д.Понякина // М.; ЛИБРОКОМ, 2008.– 256 с.
 25. Медицинская лабораторная диагностика [Текст]: программы и алгоритмы: рук. / под ред. А. И. Карпищенко. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 696 с.: ил.
 26. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у клінічній та експериментальній медицині / Д. В. Морозенко, Ф. С. Леонтьєва // Молодий вчений. – 2016. – № 2 (29). – С. 168 – 172.
 27. Методы и модели анализа данных: OLAP и Data Mining / [Барсегян А.А., Куприянов М.С., Степаненко В.В., Холод И.И.]. – СПб: БХВ-Петербург, 2004. – 336 с.
 28. Мигросев В. А, Диагностика и хирургическое лечение осложненных патологических переломов позвоночника: Дис. канд. мед, наук, Уфа. 2000. – 170 с.
 29. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико–лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб: ФормаТ, 2006. – 208 с.
 30. Нессонова М.Н. Математические модели и методы построения классификаторов в медицине / М.Н. Нессонова. – LAMBERT Academic Publishing, 2018. – 205 с.
 31. Никитин Г. Д. Костная и металлическая фиксация позвоночника при заболеваниях, травмах и их последствиях // Г. Д. Никитин. Г. П. Салдун,

- Н. В. Корнилов с соавт. – СПб.: ЗАО ИКФ Русская графика, 1998. – 448 с.
32. Никулин Б.А. Использование онкомаркеров в диагностике рака яичника / Б.А.Никулин. – Современные аспекты онкологии. – Ереван, 2006. – С. 150 – 151. 4
33. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 376 с.
34. Орлов А.И. Прикладная статистика / Орлов А.И. – М.: “Экзамен”, 2004. – 576 с.
35. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – М.: Медицина. – 1995. – 224 с. ил.
36. Пашков М. В. Значение биохимических показателей в комплексной диагностике и мониторинге метастазирования в кости при раке молочной железы. Автореф. дис....канд. мед. наук. – М.: 2006. – 19 с.
37. Пеньковой К. И. Опыт применения бокового метода вскрытия позвоночного канала в позднем периоде травмы позвоночника и спинного мозга / К. И. Пеньковой // Съезд невропатологов и психиатров Укр. ССР, 5-й: Материалы. – М., 1973. – С. 282 – 284.
38. Полетаев А. Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А. Б. Полетаев. – М.: ООО МИА, 2008. – 208 с.
39. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. – Офіц. веб-сайт. – Режим доступу до документа: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>.
40. Прогнозирование тромбозных осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде / А. Г. Юшков, В. М. Прохоренко, В. П. Ильин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 2 (60). – С. 45 – 46.
41. Продан А. И. Двухэтапная вертебрэктомия L-S при остеобластокластоме / А. И. Продан, В. А. Филиппенко, А. В. Детченко / Ортопедия, травматология и протезирование. – 1993. – № 4. – С. 5963 – 5970.

42. Радченко В. А. Аналіз функціонального стану хребта за умов хірургічного лікування вибухових переломів грудного та поперекового відділів / В. А. Радченко, К. А. Попсуйшапка, С. А. Тесленко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2020. – № 2. – С. 5–12.
43. Ревел П. А. Патология кости: Пер. с англ. / П. А. Ревел. – М.: Медицина, 1993. – 368 с.
44. Ригге Б. Л. Остеопороз. Пер. с англ. / Б. Л. Риггэ, Л. Д. Мелтон III. – СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2000. – 560с.
45. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника: руководство / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
46. Филиппенко В. А. Вертебрэктомия в лечении деструктивных заболеваний и осложненных повреждений позвоночника: / Дис. канд. мед. наук, Харьков. – 1996. – 170 с.
47. Фрейдлин И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции /И. С. Фрейдлин //Иммунология. – 2001. – №5. – С. 4–7.
48. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. – М.: Изд-во ЛКИ, 2008. – 320 с.
49. Чиж А.С. Нефрология и урология / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб. – Мн.: Книжный дом, 2004. – 464 с.
50. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев //Лабораторное дело. – 1981. – № 5. – С. 283 – 285.
51. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 3-е изд., доп. / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.
52. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С.7 – 14.
53. Alatalo S.L. Rapid screening method for osteoclast differentiation in vitro that measures tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity / Alatalo S. L., Hale-

- en J. M., Hentunen T. A., Monkkonen J. et al. // *Clinical Chemist. Acta* – 2000. – Vol. 46. – P. 1751 – 1754. 52
54. ANSYS Workbench - <http://www.ansys.com/>
55. Aoude A, Fortin M, Aldebeyan S, et al. The revised Tokuhashi score; analysis of parameters and assessment of its accuracy in determining survival in patients afflicted with spinal metastasis. *Eur Spine J*, 2018, 27: 835–840.
56. Arai Y. Osteocalcin: Is it a Useful Marker of Bone metastasis and response to Treatment in advanced Prostate Cancer / Arai Y., Takeuchi H., Oishi K. et al. // *J. Prostate Resear.* – 1997. – Vol. 20. – P. 169 – 177.
57. Bailar JC, III, Gornik HL. Cancer undefeated. *N Eng J Med.* 1997; 336:1569–1574. doi: 10.1056/NEJM199705293362206.
58. Barron K. D. Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord / K. D. Barron, A. Hiram, S. Araki, R. D. Terry // *Neurology.* – 1959. – № 9. – P. 91 – 106.
59. Bartels RHMA, Feuth T, Maazen R, et al. Development of a model with which to predict the life expectancy of patients with spinal epidural metastasis. *Cancer.* 2007; 110 :2042–2049. doi: 10.1002/cncr.23002.
60. Batson O. V. (1942), The Role of the Vertebral Veins in Metestatic Processes // *Ann. Intern. Med.* – P. 16 – 38.
61. Berruti A. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastasis/ Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G. // *Clinical Chemist. Acta* – 1999. – Vol. 45. – P. 1240 – 1247.
62. Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine* 2010; 13(3): 324-328. 43
63. Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumors of the spine: terminology and surgical staging. *Spine.* 1997; 22 :1036–1044. doi: 10.1097/00007632-199705010-00020.
64. Bramer J. A. M. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localized osteosarcoma/ Bramer J. A. M.,

- Grimer R. G. et al. // *Eur. J. Cancer* – 2005. – Vol. 41. – P. 2846 – 2852. 59
65. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996; 37 :53–72. doi: 10.1016/0168-8510(96)00822-6.
66. Brown J. E. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications of prostate cancer, lung cancer and other solid tumors / Brown J. E., Coleman R. E. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005.– Vol. 97, № 1. – P. 59 – 69.
67. Brown J. E. Serum bone Gla–protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis / Brown J. E., Delmas P. D., Malaval L. et al. // *Lancet*. – 1984. – Vol. 1. – P. 1091 – 1093.
68. Burkhard W., Wippermann Hydroxy lapatit–keramik als Knochenersatzstoff / W. Burkhard. – Berlin Heidelberg: Springer–Verlag. – 1996. – 108 p. 87
69. Cari M. Parametric finite element analysis of vertebral bodies affected by tumors / M. W. Cari, S. Hu, J. Serena, J. C. Lotz // *J. Biomech.* – 2001. – Vol. 34, № 10. – P. 1317 – 1324.
70. Congalton R.G. A Review of Assessing the Accuracy of Classifications of Remotely Sensed Data. *Remote Sens. Environ.*, 1991, No. 37, pp. 35–46. 9
71. Conti A, Acker G, Kluge A, et al. Decision Making in Patients With Metastatic Spine. The Role of Minimally Invasive Treatment Modalities. *Front Oncol*. 2019;9:915. Published 2019 Sep 19. doi:10.3389/fonc.2019.00915.
72. Cooper PR, Errico TJ, Martin R, et al. A systematic approach to spinal reconstruction after anterior decompression for neoplastic disease of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurgery*. 1993; 32 :1–8. doi: 10.1097/00006123-199301000-00001.
73. Curtin M, Piggott RP, Murphy EP, et al. Spinal metastatic disease: a review of the role of the multidisciplinary team. *Orthop Surg*, 2017, 9: 145–151.
74. *Data Science Textbook*. TIBCO Software Inc., 2020. [Electronic resource] – Access mode: <https://docs.tibco.com/data-science/textbook>
75. David Choi, A. Crockard, C. Bunger, J. Harms, N. Kawahara, C. Mazel, R. Melcher and K. Tomita Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour

- Study Group / *Eur Spine J* . 2010 Feb; 19(2): 215–222. Published online 2009 Dec 29. doi: 10.1007/s00586-009-1252-x, PMID: PMC2899817, PMID: 20039084].
76. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries / F. Denis // *Spine*. – 1983. – Vol. 8, №8. – P. 817.
77. *Encyclopedia of Machine Learning* / Claude Sammut, Geoffrey I, Webb (eds.) / Springer, Boston, MA, 2011.
78. Enkaoua EA, Doursounian L, Chatellier G, et al. Vertebral metastases: a critical appreciation of the preoperative prognostic Tokuhashi score in a series of 71 cases. *Spine*. 1997; 22 :2293–2298. doi: 10.1097/00007632-199710010-00020.
79. Enneking WF, Spainer SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcomas. *Clin Orthop*. 1980; 153 :106–120.
80. Falicov A, Fisher CG, Sparkes J, et al. Impact of surgical intervention on quality of life in patients with spinal metastases. *Spine*. 2006; 31 :2849–2856. doi: 10.1097/01.brs.0000245838.37817.40.
81. Findlay GF. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47 :761–768. doi: 10.1136/jnnp.47.8.761.
82. Fisher CG, Dipaola CP, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 2010; 35(22): E1221-E1229.
83. Frederick A. S. Intradural tumors / A. S. Frederick / *The Adult Spine: principles and practice*. New York, 1991, – P. 1515 – 1528.
84. Fujita T. Local spread of metastatic vertebral tumors / T. Fujita, Y. Ueda, N. Kawahara et al. // *Spine*. – 1997. – Vol. 22, № 16. – P. 1905 – 1912.
85. Galasko C. S. B., *The anatomy and pathways of skeletal metastases* / C. S. B. Galasko / *Bone metastasis*, Boston, 1981. – P. 49 – 63.
86. Galtbert P. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by

- percutaneous acrylic vertebroplasty / P. Galibert, H. Deramond, P. Rosat et al, *It Neurochirurgie*, 1987. – № 33. – P. 166 – 174.
87. Garnero P. Investigation of one: biochemical markers/ Garnero P., Delmas P.D. // *Rheumatology* 4th ed. London: Harcourt Health Science LTD. – 2008. – Vol. 2. – P. 1943 – 1953.
88. Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine*. 2001; 26 :818–824. doi: 10.1097/00007632-200104010-00025.
89. Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature / Leggon R.E., Zlotecki R., Reith J., et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2004. – Vol. 423, - P. 196 – 207.
90. Gokaslan ZL, York JE, Walsh GL, et al. Transthoracic vertebrectomy for metastatic spinal tumours. *J Neurosurg*. 1998; 89 :599–609. doi: 10.3171/jns.1998.89.4.0599.
91. Greaves M. Prostaglandins as mediators of bone resorption in renal and breast tumors / M. Greaves, K. J. Ibbotson, D. Atkins, T.J. Martin // *Clin. Sti*. 1980. – Vol. 58, № 3. – P. 201 – 209.
92. Greenacre M. *Correspondence Analysis in Practice, 2nd edition*. London: Chapman & Hall/CRC, 2007. 274 p.
93. H. Uei, Y. Tokuhashi, and M. Maseda, “Analysis of the Relationship Between the Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Scale and Paralysis Caused by Metastatic Spine Tumors,” *Te Spine Journal*, vol. 43, no. 8, pp. E448–E455, 2018.
94. H. Uei, Y. Tokuhashi, and M. Maseda, “Treatment Outcome of Metastatic Spine Tumor in Lung Cancer Patients,” *Te Spine Journal*, vol. 42, no. 24, pp. E1446–E1451, 2017.
95. Haleen J. M. Serum tartrate-resistant acid phosphatase is a specific and sensitive marker of bone resorption / Haleen J. M., Alatalo S. I., Janckila A. J., Woitge H. W., Seibel M. J. // *Clinical Chemist.*–2001.– Vol. 47. – P. 597 – 600.

96. Hall A. J. Results of laminectomy for compression of the cord or cauda equina by extradural malignant tumor / A. J. Hall, N. N. Mackey // *J. Bone Joint Surg.* – 1973. – Vol. 55–B, № 3. – P. 497.
97. Haller J. Detection of thoracolumbar vertebral body destruction with lateral spine radiography. Part II, Clinical investigation with computed tomography / J. Haller, M. P. Andre, D. Resnick et al. // *M. Invest. Radiol.* – 1990. – Vol. 25. – P. 523 – 532.
98. Harrington K. D. The use of methylmethacrylate for vertebral body replacement and anterior stabilization of pathological fracture–dislocations of the due to metastatic disease t K. D. Harrington // *J. Bone Joint Surg.* – 1981. – Vol. 63–A. – P. 36 – 46.
99. Harrington KD. Metastatic disease of the spine. *J Bone Joint Surg.* 1986; 68A :1110–1115.
100. Hirabayashi H, Ebara S, Kinoshita T, et al. Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases. *Cancer.* 2003; 97 :476–484. doi: 10.1002/cncr.11039.
101. Holdsworth F. Fractures, dislocations, and fractured islocations of the spine / F. Holdsworth // *J. Bone Joint Surg.* – 1970. – Vol. 52–A, № 8. – P. 1534 – 1551.
102. Hooper N. M. Glycosyl–phosphatidilinositol anchored membrane enzymes / Hooper N. M. // *Clinical Chemist. Acta.* – 1997. – Vol. 266. – P. 3 – 12.
103. Hosono N, Ueda T, Tamura D, et al. Prognostic relevance of clinical symptoms in patients with spinal metastases. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 436 :196–201. doi: 10.1097/01.blo.0000160003.70673.2a.
104. Howell EP, Williamson T, Karikari I, et al. Total en bloc resection of primary and metastatic spine tumors. *Ann Transl Med.* 2019;7(10):226. doi:10.21037/atm.2019.01.25.
105. Ibrahim AG, Crockard HA, Antonetti P, et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? *An*

- international multi-centre prospective observational study of 223 patients. *J Neurosurg Spine*. 2005; 8 :271–278. doi: 10.3171/SPI/2008/8/3/271.
106. Igarashi T, Murakami H, Demura S, et al. Risk factors for local recurrence after total en bloc spondylectomy for metastatic spinal tumors: A retrospective study. *J Orthop Sci* 2018;23:459-63.
107. Jacobs S.C. Spread of prostatic cancer to bone / S. C. Jacobs // *Urology*. – 1983. – Vol. 21, JM. – P. 337 – 346.
108. Janckila A.J. Stable expression of human tartrate-resistant acid phosphatase isoforms by CHO cells / Janckila A .J., Parthasarapy R. N., Parthasarapy L. K., Seelan R. S. et al. // *Clinical Chemist. Acta*. – 2002. – Vol. 326. – P. 113 – 122.
109. Jang J. S. Pulmonary embolism of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty: a report of three cases / J.S. Jang, S.–H. Lee, S. K. Jung // *Spine*. – 2002. – Vol. 27, № 19. – P. 416 – 424.
110. Kaija H. Phosphatase and oxygene radical-generating activities of mammalian purple acid phosphatase are functionally independent / Kaija H., Alatalo S. L., Haleen J. M., Linqist Y. et al. // *Biochem.& Byophys. Resourse Comm*. – 2002. – Vol .292, № 1. – P. 128 – 132. doi: 10.1006/bbrc.2002.6615.
111. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press 1949.
112. Kato A. Circulatory disturbance of the spinal cord with epidural neoplasm in rats / A. Kato, Y. Ushio, T. Hayakawa et al. // *J. Neurosurgery*. – 1985. – Vol. 63, №2. – P. 260 – 271.
113. Keaveny T. A 20-year perspective on the mechanical properties of trabecular bone / T. Keaveny, W, Hayes // *J. Biomech. Engineer*. – 1993. – Vol. 15. – P. 534 – 542.
114. Kleinrath T. Interleukin-4 promoter polymorphisms: a genetic prognostic factor for survival in metastatic renal cell carcinoma / Kleinrath T. // *J. Clin. Oncol*. – 2002. – Vol. 25. – P. 845 – 851.
115. Kostuik J. P. Anterior spinal cord decompression for lesions of the thoracic

- and lumbar spine, techniques, new methods of internal fixation, results / J. P. Kostuik of Spine. – 1983. – Vol. 8. – P. 512 – 531.
116. Krulik M. Metastatic cancer of unknown primary site / M. Krulik // *Prsse. Med.* – 1996. – Vol. 25, № 35. – P.1754 – 1762.
117. Lamertz R. Oncologic antigens and them prognostic role in progress of gastro–intestinal carcinomas / Lamertz R. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 11. –P. 28.
118. Lee C. S. Metastatic spinal tumor. / C. S. Lee, C. H. Jung // *Asian Spine J.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 71 – 87. doi: 10.4184/asj.2012.6.1.71.
119. Linden YM, Dijkstra SPDS, Vonk EJA, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column. *Cancer.* 2005; 103 :320–328. doi: 10.1002/cncr.20756.
120. Lun DX, Xu LN, Wang F, et al. Prognostic Differences in Patients with Solitary and Multiple Spinal Metastases. *Orthop Surg.* 2019;11(3):443-450. doi:10.1111/os.12470.
121. Maseda M, Uei H, Nakahashi M, Sawada H, Tokuhashi Y. Neurological outcome of treatment for patients with impending paralysis due to epidural spinal cord compression by metastatic spinal tumor. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):291. Published 2019 Sep 3. doi:10.1186/s13018-019-1348-x.
122. Mazel C, Balabaud L, Bennis S, et al. Cervical and thoracic spine tumor management: surgical indications, techniques, and outcomes. *Orthop Clin N Am.* 2009; 40 :75–92. doi: 10.1016/j.ocl.2008.09.008.
123. McLain RF, Weinstein JN. Tumors of the spine. *Semin Spine Surg.* 1990; 2 :157–180.
124. McNeil B. J. Rationale for the use of bone scans in selected metastatic and primary bone tumors / B. J. McNeil // *Semin. Nucl. Med.* – 1978. – № 8. – P. 336 – 345.
125. Milch R. A. Response of bone to tumor invasion / R. A. Milch. G. Changus // *Cancer.* – 1956. – № 9. – P. 340 – 351.
126. Minkin C. Bone acid phosphatase: tartrate–resistant acid phosphatase as a

- marker of osteoclast function / Minkin C. // *Calcificat. Tiss. Int.* – 1985. – Vol. 34. – P. 285 – 290.
127. Muir C. Cancer of unknown primary site / C. Muir // *Cancer.* – 1995. – Vol. 75, № 1 (Suppl.). – P. 353 – 359.
128. Murphy W. A. Percutaneous skeletal biopsy 1981: a procedure for radiologist – results, review and recommendations / W. A. Murphy, J. M. Destouet, L. A. Gilula // *Radiology.* – 1981. – Vol. 139, № 3. – P. 545 – 562.
129. N. A. Quraishi, G. Arealis, K. M. I. Salem, S. Purushothamdas, K. L. Edwards, and B. M. Boszczyk, “Te surgical management of metastatic spinal tumors based on an Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) scale,” *Te Spine Journal*, vol. 15, no. 8, pp. 1738–1743, 2015.
130. National Collaborating Centre for Cancer (2008) Metastatic spinal cord compression. Diagnosis and management of adults at risk of and with metastatic spinal cord compression. NICE Guidelines CG75, TJ International Ltd, Cardiff, UK.
131. North RB, LaRocca VR, Schwartz J, et al. Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during 10-year experience. *J Neurosurg Spine.* 2005; 2 :564–573. doi: 10.3171/spi.2005.2.5.0564.
132. Onuigbo W. I. Organ selectivity in human cancer metastasis // *A review U Oncology.* – 1974. – Vol. 30, № 4. – P. 294 – 306.
133. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 366 :643–648. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66954-1.
134. Paton GR, Frangou E, Fournay DR: Contempopapy treatment strategy for spinal metestasis: the “LMNOP” system. *Can J Neurol Sci* 38:396-403, 2011.
135. Percutaneous vertebroplasty and interventional tumor removal for malignant vertebral compression fractures and/or spinal metastatic tumor with epidural involvement: a prospective pilot study // Y.–F. Gu, Q.–H. Tian, Y.–D. Li, C.–G. Wu, Y. Su, H.–M. Song, C.–J. He, D. Chen // *J. Pain Res.* – 2017. – Vol. 10.

- P. 211 – 218. Published online 2017 Jan 20. doi: [10.2147/JPR.S122211].
PMCID: PMC5271398. PMID: 28176970.
136. Perrin R. G. Anterior versus posterior decompression for symptomatic spinal metastasis / R. G. Perrin, R. J. McBroom // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1987. – Vol. 14. – P. 75 – 80.
137. Ross Sh. M. *Introductory Statistics, 3rd edition* / Sheldon M. Ross/ Elsevier Academic Press, 2010. 841 p.
138. Seibel M. J. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease / M. J. Seibel // *Nature clinical Practice Oncology.* – 2005. – Vol. 10, №2. – P. 504 – 516.
139. Seibel M. J. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease / Seibel M. J., Woitge H. W., Pecherstorfer M., Karmatschek M. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 81. – P. 3289 – 3294.
140. Silva M. Computed tomography–based finite element analysis predicts failure loads and fracture patterns for vertebral sections / M. Silva, T. Keaveny, W. Hayes // *J. Orthopedic Research.* – 1998. – Vol. 3, № 16. – P. 300 – 308.
141. Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CF, et al. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. *Cancer.* 1995; 76 :1453–1459. doi: 10.1002/1097-0142(19951015)76:8<1453::AID-CNCR2820760824>3.0.CO;2-T.
142. Spiegel DA, Sampson JH, Richardson WJ, et al. Metastatic melanoma to the spine. Demographics, risk factors, and prognosis in 114 patients. *Spine.* 1995; 20 :2141–2146. doi: 10.1097/00007632-199510000-00013.
143. Stability of spinal bone metastases in breast cancer after radiotherapy: a retrospective analysis of 157 cases. Schlamp I, Rieken S., Habermehl D., Bruckner T., Förster R., Debus J., Rief H. *Strahlenther // Onkol.* – 2014. – Vol. 190, № 9. – P. 792 –797. doi: 10.1007/s00066–014–0651–z. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24687563.

144. Steinmetz MP, Mekhail A, Benzel EC. Management of metastatic tumors of the spine: strategies and operative indications. *Neurosurg Focus*. 2001; 11 (6):e2. doi: 10.3171/foc.2001.11.6.3.
145. Stokkel M. P. A reassessment of bone scintigraphy and commonly tested pretreatment biochemical parameters in newly diagnosed osteosarcoma / Stokkel M. P., Linthorst M. F., Borm J. J. et al. // *J. Cancer Research Clin. Oncology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 393 – 399.
146. Stoll B. A. Natural history, prognosis and staging of bone metastases / B.A. Stoll, S. Parbhoo // *Bone metastases: monitoring and treatment*. – New York: Raven Press, 1983. – 452 p.
147. Stradiotti P. Metal-related artifacts in instrumented spine. Techniques for reducing artifacts in CT and MR: State of the art / P. Stradiotti, A. Curti, G. Castellazzi, A. Zerbi // *Eur Spine J*. -18 suppl 1:102-8.2009.
148. Sundaresan N. Treatment of spinal metastases from kidney cancer by presurgical embolization and resection / N. Sundaresan, L. S. Choi, J. E. Hughes et al. // *J. Neurosurg*. – 1990. – Vol. 73. – P. 548 – 554.
149. Sundaresan N, DiGiacinto GV, Hughes JE, et al. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery*. 1991; 29 :645–650. doi: 10.1097/00006123-199111000-00001.
150. Sundaresan N. Metastatic tumors of the spine / N. Sundaresan, G. Krol, G. V. DiGiacinto et al. *H Tumors of the Spine: Diagnosis and Clinical Management*. Philadelphia: WB Saunders, 1990. – 762 p.
151. T. Hikata, N. Isogai, and Y. Shiono, “A Retrospective Cohort Study Comparing the Safety and Efficacy of Minimally Invasive Versus Open Surgical Techniques in the Treatment of Spinal Metastases,” *Clinical Spine Surgery*, vol. 30, pp. E1082–e1087, 2017.
152. Tatsui H, Onomura T, Morishita S, et al. Survival rates of patients with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radioactive accumulation. *Spine*. 1996; 21 :2143–2148. doi: 10.1097/00007632-199609150-00017.

153. Taylor A. K. Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a midmolecule osteocalcin radioimmunoassay / Taylor A. K., Linkhart S., Mohan S. // *J. Clin. Endocrinology* – 1990. – Vol. 70. – P. 467 – 462.
154. The pattern of vertebral involvement in metastatic vertebral breast cancer. Asdourian P. L., Weidenbaum M., DeWald R. L., Hammerberg K. W., Ramsey R. G. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1990. – Vol. 250. – P. 164 – 170.
155. Thomas G. Tape. *Interpreting Diagnostic Tests* / Tape Th. G. – [Electronic resource] – Access mode: <http://gim.unmc.edu/dxtests>
156. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 2005; 30 :2186–2191. doi: 10.1097/01.brs.0000180401.06919.a5.
157. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, et al. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 1990; 15 :1110–1113. doi: 10.1097/00007632-199011010-00005.
158. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*. 2001; 26 :298–306. doi: 10.1097/00007632-200102010-00016.
159. Uei H, Tokuhashi Y, Maseda M, et al. Clinical Results of Minimally Invasive Spine Stabilization for the Management of Metastatic Spinal Tumors Based on the Epidural Spinal Cord Compression Scale. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1258706. Published 2018 Nov 8. doi:10.1155/2018/1258706.
160. Uei H, Tokuhashi Y, Maseda M. Analysis of the Relationship Between the Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Scale and Paralysis Caused by Metastatic Spine Tumors. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(8):E448-E455. doi:10.1097/BRS.0000000000002378.
161. Väänänen H. K. The cell biology of osteoclast function/ H. Väänänen, Zhao H., Mulari M. A., Haleen J. M. // *J. Cell Science.* – 2000. – Vol. 113. – P. 377 – 381.

162. Wai EK, Finkelstein JA, Tangente RP, et al. Quality of life in surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine*. 2003; 28 :508–512. doi: 10.1097/00007632-200303010-00018.
163. Weber D. A. Kinetics of radionuclides for bone studies / D. A. Weber, E. J. Greenberg, A. Dimich, et al. // *J. Nucl. Med.* – 1968. – Vol. 10. – P. 8 – 17.
164. Weigel B, Maghsudi M, Neumann C, et al. Surgical management of symptomatic spinal metastases. Post-operative outcome and quality of life. *Spine*. 1999; 24 :2240–2246. doi: 10.1097/00007632-199911010-00012. 11
165. Weinstein J. N. Differential diagnosis and surgical treatment of primary benign and malignant neoplasms / J. N. Weinstein, J. W. Frymoyer // *The adult spine: principles and practice*. New York: Raven press. Ltd., 1991. – 1738 p.
166. Weinstein J. N. Surgical approach to spine tumors / J. N. Weinstein // *Orthopedics*. – 1989. – № 12. – P. 897 – 905.
167. Wise JJ, Fischgrund JS, Herkowitz HN, et al. Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine*. 1999; 24 :1943–1951. doi: 10.1097/00007632-199909150-00014.
168. Wong D. A. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors / D. A. Wong, V. L., Fomasier, I. MacNab // *Spine*. – 1990. – Vol. 15. – P. 1 – 4.
169. Yeom J.S. Leakage of cement in percutaneous transpedicular vertebroplasty for painful osteoporotic compression fractures / J. S. Yeom, W. J. Kim, W. S. Choy, et al. // *J. Bone Joint Surg.* – 2003. – Vol. 85–B, № 1. – P. 83 – 89.
170. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg*. 1980; 53 :741–748. doi: 10.3171/jns.1980.53.6.0741.
171. Zeng JC, Song YM, Liu H, et al. The predictive value of the Tokuhashi revised scoring system for the survival time of patients with spinal metastases (Chinese) *Sichan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 38:488–491.

172. Zienkiewicz O.C. The Finite Element Method. Vol. 1: Basic Formulation and Linear Problems / Zienkiewicz O.C., Taylor R.L. Mc Graw-Hill, London, 1989. No. of pages: 648.
173. Zimmer W. D. Bone tumors. Magnetic resonance imaging versus computed tomography / W. D. Zimmer, T. H. Berquist, R. A. McLeord et al. // Radiology. – 1985. – № 155. – P. 709 – 718.
174. Zou XN, Grejs A, Li HS, et al. Estimation of life expectancy for selecting surgical procedure and predicting prognosis of extradural spinal metastases. Ai Zheng. 2006; 25 :1406–1410.