

В Е С Т Н И К
ТРАВМАТОЛОГИИ
И ОРТОПЕДИИ
ИМЕНИ Н.Н. ПРИОРОВА
2024 том 31 №2

N.N. Priorov Journal
of Traumatology
and Orthopedics
2024 Volume 31 Issue 2

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России

Журнал зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор),
свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77 – 76249 от 19 июля 2019 г.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191181, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулочек, д. 3, литера А,
помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Реклама

Тел.: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Заведующая редакцией
Трухина Диана Аршалуйсовна
E-mail: vto@eco-vector.com
Тел.: +7 (967) 153-70-05

Адрес редакции

127299, г. Москва, ул. Приорова, д. 10

ПОДПИСКА

На сайте журнала:
www.journals.eco-vector.com/0869-8678/

ИНДЕКСАЦИЯ

• РИНЦ (ядро) • SCOPUS • BAK K1 • RSCI
• Dimensions • Crossref • Google Scholar
• Белый список

Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор».
Корректор: С.И. Яли
Верстка: Ф.А. Игнащенко
Обложка: Ф.А. Игнащенко

Сдано в набор 17.06.2024.
Подписано в печать 27.06.2024.
Выход в свет 05.07.2024. Формат 60 × 881/8.
Печать офсетная. Печ. л. 17. Усл. печ. л. 15,8.
Уч.-изд. л. 9,3. Тираж 500 экз. Заказ № 4-5667-Х

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 69.
Цена свободная.

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2024

ISSN 0869-8678 (Print)
ISSN 2658-6738 (Online)

Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова

Том 31 | Выпуск 2 | 2024

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Официальный печатный орган Общероссийской
Общественной Организации «Ассоциация
травматологов-ортопедов России» (АТОР)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Назаренко Антон Герасимович — профессор РАН, д-р мед. наук, директор
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии
и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0003-1314-2887

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Ветрилэ Марчел Степанович — канд. мед. наук, ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0001-6689-5220

Цыкунов Михаил Борисович — д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-0994-8602

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Крупаткин Александр Ильич — д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0001-5582-5200

ПРЕДЫДУЩИЕ ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Главный редактор (1994–1998)

член-корр. РАН

Юлий Георгиевич Шапошников

Главный редактор (1999–2023)

академик РАН

Сергей Павлович Миронов



Редакция не несёт ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения ав-
торов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, ав-
торы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором
публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/0869-8678/>.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

FOUNDER

N.N. Priorov National Medical Research
Center of Traumatology and Orthopedics

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky
pereulok, 191181, Saint Petersburg,
Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

Adv. department

Phone: +7 (968) 545 78 20

E-mail: adv2@eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

Diana A. Trukhina

E-mail: vto@eco-vector.com

Phone: +7 (967) 153-70-05

Address: 10, Priorova str., 127299, Moscow,
Russian Federation

SUBSCRIPTION

Online via journal's webpage:

www.journals.eco-vector.com/0869-8678/

INDEXATION

- SCOPUS • RSCI • Dimensions • Crossref
- Google Scholar • White list • eLibrary

TYPESET

complete in Eco-Vector

Proofreader: *S.I. Yali*

Layout editor: *Ph. Ignashchenko*

Cover: *Ph. Ignashchenko*

ISSN 0869-8678 (Print)

ISSN 2658-6738 (Online)

N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics

Volume 31 | Issue 2 | 2024

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



The official publication of the Association
of Traumatologists and Orthopedists of Russia
(ATOR)

EDITOR-IN-CHIEF

Anton G. Nazarenko — professor of the Russian Academy of Sciences, MD,
Professor, Head of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology
and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0003-1314-2887

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Marchel S. Vetrile — MD, N.N. Priorov National Medical Research Center
of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0001-6689-5220

Mikhail B. Tsykunov — MD, Professor the Department
"Medical Rehabilitation" at N.N. Priorov National Medical Research Center
of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-0994-8602

EXECUTIVE SECRETARY

Aleksandr I. Krupatkin — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research
Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0001-5582-5200

EDITORS-IN-CHIEF EMERITUS

Editor-in-Chief (1994–1998)

Yuliy G. Shaposhnikov, MD, Dr. Sci.
(Medicine), Professor

Editor-in-Chief (1999–2023)

Sergei P. Mironov, MD, Dr. Sci.
(Medicine), Professor

Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова

Том 31 | Выпуск 2 | 2024

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиев М.Б.Д. — акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0003-2706-4138

Базиндурашвили А.Г. — акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии
им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD: 0000-0001-8123-6944

Бодрова Р.А. — д-р мед. наук, доцент
КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Казань, Россия
ORCID iD: 0000-0003-3540-0162

Буйлова Т.В. — д-р мед. наук
Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Россия
ORCID iD: 0000-0003-0282-7207

Виссарионов С.В. — чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии
им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD: 0000-0003-4235-5048

Голубев И.О. — д-р мед. наук, проф.
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0003-4235-5048

Губин А.В. — д-р мед. наук
Клиника высоких медицинских технологий
им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного
университета, Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD: 0000-0003-3234-8936

Гуща А.О. — д-р мед. наук
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0003-3451-5750

Дубров В.З. — д-р мед. наук, проф.
ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0001-5407-0432

Еськин Н.А. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0003-4738-7348

Загородний Н.В. — чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-6736-9772

Иванов П.А. — д-р мед. наук, проф.
ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-2954-6985

Каграманов С.В. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-8434-1915

Карпенко В.Ю. — д-р мед. наук
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-8280-8163

Коновалов Н.А. — чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0003-0824-1848

Крупаткин А.И. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0001-5582-5200

Кулешов А.А. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-9526-8274

Лежнев Д.А. — д-р мед. наук, проф.
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-7163-2553

Мачак Г.А. — д-р мед. наук
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-7163-2553

Михайлова Л.К. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
Scopus Author ID: 7101764310

Морозов А.К. — д-р мед. наук
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
Scopus Author ID: 57209689451

Мурылев В.Ю. — д-р мед. наук, проф.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский университет), Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0001-5753-8926

Мушкин А.Ю. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт физиопульмонологии» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD: 0000-0002-1342-3278

Орлецкий А.К. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии
им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия
Scopus Author ID: 25623584100

Очкуренко А.А. — д-р мед. наук, проф.
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-1078-9725

Попков Д.А. — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. Французской
академии медицинских наук
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии
им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России,
Курган, Россия
ORCID iD: 0000-0002-8996-867X

Родионова С.С. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-2726-8758

Рябых С.О. — д-р мед. наук.
Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии и детской хирургии имени академика
Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-8293-0521

Салтыкова В.Г. — д-р мед. наук, проф.
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0003-3879-6457

Сергеев Н.И. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0003-4147-1928

Снетков А.И. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-2435-6920

Солод Э.И. — д-р мед. наук, проф.
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия
Scopus Author ID: 57192003306

Тихилов Р.М. — д-р мед. наук, проф.
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава
России, Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD: 0000-0003-0733-2414

Хубутия М.Ш. — акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, Россия
ORCID iD: 0000-0002-0746-1884

Черкашин А. — д-р мед. наук
Техасский детский госпиталь, Даллас, США

Хосни Г.А.
Университет Бенха, Бенха, Египет

Иванов М. — д-р мед. наук
Образовательные больницы Шеффилда Фонда NHS,
Великобритания
ORCID iD: 0000-0003-3016-8931

Кириенко А.
Клинический институт, Рощано, Италия
Scopus Author ID: 7007011714

Чаудхари М.
Госпиталь Чодри, Акола, Индия
ORCID iD: 0000-0002-6721-8843

Миткович М.Б. — проф.
Нишский университет, Ниш, Сербия
ORCID iD: 0000-0002-2800-9790

Мадан С.С. — д-р мед. наук
Детский госпиталь, Шеффилд, Великобритания
ORCID iD: 0000-0003-2604-3810

Глэд В. — д-р мед. наук
Университет здравоохранения Сан-Антонио,
Сан-Антонио, США

Кавагути Е.
Университет Тоямы, Япония
ORCID iD: 0000-0001-7710-6012

N.N. Priorov

Journal of Traumatology and Orthopedics

Volume 31 | Issue 2 | 2024

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Aliev M.B.D. — M.D., Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia.
ORCID iD: 0000-0003-2706-4138

Baindurashvili A.G. — corresponding member of RAS, MD, Professor, Research children's orthopedic Institute G.I. Turner, Saint-Petersburg, Russia
ORCID iD: 0000-0001-8123-6944

Bodrova R.A. — MD, Professor, KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan, Russia
ORCID iD: 0000-0003-3540-0162

Buylova T.V. — MD, N.I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University (UNN), Nizhny Novgorod, Russia
ORCID iD: 0000-0003-0282-7207

Viissarionov S.V. — corresponding member of RAS, MD, Professor, G.I. Turner National Medical Research Center of Pediatric Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia
ORCID iD: 0000-0003-4235-5048

Golubev I.O. — MD, Professor, RUDN University, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0003-4235-5048

Gubin A.V. — MD, Dr. Sci. (Medicine), Hospital of Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
ORCID iD: 0000-0003-3234-8936

Gushcha A.O. — Research Center of Neurology, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0003-3451-5750

Dubrov V.E. — MD, Professor, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0001-5407-0432

Eskin N.A. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0003-4738-7348

Zagorodny N.V. — corresponding member of RAS, Professor, MD, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-6736-9772

Ivanov P.A. — MD, docent, Scientific Research Institute for Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-2954-6985

Kagramanov S.V. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-8434-1915

Karpenko V.Y. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-8280-8163

Konovalov N.A. — MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0003-0824-1848

Krupatkin A.I. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0001-5582-5200

Kuleshov A.A. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-9526-8274

Lezhnev D.A. — MD, Professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-7163-2553

Machak G.N. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-7163-2553

Mikhailova L.K. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
Scopus Author ID: 7101764310

Morozov A.K. — MD, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
Scopus Author ID: 57209689451

Murylev V.Yu. — MD, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0001-5753-8926

Mushkin A.Yu. — MD, Professor, St. Petersburg National Medical Research Institute for Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia
ORCID iD: 0000-0002-1342-3278

Orletskiy A.K. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
Scopus Author ID: 25623584100

Ochkurenko A.A. — MD, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-1078-9725

Popkov D.A. — MD, Professor, corresponding member of French Academy of Medicine, G.A. Ilizarov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia
ORCID iD: 0000-0002-8996-867X

Rodionova S.S. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-2726-8758

Ryabykh S.O. — MD, Dr. Sci. (Medicine), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-8293-0521

Saltykova V.G. — MD, Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0003-3879-6457

Sergeev N.I. — MD, Professor, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0003-4147-1928

Snetkov A.I. — MD, Professor, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-2435-6920

Solod E.I. — MD, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
Scopus Author ID: 57192003306

Solod E.I. — MD, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0003-0733-2414

Khubutiya M.S. — MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute for Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia
ORCID iD: 0000-0002-0746-1884

Cherkashin A. — MD, Texas Scottish Rite Hospital for Children, Dallas, USA

Hosny G.A. — Benha University, Benha, Egypt

Ivanov M. — MD, PhD, MSc, FRCS, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom
ORCID iD: 0000-0003-3016-8931

Kirienko A. — Clinical Institute, Rozzano, Italy
Scopus Author ID: 7007011714

Chaudhary M. — Chaudhary Trust Hospital, Akola, India
ORCID iD: 0000-0002-6721-8843

Mitkovic M.B. — University of Nis, Nis, Serbia
ORCID iD: 0000-0002-2800-9790

Madan S.S. — MBBS, FRCS, MCh, MBA, FlntLM, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, United Kingdom
ORCID iD: 0000-0003-2604-3810

Glad V. — PhD, UT Health San Antonio, San Antonio, USA

Kawaguchi Y. — Toyama University, Toyama, Japan
ORCID iD: 0000-0001-7710-6012

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.В. Колесов, В.С. Переверзев, А.И. Казьмин, Н.С. Морозова, В.В. Швец, М.С. Распопов, С.Б. Багиров

Можно ли считать вентральную динамическую коррекцию новым стандартом хирургического лечения идиопатического сколиоза у пациентов с завершённым и завершающимся ростом?

Ретроспективный моноцентровой анализ отдалённых результатов 147

*Е.А. Воробьёва, А.Ю. Разумовский, В.Э. Дубров, Д.Ю. Выборнов, И.В. Крестьяшин,
З.Б. Митупов, Е.Л. Вахова, А.О. Шомина*

Деформации позвоночника и другие ортопедические нарушения у детей с килевидной деформацией грудной клетки. 159

О.Н. Леонова, А.Г. Назаренко, Е.С. Байков, Н.С. Кузьмин, Г.Е. Балычев, А.В. Крутько

Нейропатический болевой синдром при хирургических вмешательствах на поясничном отделе позвоночника. 173

А.Д. Томов, Д.А. Попков

Оценка качества жизни у детей с тяжёлыми формами спастического паралича после реконструктивной хирургии тазобедренных суставов в рамках многоуровневых ортопедических вмешательств 183

Н.А. Карпинский, И.В. Костенко

Синдром щёлкающего трицепса: обзор литературы, диагностика, техника операции, причины ревизии 193

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.Ф. Колондаев, С.С. Родионова

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (клиническое наблюдение с кратким обзором литературы) 203

И.Г. Чемянов, М.В. Паршиков, Н.В. Ярыгин, Г.И. Чемянов

Отдалённые результаты аллопластики и эндопротезирования коленного сустава при опухолевом поражении дистального конца бедренной кости.

Клиническое наблюдение (к 100-летию со дня рождения профессора А.С. Имамалиева) 217

ОБЗОРЫ

Г.Н. Мачак

Лекарственное лечение первичных злокачественных опухолей кости.

Достижения и перспективы развития 229

М.Н. Семенистый, А.А. Очкуренко, О.А. Семенистая, Д.И. Османов

Современный подход к диагностике и лечению Hallux valgus. Обзор литературы 251

Н.В. Абдиба, А.П. Поздеев, Н.Г. Чигвария, Б.Х. Долгиев

Применение моноклональных человеческих антител к RANKL

в терапии аневризальных костных кист 261

НЕКРОЛОГ

Памяти Александра Вульфовича Новикова 273

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES



Sergei V. Kolesov, Vladimir S. Pereverzev, Arkadii I. Kazmin, Nataliya S. Morozova, Vladimir V. Shvec, Michail S. Raspopov, Samir B. Bagirov

Can anterior dynamic correction be considered a new standard of surgical treatment for idiopathic scoliosis in patients with completed and terminating growth?

Retrospective single-center analysis of long-term results 147



Ekaterina A. Vorobyeva, Aleksandr Y. Razumovskiy, Vadim E. Dubrov, Dmitriy Y. Vybornov, Ilya V. Kretyashin, Zorikto B. Mitupov, Ekaterina L. Vakhova, Alena O. Shominova

Spinal deformities and other orthopedic disorders in children with pectus carinatum 159



Olga N. Leonova, Anton G. Nazarenko, Evgeniy S. Baykov, Nikita S. Kuzmin, Gleb E. Balychev, Aleksandr V. Krutko

Neuropathic pain syndrome during surgical interventions on the lumbar spine 173



Akhmed D. Tomov, Dmitriy A. Popkov

Assessing the quality of life in children with severe forms of spastic paralysis

after reconstructive surgery of the hip joints as part of multilevel orthopedic interventions 183



Nikolay A. Karpinskii, Ivan V. Kostenko

Snapping triceps syndrome: literature review, diagnosis, surgical technique, reasons for revision 193

CLINICAL CASES



Aleksandr F. Kolondaev, Svetlana S. Rodionova

Fibrodysplasia ossificans progressiva (clinical observation with a brief review of the literature) 203



Ivan G. Chemyanov, Mikhail V. Parshikov, Nikolay V. Yarygin, Georgiy I. Chemyanov

Long-term results of alloplasty and endoprosthetics of the knee joint with a tumor lesion of the distal end of the femur. Clinical observation

(to the 100th anniversary of the birth of Professor A.S. Imamaliyev). 217

REVIEWS

Gennady N. Machak

Current status and future directions of systemic therapy in high-grade bone sarcomas 229

Maksim N. Semenistyy, Alexander A. Ochkurenko, Oksana A. Semenistaya, Daniil I. Osmanov

Modern approach to diagnosis and treatment Hallux valgus. Review 251

Nino V. Abdiba, Alexander P. Pozdeev, Nicolay G. Chigvarya, Bahauddin H. Dolgiev

Aneurysmal bone cysts therapy using monoclonal human antibodies to RANKL 261

OBITUARY



In memory of Alexander V. Novikov 273



Open Access online

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto617680>

Can anterior dynamic correction be considered a new standard of surgical treatment for idiopathic scoliosis in patients with completed and terminating growth? Retrospective single-center analysis of long-term results

Sergei V. Kolesov, Vladimir S. Pereverzev, Arkadii I. Kazmin, Nataliya S. Morozova, Vladimir V. Shvec, Michail S. Raspopov, Samir B. Bagirov

Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedic, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, the gold standard of surgical treatment of idiopathic scoliosis is dorsal or anterior correction using rigid instrumentation. However, anterior dynamic scoliosis correction has recently become a popular method for treating idiopathic scoliosis. It is recommended for patients with a certain growth potential. We present the long-term treatment results of patients with idiopathic scoliosis and the use of a dynamic correction system during completed and ending growth.

AIM: To evaluate radiological and clinical data on the results of surgical treatment of idiopathic scoliosis in patients with completed and terminating growth and a FU period of >2 years.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study of demographic data, X-ray (Cobb angle before and after surgery and ≥ 2 years, Lenke type, Risser test), number of fixation levels, nucleotomy, blood loss, surgery time, and complications, was conducted. The functional result was evaluated using the SRS-22.

RESULTS: Eighty-seven patients (men, 4; women, 83) were included. ASC (thoracic) was performed in 30 patients; lumbar/thoracolumbar, 32; 2 sides, 13; and hybrid system, 12. Lenke: Lenke 1 (right-sided, 18; left-sided, 7); Lenke 2, 5; Lenke 3, 19; Lenke 4, 2; Lenke 5 (left-sided, 26; right-sided, 8); and Lenke 6, 2. The average blood loss was 281.2 ± 173 ml; operation time, 174.8 ± 42.3 min; FU, 2.2 years; age, 23.3 years; Risser, 4.42 (3–5); number of fixed levels $7.25 \pm 1.6^\circ$; and Cobb angle in the thoracic group during the first post-op study, $27.9 \pm 5.3^\circ$, and the last at $25.2 \pm 6.9^\circ$ compared with the pre-op at $62.4 \pm 10.9^\circ$ ($p < 0.05$). No significant loss of correction was found in patients with Lenke 5,6 $52.5 \pm 8.4^\circ$ before surgery, $24.2 \pm 12.4^\circ$ after, and a long-term FU of $27.2 \pm 11.6^\circ$ ($p < 0.05$).

CONCLUSION: Dynamic scoliosis correction in adults is a new direction in spine surgery and provides a satisfactory radiological and functional result that persists for 2 years.

Keywords: idiopathic scoliosis; dynamic correction; ASC.

To cite this article:

Kolesov SV, Pereverzev VS, Kazmin AI, Morozova NS, Shvec VV, Raspopov MS, Bagirov SB. Can anterior dynamic correction be considered a new standard of surgical treatment of idiopathic scoliosis in patients with completed and terminating growth? Retrospective single-center analysis of long-term results. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):147–157. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto617680>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto617680>

Можно ли считать вентральную динамическую коррекцию новым стандартом хирургического лечения идиопатического сколиоза у пациентов с завершённым и завершающимся ростом? Ретроспективный моноцентровой анализ отдалённых результатов

С.В. Колесов, В.С. Переверзев, А.И. Казьмин, Н.С. Морозова, В.В. Швец,
М.С. Распопов, С.Б. Багиров

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Золотым стандартом хирургического лечения идиопатического сколиоза является дорсальная или вентральная коррекция с использованием ригидных металлоконструкций. В последнее время вентральная динамическая коррекция стала популярным методом лечения идиопатического сколиоза. Мы представляем результаты лечения пациентов с идиопатическим сколиозом и использованием динамической системы коррекции в период завершённого и завершающегося роста.

Цель. Оценка рентгенологических и клинических данных результатов хирургического лечения идиопатического сколиоза у пациентов с завершённым и завершающимся ростом и периодом наблюдения более 2 лет.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациентов, которым была выполнена вентральная динамическая коррекция сколиоза. Учитывали демографические данные (пол, возраст), Rg данные (угол Кобба до, после операции и ≥ 2 лет, тип деформации по Lenke, тест Риссера), характер хирургического вмешательства, количество уровней фиксации, нуклеотомию, кровопотерю, время операции, осложнения. Функциональный результат оценивали по анкете SRS-22.

Результаты. Из 87 пациентов 4 (4,6%) были мужского и 83 (95,4%) — женского пола. ASC грудного отдела выполнена у 30 пациентов, поясничного/грудопоясничного — у 32, с двух сторон — у 13, гибридная система — в 12 случаях. Разделение по Lenke: Lenke 1 — 18 (правосторонний), 7 (левосторонний), Lenke 2 — 5, Lenke 3 — 19, Lenke 4 — 2, Lenke 5 — 26 (левосторонний), 8 (правосторонний), Lenke 6 — 2. Средняя кровопотеря составила $281,2 \pm 173$ мл, время операции — $174,8 \pm 42,3$ мин. Средний период наблюдения составил 2,2 года, возраст — 23,3 года, тест Риссера — 4,42 (3–5). Среднее количество фиксированных уровней динамической системы — $7,25 \pm 1,6$. Средний угол Кобба в группе грудного отдела — $27,9 \pm 5,3^\circ$ при первом послеоперационном исследовании и $25,2 \pm 6,9^\circ$ при последнем, до операции — $62,4 \pm 10,9^\circ$ ($p < 0,05$). При операции по поводу поясничного/грудопоясничного сколиоза значимой потери коррекции не выявлено (до операции — $52,5 \pm 8,4^\circ$, после — $24,2 \pm 12,4^\circ$, при отдалённом наблюдении — $27,2 \pm 11,6^\circ$ ($p < 0,05$)).

Заключение. Динамическая коррекция позвоночника у взрослых является новым направлением в хирургии сколиоза и позволяет достигнуть удовлетворительного рентгенологического и функционального результата, сохраняющегося при наблюдении ≥ 2 лет. Дальнейшее использование, накопление материала, исследования с более высоким уровнем доказательности и более продолжительным периодом наблюдения позволят сделать окончательные выводы.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз; динамическая коррекция; ASC.

Как цитировать:

Колесов С.В., Переверзев В.С., Казьмин А.И., Морозова Н.С., Швец В.В., Распопов М.С., Багиров С.Б. Можно ли считать вентральную динамическую коррекцию новым стандартом хирургического лечения идиопатического сколиоза у пациентов с завершённым и завершающимся ростом? Ретроспективный моноцентровой анализ отдалённых результатов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 147–157. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto617680>

BACKGROUND

Posterior spondylosis using stiff metal structures is the gold standard for the surgical treatment of idiopathic scoliosis (IS). This procedure allows for the effective correction of the deformity and prevention of its progression [1]. However, recently, ventral dynamic correction of scoliosis has become a new and popular method for IS treatment [2–7]. The main advantages include the use of a minimally traumatic intermuscular approach, minimal blood loss, and likely prevention of vertebral fusion, resulting in a lower risk of adjacent disc degeneration. With a ventral approach, the preservation of the posterior spinal muscles results in early recovery [8].

Ventral dynamic correction of scoliosis [9–11] has two main routes of use. The first is vertebral body tethering (VBT), which is a dynamic correction of the growing spine. It is used to modulate IS when significant growth and, therefore, gradual correction of the deformity is expected without performing spondylosis. The term was first coined by C.H. Crawford and L.G. Lenke [9]. The second approach is anterior scoliosis correction (ASC), which employs the same instrumentation but modifies the technique to preserve spinal mobility in the fixation zone [3, 4, 12]. ASC is indicated for older patients with a high Risser and Sanders stage and those with severe scoliosis and limited curvature mobility [3, 12]. Recent publications have reported successful outcomes and few mechanical complications when ventral dynamic scoliosis correction was performed near the end of skeletal maturation [13]. However, most of these publications focus on pediatric groups [2, 13–16]. Initially, we used ASC because of the high risk of complications, such as cord rupture and hypercorrection, in patients without pronounced growth potential [13, 17, 18]. Furthermore, evidence shows that individuals with a Sanders test score of ≤ 2 have a high risk of overcorrection, those with a score of three have more predictable outcomes, and those with a score of 4–5 have even fewer mechanical complications [13]. The incidence of cord ruptures was significantly lower in patients who did not undergo the growth-modulated dynamic correction approach. Available evidence from the use of ventral dynamic scoliosis correction in skeletally mature individuals indicates that this approach is an effective method for correcting scoliosis, with fewer complications and earlier return to physical activity [8, 19].

This study aimed to assess the radiological and clinical outcomes of surgical treatment of IS in patients with complete and incomplete growth, with a minimum followup period of 2 years.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A single-center retrospective cohort study was conducted.

Eligibility criteria

This retrospective study enrolled 87 patients who underwent ventral dynamic scoliosis correction. All ASC

procedures were performed by an experienced orthopedic surgeon in collaboration with one or two assistant surgeons and a well-coordinated surgical team.

Inclusion criteria: Dynamic scoliosis correction in individuals with complete or incomplete growth (ASC), followup period of ≥ 2 years, and age 14–42 years without preserved growth potential. Skeletal maturity was assessed by the Risser test, which had to be ≥ 3 .

Exclusion criteria: Congenital, neuromuscular, or syndromal scoliosis, rigid deformities ($>50\%$ deformity corrected in the bending or traction test), thoracic kyphosis $<40^\circ$, and previous spinal surgery.

Settings

The study included patients treated at the Traumatology and Orthopedics Department of Spine Pathology No. 7 of the N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia).

Study duration

The study was conducted between July 2019 and September 2023.

Description of the medical intervention

The demographic parameters (sex and age) and radiological data (Cobb angles before, after surgery, and after >2 years at the most recent followup, regardless of whether a revision was performed) were recorded. Radiological data from followup examinations conducted at 6 and 12 months were excluded from the analysis, as the focus was on long-term outcomes. The following variables were analyzed: Lenke deformity type, Risser test score, surgical intervention type, number of fixation levels, nucleotomy for mobilization, blood loss volume, operation time, and complications throughout the followup period. Cord breakage was identified as a change in a screw angle of $>5^\circ$ on standing spine radiographs. The functional outcome was assessed using the Scoliosis Research Society (SRS)-22 questionnaire.

Surgical technique

The procedure was performed via a thoracotomy (mini) approach, which requires the removal of a portion of the rib. This method is similar to the classical anterior approach in treating spondylosis. The incision was made in the ninth intercostal space, as is standard practice in thoracic surgery. This approach allows for screw placement from Th8 to L1 and through three ribs above for screw placement in Th5–7. One screw was placed at the levels of Th5–6. The pleura was dissected from the anterolateral surface of each vertebral body just in front of the heads of the ribs along the length of the planned fixation. The segmental vessels were coagulated. Lumbar/thoracolumbar access was performed along the upper edge of the 10th rib, and the costochondral junction

was dissected. For thoracolumbar access, the incision can be extended in the direction of the external oblique abdominal muscle approximately 3–5 cm anteriorly. The incision length was depended on which part of the lumbar spine must be visualized. Subsequently, standard retroperitoneal access to the spine with frenotomy was performed. Once the deformity apex was viewed, X-ray control of the levels was performed. In 49.3% of the cases, nucleotomy for mobilization was performed by dissecting the fibrous ring and partial removal of the pulposus nucleus (Table 1, Fig. 1).

In all cases, 6-mm-diameter hydroxyapatite-coated Zimmer Dynesys screws with glass were placed. The screw placement was performed under X-ray control to ensure proper positioning and bicortical placement. A flexible polyethylene terephthalate cord was guided from the bottom to the top through the screwheads, which were passed into the vertebral bodies. Spinal correction was achieved through segmental tensioning of the cord between vertebrae and derotation and translation of the spine to achieve maximum correction on the operating table.

Main outcome of the study

The success criteria for the surgical intervention were defined as satisfactory correction of >50% of the original deformity, absence of correction loss after a 2-year followup period, absence of cord rupture, and no redo surgery associated with various complications.

Statistical analysis

A statistical difference was calculated using descriptive statistics, specifically the mean of the parameter, standard deviation, and minimum and maximum values. The Mann–Whitney *U*-criterion was used to determine the differences

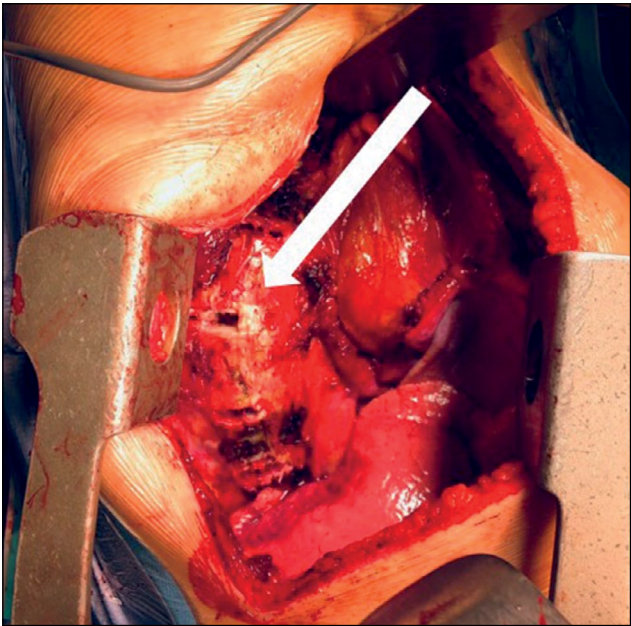


Fig. 1. Type of surgical wound after thoracophrenolumbotomy, a nucleotomy was performed in order to mobilize the scoliotic curve in the area of planned fixation.

in parameters between groups. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant.

Ethical review

All procedures conducted with human participants were in accordance with the ethical standards of the Association of Traumatologists-Orthopedists of Russia and the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments or comparable ethical standards. All patients (or their representatives) provided informed consent.

Table 1. Frequency of nucleotomy for mobilization among all patients

Presence of a nucleotomy		Incidence	
		<i>n</i>	%
Number of patients with N levels of nucleotomy, including:	0 levels (none)	28	47.4
	1 level	1	0.61
	2 levels	3	4.9
	3 levels	8	13.1
	4 levels	8	13.1
	5 levels	5	8.2
	6 levels	1	1.6
	7 levels	2	3.3
	9 levels	2	3.3
	Total	59	96.7
Missed	No data	3	4.9
Total		61	100.0

RESULTS

Surgical intervention and Lenke classification

Dynamic correction of thoracic scoliosis in individuals without significant growth potential (thoracic ASC) was performed in 30 patients, lumbar/thoracolumbar ASC in 32, and bilateral ASC in 13. A hybrid system (dorsal stiffening correction of the thoracic region and ventral dynamic lumbar/thoracolumbar region) was established in 12 cases. The Lenke classification system was employed to categorize the deformities, with no consideration of modifiers, as follows: Lenke 1 (right-sided) = 18, Lenke 2 (left-sided) = 5, Lenke 3 (right-sided) = 19, Lenke 4 (left-sided) = 2, Lenke 5 (right-sided) = 26, and Lenke 6 (left-sided) = 2. The mean blood loss by ventral access was 281.2±173 mL. The mean operation time was 174.8±42.3 min.

Demographic data

Of the 87 patients, 4 (4.6%) were male and 83 (95.4%) were female. According to the etiology of the scoliotic deformity, the inclusion criterion was IS. The mean followup period was 2.2 (2–3.2) years. The mean age at the time of surgery was 23.3 (range, 14–43) years.

Radiologic findings

The mean score of Risser’s test was 4.42 (3–5). The mean number of fixed levels of the dynamic system was 7.25±1.6 (range, 5–12). The most proximal and distal levels were Th5 and L4, respectively.

The mean Cobb angles in the thoracic ASC group at the first postoperative study and the last followup were 27.9°±5.3° and 25.2°±6.9°, respectively, compared with the preoperative value of 62.4°±10.9° ($p < 0.05$). Patients who underwent surgery for lumbar/thoracolumbar scoliosis also

demonstrated no significant loss of correction. The mean Cobb angles were 52.5°±8.4° preoperatively, 24.2°±12.4° postoperatively, and 27.2°±11.6° at the last followup ($p < 0.05$).

In all groups, patients exhibited no significant loss of deformity correction during the followup period, including those in the two-stage dynamic and hybrid approach groups (Table 2).

The best results were achieved with both thoracic and lumbar/thoracolumbar correction (Fig. 2).

The patients demonstrated a significant improvement in all preoperative Cobb angles immediately after the intervention. The correction was maintained in the majority of patients at followup, with a slight loss of correction observed in two patients.

SRS-22 score

The mean SRS-22 scores among all patients were 77.9±4.5 preoperatively and 90.6±5.5 postoperatively ($p < 0.05$). The SRS-22 scores at the final followup by groups are presented in Table 3.

No significant differences in pain and self-esteem were found between the groups; however, measures of function, satisfaction with surgery, and self-perception were higher in the lumbar/thoracolumbar correction group.

Complications and revisions

Six patients underwent revision surgery. Although all patients achieved satisfactory results, access-related complications were observed, including pulmonary complications such as hemothorax, chylothorax, and pneumothorax. One patient required revision because of hemothorax. Two patients experienced chylothorax postoperatively, which was managed conservatively

Table 2. X-ray data in patients with different types of dynamic scoliosis correction at the followup stages

Groups	Cobb angle at followup
Thoracic ASC (n=30)	Before surgery: 62.4±10.9 After surgery: 27.9±5.3 At remote followup: 29.2±6.9
Lumbar/thoracolumbar ASC (n=32)	Before surgery: 52.5±8.4 After surgery: 24.2±12.4 At remote followup: 27.2±11.6
Bilateral ASC (n=13)	<i>Thoracic</i> Before surgery: 53.4±10.6 After surgery: 29.2±10.3 At remote followup: 28.2±9.4
	<i>Lumbar</i> Before surgery: 49.8±13.6 After surgery: 28.2±6.7 At remote followup: 30.5±12.1
Hybrid (lumbar) (n=11)	Before surgery: 57.4±7.9 After surgery: 22.9±12.3 At remote followup: 24.2±8.0

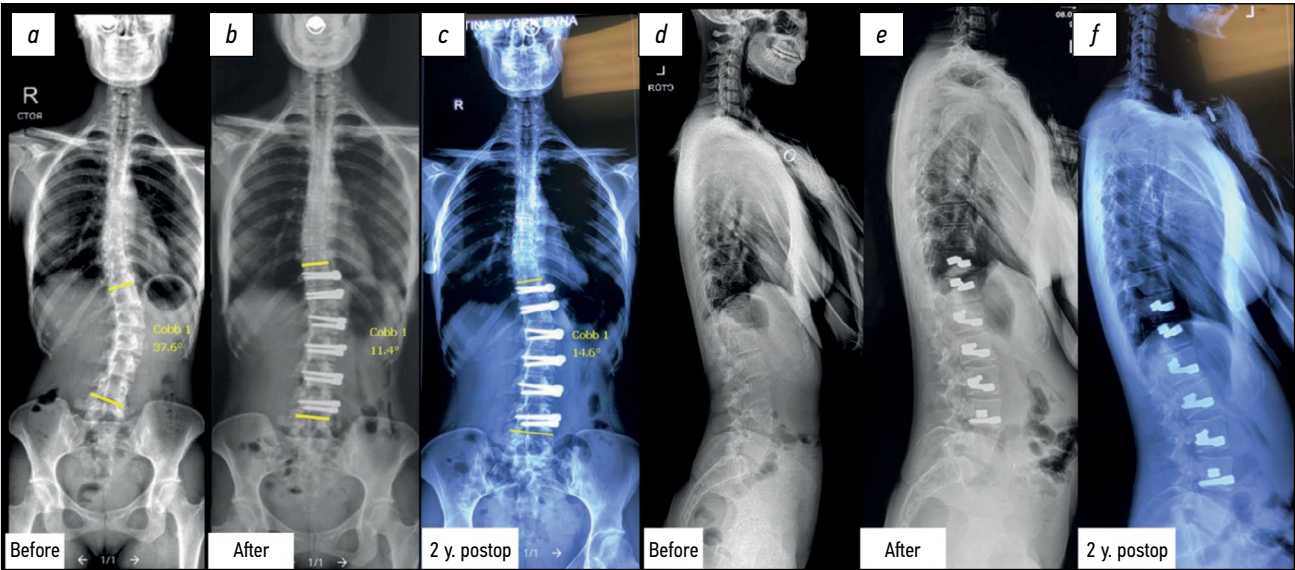


Fig. 2. X-ray of the patient before surgery (a, d), immediately after lumbar spine anterior dynamic scoliosis correction (b, e) and at the follow-up stage 2 years postop (c, f). There is no significant loss of correction.

Table 3. SRS-22 scores at the final followup

Indicators	Thoracic ASC (n=30)	Lumbar/thoracolumbar ASC (n=32)	Bilateral ASC (n=13)	Hybrid (n=11)
Function	4.1±0.63	4.7±0.3	4.8±0.38	3.9±0.8
Pain	4.0±0.71	4.2±0.66	4.3±0.79	4.4±0.69
Mental function	4.4±0.76	4.6±0.42	4.6±0.9	4.4±0.45
Self-perception	3.94±0.78	4.1±0.35	4.4±0.5	4.2±0.2
Satisfaction with the surgery	4.2±0.64	4.3±0.77	4.3±0.6	4.2±0.74

Note. Differences are significant at $p < 0.05$.

with diet and octreotide. Neuropathy was observed after lumbar/thoracolumbar correction in one case necessitating revision. Malposition was observed in two patients, requiring revision. The screw was incorrectly placed in L4 in one patient, with the 45-mm screw entering the foraminal foramen on the opposite side, accompanied by radiculopathy requiring repeated surgical intervention (Fig. 3).

Two cases of cord rupture occurred after lumbar spine correction at the most distal level where no nucleotomy was performed. However, no significant loss of correction was observed after the repeat surgery (Fig. 4).

DISCUSSION

Dorsal correction and fixation of the spine with spondylosis is the primary approach to surgical treatment of IS. However, the main disadvantage of this method is a total restriction of mobility in the fixation zone. Iatrogenic bone block of vertebral motor segments leads to an increased risk of degenerative changes at adjacent levels, causing secondary back pain [20]. Consequently, preserving spinal mobility, particularly of the lumbar spine, is a highly desirable goal



Fig. 3. CT scans of a 16-year-old female patient after performing lumbar spine anterior dynamic scoliosis correction: the presence of the anterior part of the screw in the area of the foraminal opening L4-L5 is noted with the condition of the L4 root compression.

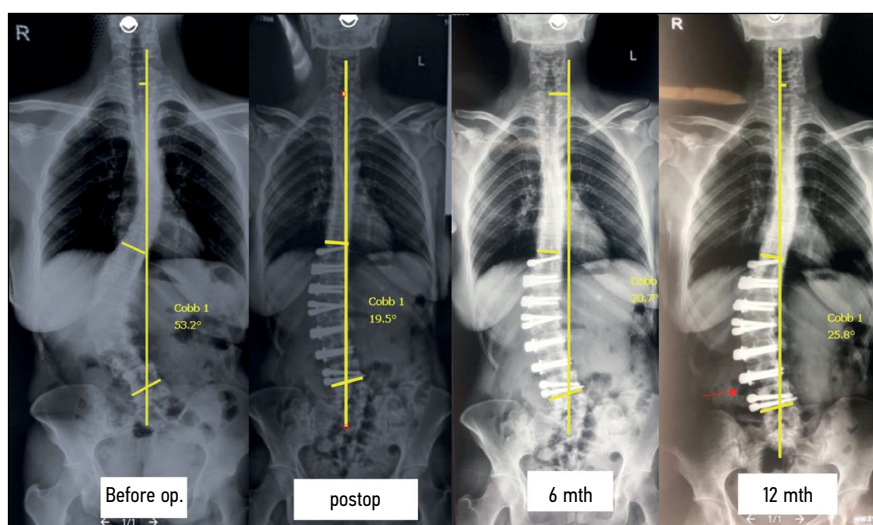


Fig. 4. AP X-ray of a 32-year-old female patient after lumbar spine anterior dynamic scoliosis correction at the observation stages. There is an increase in the angle between the heads of the L3-L4 screws (level where the nucleotomy was not performed) 12 months after the surgery. There is no significant loss of correction, dynamic monitoring is recommended.

for the spinal surgeon. Ventral dynamic correction represents a novel approach to the treatment of IS.

A total of 63 patients who underwent thoracic and/or lumbar VBT with a followup period of >5 years were included in the study. The radiological assessment indicated that a cord rupture was characterized by a change in the angle between the screws of $>5^\circ$. Demographic, radiologic, and clinical risk factors for suspected VBT ruptures were evaluated. Ruptures were more common at the lumbar level than at the thoracic level. Furthermore, most ruptures occurred at levels distal to the apex. A mere 15% of all patients required revision surgery [21].

P. Trobisch and A. Baroncini et al. analyzed the results of 10 patients who underwent 11 revision surgeries. Ruptures were found on 36 of the 80 segments visualized. Of these 36 segments, only 20 had a suspected preoperative cord tear. Sixteen ruptures were not identified on preoperative radiographs (44%). In addition, one suspected cord tear was not confirmed intraoperatively. For example, using the $>5^\circ$ rule, only 56% of ruptures could be diagnosed. On the contrary, not all cord ruptures result in loss of correction; this applies to patients who had one cord ruptured. Since the authors started using a second cord, no ruptures have been observed [22]. In our patients, we have routinely used two-cord fixation from the beginning, which may be associated with fewer ruptures. In addition, a significant loss of correction after cord rupture was not observed in our patients; thus, revision surgery was not required. In addition, our cohort was predominantly composed of individuals with complete growth who underwent nucleotomy at all fixation levels. In addition, nucleotomy was believed to reduce the risk of cord rupture, which appear to be associated with some reduction in the mobility of the spinal motion segment after nucleotomy, as we observed cord rupture at the distal level (L3–L4) in two patients where no mobilization was performed.

Overcorrection was not observed during followup, even in adolescents, because patients with high growth potential

(Risser stage at least 3) were not indicated for surgery. However, evidence shows that patients with a Sanders test score of ≤ 2 have a high risk of overcorrection; at 3, the situation is more predictable; and at 4 and 5, even fewer mechanical complications are observed [13]. In other words, cord rupture is less common in individuals who did not receive a dynamic correction approach with growth modulation.

The Sanders classification is a more sensitive and specific method of determining skeletal maturity than the Risser test. However, left-hand radiographs were not taken in our patients. Nevertheless, we described a group with “late” Risser of 3–5 (mean 4.42), where the ASC technique was used, which differs significantly from VBT and can be used for larger deformities and in individuals with a more mature skeleton, as the former does not imply self-correction [4]. The ASC technique can correct deformity angles beyond the normal physiologic limit of mobility, thereby demonstrating the effectiveness of this approach. However, data on mobility in our cohort were not available because of the noncomparability of the deformity and correction methods, for example, between the groups of patients with single-stage ASC and the hybrid approach.

In most of our patients, the main arc of the deformity was at the level of either the lumbar/thoracolumbar (Lenke 5) or thoracic spine (Lenke 1). The results of the study focused on the correction of the mean Cobb angles in the standing position immediately after surgery and at followup >2 years later. The mean Cobb angle indices in all groups did not change significantly until the most recent observation compared with the initial postoperative level ($p < 0.05$), indicating that the correction was maintained in the remote period. Some cases showed some improvements, which appears to be related to the preservation of a certain growth potential in some patients. Conversely, a slight deterioration of radiologic parameters was noted in Lenke 5.

T. Pehlivanoglu et al. observed significantly higher mean total scores on the SRS-22 questionnaire (4.9 vs. 3.8, $p < 0.001$) in the vertebroplasty group than in the group having posterior fixation with spondylosis. In addition, the mean SF-36 scores for the mental and physical components were higher in the vertebroplasty group [2]. This is confirmed by our postoperative SRS-22 questionnaire data for all types of correction, and the only difference was our analysis of an older cohort. The mean SRS-22 scores increased significantly ($p < 0.05$), indicating an overall improvement in quality of life. In addition, perioperative complications did not significantly affect long-term functional outcomes.

Some authors believe that the optimal candidates for ASC are patients with the main structural curvature of 60° – 65° and flexibility of $>50\%$ in the traction test without anesthesia [8]. Our data indicate that the localization of the main arch—lumbar or thoracolumbar—is more amenable to dynamic correction, including in groups with a two-stage and hybrid approach (Table 2).

Dynamic scoliosis correction is encouraged in individuals with incomplete spinal growth [11, 12, 23, 24]; however, we believe that this method should be used in these patients because it has fewer complications, particularly cord ruptures [3, 12], as demonstrated by the primary results [8]. The mean blood loss was 281.2 mL, which is lower than that reported in standard spondylosis in the literature [25].

This study is subject to several limitations, including its retrospective design, heterogeneity of patients and deformities, sample size, monocenter data, and motion volume analysis. Furthermore, studies of spinal mobility in the distant period are necessary to prove motion preservation. However, a 2-year followup period is insufficient to evaluate long-term results; thus, a longer followup period is necessary to draw any definitive conclusions about the use of ventral dynamic scoliosis correction.

REFERENCES

1. Newton PO, Bartley CE, Bastrom TP, et al. Anterior spinal growth modulation in skeletally immature patients with idiopathic scoliosis: a com-parison with posterior spinal fusion at 2 to 5 years postoperatively. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(9):769–777. doi: 10.2106/JBJS.19.01176
2. Pehlivanoglu T, Oltulu I, Erdag Y, et al. Comparison of clinical and functional outcomes of vertebral body tethering to posterior spinal fusion in patients with adolescent idiopathic scoliosis and evaluation of quality of life: preliminary results. *Spine Deform.* 2021;9(4):1175–1182. doi: 10.1007/s43390-021-00323-5
3. Bernard Ja, Bishop T, Herzog Ja, et al. Dual modality of vertebral body tethering. *Bone and Joint Open.* 2022;3(2):123–129. doi: 10.1302/2633-1462.32.bjo-2021-0120.r1
4. Antonacci C, Antonacci M, Bassett W, et al. Treatment of Mature/Maturing Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis (Sanders ≥ 5) Using a Unique Anterior Scoliosis Correction Technique. *Med Res Arch.* 2021;9(12). doi: 10.18103/mra.v9i12.2632

CONCLUSIONS

The advent of dynamic correction of the adult spine represents a novel approach to scoliosis surgery. This approach has the potential to achieve satisfactory radiological and functional outcomes with a minimum followup period of 2 years. Further utilization, accumulation of material, and studies with a higher evidence level and longer followup periods are necessary to reach definitive conclusions.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

5. Pehlivanoglu T, Oltulu I, Erdag Y, et al. Double-sided vertebral body tethering of double adolescent idiopathic scoliosis curves: radiographic outcomes of the first 13 patients with 2 years of follow-up. *Eur Spine J.* 2021;30(7):1896–1904. doi: 10.1007/s00586-021-06745-z
6. Hegde SK, Venkatesan M, Akbari KK, Badikillaya VM. Efficacy of Anterior Vertebral Body Tethering in Skeletally Mature Children with Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Preliminary Report. *Int J Spine Surg.* 2021;15(5):995–1003. doi: 10.14444/8122
7. Yucekul A, Akpunarli B, Durbas A, et al. Does vertebral body tethering cause disc and facet joint degeneration? A preliminary MRI study with minimum 2-years follow-up. *Spine J.* 2021;21(11):1793–1801. doi: 10.1016/j.spinee.2021.05.020
8. Kolesov SV, Pereverzev VS, Panteleyev AA, et al. The first experience of anterior dynamic correction of scoliosis in adolescents with complete growth and adults: surgical technique and immediate results. *Hirurgiya pozvonochnika.* 2021;18(3):19–29. doi: 10.14531/ss2021.3.19-29

9. Crawford CH, Lenke LG. Growth modulation by means of anterior tethering resulting in progressive correction of juvenile idiopathic scoliosis: A case report. *J Bone Jt Surg Am.* 2010;92(1):202–209. doi: 10.2106/JBJS.H.01728
10. Samdani AF, Ames RJ, Kimball JS, et al. Anterior vertebral body tethering for idiopathic scoliosis: two-year results. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(20):1688–1693. doi: 10.1097/BRS.0000000000000472
11. Raitio A, Syvänen J, Helenius I. Vertebral Body Tethering: Indications, Surgical Technique, and a Systematic Review of Published Results. *J Clin Med.* 2022;11(9):2576. doi: 10.3390/jcm11092576
12. Baroncini A, Trobisch PD, Migliorini F. Learning curve for vertebral body tethering: analysis on 90 consecutive patients. *Spine Deform.* 2021;9(1):141–147. doi: 10.1007/s43390-020-00191-5
13. Alanay A, Yucekul A, Abul K, et al. Thoracoscopic Vertebral Body Tethering for Adolescent Idiopathic Scoliosis: Follow-up Curve Behavior According to Sanders Skeletal Maturity Staging. *Spine (Phila Pa 1976).* 2020;45:E1483–E1492.
14. Wong HK, Ruiz JNM, Newton PO, Gabriel Liu KP. Non-Fusion Surgical Correction of Thoracic Idiopathic Scoliosis Using a Novel, Braided Vertebral Body Tethering Device: Minimum Follow-up of 4 Years. *JBJS Open Access.* 2019;12(4):e0026. doi: 10.2106/JBJS.OA.19.00026
15. Rushton PRP, Nasto L, Parent S, et al. Anterior Vertebral Body Tethering for Treatment of Idiopathic Scoliosis in the Skeletally Immature: Results of 112 Cases. *Spine (Phila Pa 1976).* 2021;46(21):1461–1467. doi: 10.1097/BRS.00000000000004061
16. Abdullah A, Parent S, Miyanji F, et al. Risk of early complication following anterior vertebral body tethering for Risk of early complication following anterior vertebral body tethering for idiopathic scoliosis. *Spine Deform.* 2021;9(5):1419–1431. doi: 10.1007/s43390-021-00326-2
17. Newton PO, Kluck DG, Saito W, et al. Anterior spinal growth tethering for skeletally immature patients with scoliosis: A retrospective look two to four years postoperatively. *J Bone Jt Surg Am.* 2018;100(19):1691–1697. doi: 10.2106/JBJS.18.00287
18. Samdani AF, Ames RJ, Kimball JS, et al. Anterior vertebral body tethering for immature adolescent idiopathic scoliosis: one-year results on the first 32 patients. *Eur spine J.* 2015;24(7):1533–1539. doi: 10.1007/s00586-014-3706-z
19. Pereverzev VS, Kolesov SV, Kazmin AI, Morozova NS, Shvets VV. Anterior dynamic versus posterior transpedicular spinal fusion for lenke type 5 idiopathic scoliosis: a comparison of long-term results. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2023;29(2):18–28. doi: 10.17816/2311-2905-3189
20. Kuleshov AA, Vetrile ST, Zhestkov KG, Guseinov VG, Vetrile MS. surgical treatment of scoliosis during the period of uncompleted spine growth. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2010;(1):9–16. EDN: MBCMBV
21. Yang MJ, Samdani AF, Pahys JM, et al. What Happens After a Vertebral Body Tether Break? Incidence, Location, and Progression With Five-year Follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2023;48(11):742–747. doi: 10.1097/BRS.0000000000004665
22. Trobisch P, Baroncini A, Berrer A, Da Paz S. Difference between radiographically suspected and intraoperatively confirmed tether breakages after vertebral body tethering for idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2022;31(4):1045–1050. doi: 10.1007/s00586-021-07107-5
23. Betz RR, Ranade A, Samdani AF, et al. Vertebral Body Stapling A Fusionless Treatment Option for a Growing Child With Moderate Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(2):169–176. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c6dff5
24. Pehlivanoglu T, Oltulu I, Ender O, Sarioglu E. Thoracoscopic Vertebral Body Tethering for Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Minimum of 2 Years' Results of 21 Patients. *J Pediatr Orthop.* 2020;40(10):575–580. doi: 10.1097/BPO.0000000000001590
25. Halanski MA, Elfman CM, Cassidy JA, et al. Comparing results of posterior spine fusion in patients with AIS: Are two surgeons better than one? *J Orthop.* 2013;10(2):54–58. doi: 10.1016/j.jor.2013.03.001

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Newton P.O., Bartley C.E., Bastrom T.P., et al. Anterior spinal growth modulation in skeletally immature patients with idiopathic scoliosis: a com-parison with posterior spinal fusion at 2 to 5 years postoperatively // *J Bone Joint Surg Am.* 2020. Vol. 102, № 9. P. 769–777. doi: 10.2106/JBJS.19.01176
2. Pehlivanoglu T., Oltulu I., Erdag Y., et al. Comparison of clinical and functional outcomes of vertebral body tethering to posterior spinal fusion in patients with adolescent idiopathic scoliosis and evaluation of quality of life: preliminary results // *Spine Deform.* 2021. Vol. 9, № 4. P. 1175–1182. doi: 10.1007/s43390-021-00323-5
3. Bernard Ja., Bishop T., Herzog Ja., et al. Dual modality of vertebral body tethering // *Bone and Joint Open.* 2022. Vol. 3, № 2. P. 123–129. doi: 10.1302/2633-1462.32.bjo-2021-0120.r1
4. Antonacci C., Antonacci M., Bassett W., et al. Treatment of Mature/Maturing Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis (Sanders ≥5) Using a Unique Anterior Scoliosis Correction Technique // *Med Res Arch.* 2021. Vol. 9, № 12. doi: 10.18103/mra.v9i12.2632
5. Pehlivanoglu T., Oltulu I., Erdag Y., et al. Double-sided vertebral body tethering of double adolescent idiopathic scoliosis curves: radiographic outcomes of the first 13 patients with 2 years of follow-up // *Eur Spine J.* 2021. Vol. 30, № 7. P. 1896–1904. doi: 10.1007/s00586-021-06745-z
6. Hegde S.K., Venkatesan M., Akbari K.K., Badikillaya V.M. Efficacy of Anterior Vertebral Body Tethering in Skeletally Mature Children with Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Preliminary Report // *Int J Spine Surg.* 2021. Vol. 15, № 5. P. 995–1003. doi: 10.14444/8122
7. Yucekul A., Akpunarli B., Durbas A., et al. Does vertebral body tethering cause disc and facet joint degeneration? A preliminary MRI study with minimum 2-years follow-up // *Spine J.* 2021. Vol. 21, № 11. P. 1793–1801. doi: 10.1016/j.spinee.2021.05.020
8. Колесов С.В., Переверзев В.С., Пантелеев А.А., и др. Первый опыт вентральной динамической коррекции сколиозов у подростков с законченным ростом и взрослых: хирургическая техника и ближайшие результаты // *Хирургия позвоночника.* 2021. Т. 18, № 3. С. 19–29. doi: 10.14531/ss2021.3.19-29
9. Crawford C.H., Lenke L.G. Growth modulation by means of anterior tethering resulting in progressive correction of juvenile idiopathic scoliosis: A case report // *J Bone Jt Surg Am.* 2010. Vol. 92, № 1. P. 202–209. doi: 10.2106/JBJS.H.01728

10. Samdani A.F., Ames R.J., Kimball J.S., et al. Anterior vertebral body tethering for idiopathic scoliosis: two-year results // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014. Vol. 39, № 20. P. 1688–1693. doi: 10.1097/BRS.0000000000000472
11. Raitio A., Syvänen J., Helenius I. Vertebral Body Tethering: Indications, Surgical Technique, and a Systematic Review of Published Results // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, № 9. P. 2576. doi: 10.3390/jcm11092576
12. Baroncini A., Trobisch P.D., Migliorini F. Learning curve for vertebral body tethering: analysis on 90 consecutive patients // *Spine Deform*. 2021. Vol. 9, № 1. P. 141–147. doi: 10.1007/s43390-020-00191-5
13. Alanay A., Yucekul A., Abul K., et al. Thoracoscopic Vertebral Body Tethering for Adolescent Idiopathic Scoliosis: Follow-up Curve Behavior According to Sanders Skeletal Maturity Staging // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020. Vol. 45. P. E1483–E1492.
14. Wong H.K., Ruiz J.N.M., Newton P.O., Gabriel Liu K.P. Non-Fusion Surgical Correction of Thoracic Idiopathic Scoliosis Using a Novel, Braided Vertebral Body Tethering Device: Minimum Follow-up of 4 Years // *JBJS Open Access*. 2019. Vol. 12, № 4. P. e0026. doi: 10.2106/JBJS.OA.19.00026
15. Rushton P.R.P., Nasto L., Parent S., et al. Anterior Vertebral Body Tethering for Treatment of Idiopathic Scoliosis in the Skeletally Immature: Results of 112 Cases // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021. Vol. 46, № 21. P. 1461–1467. doi: 10.1097/BRS.00000000000004061
16. Abdullah A., Parent S., Miyajji F., et al. Risk of early complication following anterior vertebral body tethering for Risk of early complication following anterior vertebral body tethering for idiopathic scoliosis // *Spine Deform*. 2021. Vol. 9, № 5. P. 1419–1431. doi: 10.1007/s43390-021-00326-2
17. Newton P.O., Kluck D.G., Saito W., et al. Anterior spinal growth tethering for skeletally immature patients with scoliosis: A retrospective look two to four years postoperatively // *J Bone Jt Surg Am*. 2018. Vol. 100, № 19. P. 1691–1697. doi: 10.2106/JBJS.18.00287
18. Samdani A.F., Ames R.J., Kimball J.S., et al. Anterior vertebral body tethering for immature adolescent idiopathic scoliosis: one-year results on the first 32 patients // *Eur spine J*. 2015. Vol. 24, № 7. P. 1533–1539. doi: 10.1007/s00586-014-3706-z
19. Переверзев В.С., Колесов С.В., Казьмин А.И., Морозова Н.С., Швеи В.В. Вентральная динамическая или дорсальная транспедикулярная коррекция и фиксация при хирургическом лечении идиопатического сколиоза типа Lenke 5: сравнение отдалённых результатов // *Травматология и ортопедия России*. 2023. Т. 29, № 2. С. 18–28. doi: 10.17816/2311-2905-3189
20. Кулешов А.А., Ветрилэ С.Т., Жестков К.Г., Гусейнов В.Г., Ветрилэ М.С. Хирургическое лечение сколиоза в период незавершённого роста позвоночника // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2010. № 1. С. 9–16. EDN: MBCMVB
21. Yang M.J., Samdani A.F., Pahys J.M., et al. What Happens After a Vertebral Body Tether Break? Incidence, Location, and Progression With Five-year Follow-up // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2023. Vol. 48, № 11. P. 742–747. doi: 10.1097/BRS.00000000000004665
22. Trobisch P., Baroncini A., Berrer A., Da Paz S. Difference between radiographically suspected and intraoperatively confirmed tether breakages after vertebral body tethering for idiopathic scoliosis // *Eur Spine J*. 2022. Vol. 31, № 4. P. 1045–1050. doi: 10.1007/s00586-021-07107-5
23. Betz R.R., Ranade A., Samdani A.F., et al. Vertebral Body Stapling A Fusionless Treatment Option for a Growing Child With Moderate Idiopathic Scoliosis // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010. Vol. 35, № 2. P. 169–176. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c6dfff5
24. Pehlivanoglu T., Oltulu I., Ender O., Sarioglu E. Thoracoscopic Vertebral Body Tethering for Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Minimum of 2 Years' Results of 21 Patients // *J Pediatr Orthop*. 2020. Vol. 40, № 10. P. 575–580. doi: 10.1097/BPO.00000000000001590
25. Halanski M.A., Elfman C.M., Cassidy J.A., et al. Comparing results of posterior spine fusion in patients with AIS: Are two surgeons better than one? // *J Orthop*. 2013. Vol. 10, № 2. P. 54–58. doi: 10.1016/j.jor.2013.03.001

AUTHORS' INFO

Sergei V. Kolesov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-4252-1854;
eLibrary SPIN: 1989-6994;
e-mail: dr-kolesov@yandex.ru

* **Vladimir S. Pereverzev**;
address: 10 Priorova str., 127299 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-6895-8288;
eLibrary SPIN: 8164-1389;
e-mail: vcpereverz@gmail.com

Arkadii I. Kazmin, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-2330-0172;
eLibrary SPIN: 4944-4173;
e-mail: kazmin.cito@mail.ru

Nataliya S. Morozova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-7448-3904;
eLibrary SPIN: 4593-3231;
e-mail: morozcito@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Колесов Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4252-1854;
eLibrary SPIN: 1989-6994;
e-mail: dr-kolesov@yandex.ru

* **Переверзев Владимир Сергеевич**;
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;
ORCID: 0000-0002-6895-8288;
eLibrary SPIN: 8164-1389;
e-mail: vcpereverz@gmail.com

Казьмин Аркадий Иванович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-2330-0172;
eLibrary SPIN: 4944-4173;
e-mail: kazmin.cito@mail.ru

Морозова Наталия Сергеевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7448-3904;
eLibrary SPIN: 4593-3231;
e-mail: morozcito@gmail.com

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Vladimir V. Shvec, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-8884-2410;
e-mail: vshvetcv@yandex.ru

Michail S. Raspopov;
ORCID: 0009-0005-9517-7347;
e-mail: mihail.raspopov74@mail.com

Samir B. Bagirov;
ORCID: 0000-0003-1038-1815;
eLibrary SPIN: 9620-7038;
e-mail: bagirov.samir22@gmail.com

Швец Владимир Викторович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8884-2410;
e-mail: vshvetcv@yandex.ru

Распов Михаил Сергеевич;
ORCID: 0009-0005-9517-7347;
e-mail: mihail.raspopov74@mail.com

Багиров Самир Беккиши оглы;
ORCID: 0000-0003-1038-1815;
eLibrary SPIN: 9620-7038;
e-mail: bagirov.samir22@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624425>

Деформации позвоночника и другие ортопедические нарушения у детей с килевидной деформацией грудной клетки

Е.А. Воробьёва^{1,3}, А.Ю. Разумовский^{2,3}, В.Э. Дубров¹, Д.Ю. Выборнов^{2,3},
И.В. Крестьяшин^{2,3}, З.Б. Митупов^{2,3}, Е.Л. Вахова^{2,3}, А.О. Шомина^{2,3}

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³ Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В связи с яркой клинической манифестацией килевидная деформация грудной клетки зачастую является поводом для первичного обращения к врачу детей, имеющих ряд сопутствующих ортопедических отклонений.

Цель. Выявление ортопедических нарушений, характерных для детей с килевидной деформацией грудной клетки, а также оценка их частоты, клинических проявлений и связи с различными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами.

Материалы и методы. В обсервационное моноцентровое одномоментное исследование были включены 147 детей от 5 до 17 лет с килевидной деформацией грудной клетки. Обследование пациентов включало ортопедический осмотр и рентгенографию позвоночника. Категориальные параметры описывали путём указания абсолютных значений и процентных долей в выборке, количественные — при помощи средних арифметических и стандартных отклонений. Для оценки связи категориальных и количественных величин использовали Т-критерий Стьюдента, для оценки взаимной связи категориальных величин — коэффициент Хи-квадрат ($p < 0,05$).

Результаты. У 3 из 147 (2,0%) детей килевидная деформация грудной клетки являлась проявлением синдрома Марфана. 56 (38,1%) пациентов жаловались на боли в спине, у 125 (85,0%) была выявлена мобильная плоско-вальгусная стопа, у 108 (73,5%) — нарушения осанки. У 22 (15,0%) детей была обнаружена болезнь Шейермана–Мау, у 57 (38,8%) — другие признаки остеохондропатии позвоночника. Жалобы на боли в спине были ассоциированы с единственным объективным признаком — склерозом и узурацией концевых пластин позвонков. Дети, регулярно занимавшиеся спортом, связанным с силовой нагрузкой на мышцы спины, жаловались на боли значительно реже вне зависимости от степени деформации позвоночника.

Заключение. Килевидная деформация грудной клетки у детей в абсолютном большинстве случаев является не изолированным пороком развития, а одним из проявлений дисплазии соединительной ткани и/или дискоординированного роста ребёнка. Таким образом, всем детям с килевидной деформацией грудной клетки должен быть проведён полный ортопедический осмотр. В связи с высокой частотой болевого синдрома в области спины и его значимой связью со слабостью мышечного каркаса всем детям с килевидной деформацией грудной клетки рекомендованы консультация специалиста по лечебной физкультуре и контролируемые занятия видами спорта, связанными с силовыми нагрузками на мышцы спины.

Ключевые слова: килевидная деформация грудной клетки; осанка; остеохондропатия позвоночника; болезнь Шейермана–Мау; боль в спине.

Как цитировать:

Воробьёва Е.А., Разумовский А.Ю., Дубров В.Э., Выборнов Д.Ю., Крестьяшин И.В., Митупов З.Б., Вахова Е.Л., Шомина А.О. Деформации позвоночника и другие ортопедические нарушения у детей с килевидной деформацией грудной клетки // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 159–171. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624425>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624425>

Spinal deformities and other orthopedic disorders in children with pectus carinatum

Ekaterina A. Vorobyeva^{1,3}, Aleksandr Y. Razumovskiy^{2,3}, Vadim E. Dubrov¹,
Dmitriy Y. Vybornov^{2,3}, Ilya V. Krestyashin^{2,3}, Zorikto B. Mitupov^{2,3}, Ekaterina L. Vakhova^{2,3},
Alena O. Shominova^{2,3}

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ Filatov Munitsipal children's hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Owing to its clear clinical manifestation, pectus carinatum is often the reason for the initial visit to the doctor of children with several concomitant orthopedic abnormalities.

AIM: To identify concomitant orthopedic disorders in children with pectus carinatum and assess their frequency, clinical manifestations, and relationships with various modifiable and non-modifiable factors.

MATERIALS AND METHODS: This observational, single-center, cross-sectional study included 147 patients aged 5–17 years with pectus carinatum. Orthopedic examination and radiography of the spine were performed. Categorical values were described by reporting absolute values and percentages in the sample and quantitatively using arithmetic averages and standard deviations. The Student's T-test and Chi-square coefficient were used for assessing the relationship ($p < 0.05$).

RESULTS: In 3/147 (2.0%) children, pectus carinatum was a symptom of genetically confirmed Marfan syndrome. Among 147 children with pectus carinatum, 56 (38.1%) complained of back pain, 125 (85.0%) had a mobile plano-valgus foot, and 108 (73.5%) had postural disorders. Scheuermann disease was detected in 22 (15.0%) children and signs of spinal osteochondrosis in 57 (38.8%). Back pain was associated with sclerosis/usuration of the vertebral end plates. Children who regularly engaged in sports involving forceful load on the back muscles complained of pain less often, regardless of the degree of spine deformity.

CONCLUSIONS: Mobile flat foot, sagittal component of posture disorders, and spinal osteochondrosis are common in children with pectus carinatum. Thus, children with keel chest deformity should undergo orthopedic examination and spinal X-ray in a standing position. Because of the high incidence of back pain and its association with insufficient muscular frame development, children with pectus carinatum are recommended to regularly engage in physical therapy and/or sports associated with loads on the back muscles.

Keywords: pectus carinatum; posture; spinal osteochondrosis; Scheuermann disease; back pain.

To cite this article:

Vorobyeva EA, Razumovskiy AY, Dubrov VE, Vybornov DY, Krestyashin IV, Mitupov ZB, Vakhova EL, Shominova AO. Spinal deformities and other orthopedic disorders in children with pectus carinatum. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):159–171. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624425>

ОБОСНОВАНИЕ

Килевидная деформация грудной клетки (КДГК), в отличие от воронкообразной, крайне редко проявляется при рождении или в раннем возрасте (до 3 лет): как правило, родители отмечают возникновение кия в старшем детском возрасте и его резкое увеличение в пубертатном периоде [1, 2]. Несмотря на позднюю манифестацию, этиология и патогенез формирования кия, вероятно, кроются в генетически детерминированных системных нарушениях. Так, КДГК является одним из диагностических критериев синдрома Марфана, синдрома Нунан и других наследственных заболеваний, связанных с нарушением структуры соединительной ткани [1, 3]. Что касается детей с несиндромальными формами КДГК, в 28% случаев у таких пациентов удаётся обнаружить близких родственников с деформациями грудной клетки [2]. В отечественной литературе несиндромальные формы КДГК, наряду с воронкообразной деформацией, рассматривают как одно из проявлений неспецифической дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [4].

Клинические наблюдения, наравне с генетическими и генеалогическими, свидетельствуют в пользу системного характера нарушений у детей с КДГК [2, 5, 6]. S.A. Naје и соавт. (2009) выявили усиление грудного кифоза у 14% пациентов с деформациями грудной клетки [7]. N. Alasa и соавт. (2021) сообщили о жалобах 13,3% детей с КДГК на боли в спине, при этом у 52,2% пациентов была выявлена покатая форма плеч, у 68,3% — различная высота положения надплечий, у 35,6% — патологический кифоз, у 4,3% — сколиоз (все перечисленные результаты значимо отличались от показателей контрольной группы, включавшей подростков без деформаций грудной клетки). Ранее в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова была отмечена повышенная частота встречаемости болезни Шейермана–Мау (Ш-М) у детей с КДГК [8]. В связи со своей яркой клинической манифестацией именно КДГК зачастую является поводом для первичного обращения к врачу детей, имеющих не выявленные ранее комплексные ортопедические нарушения, которые не были предметом жалоб со стороны пациента и его родителей. Создание протокола первичного обследования и лечения таких пациентов требует предварительного исследования наиболее характерных для детей с КДГК ортопедических отклонений, анализа их частоты, клинических проявлений и связи с различными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами.

Цель исследования — выявление ортопедических нарушений, характерных для детей с килевидной деформацией грудной клетки, а также оценка их частоты, клинических проявлений и связи с различными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено одномоментное срезовое моноцентровое наблюдательное исследование, в которое были включены все дети с КДГК, обратившиеся к ортопеду или торакальному хирургу в Детскую городскую клиническую больницу им. Н.Ф. Филатова в 2021 году.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование стали согласие родителей или иных законных представителей на участие в исследовании и выявление у ребёнка КДГК при клиническом осмотре. *Из выборки были исключены* пациенты с детским церебральным параличом и другими неврологическими нарушениями, а также дети, имеющие в анамнезе оперативные вмешательства на органах грудной клетки, пороки развития сердца или лёгких, переломы позвоночника, рёбер или грудины.

Условия проведения

Исследование было проведено в условиях консультативно-диагностического центра Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова в 2021 году.

Продолжительность исследования

Исследование являлось одномоментным срезовым, формирование выборки производили в течение 2021 года.

Описание медицинского вмешательства и интерпретации клинических данных

В ходе первичного осмотра детей и подростков регистрировали жалобы, послужившие причиной обращения к врачу, и особенности семейного анамнеза. Пациентов прицельно расспрашивали о наличии жалоб на боли в спине в покое и при физических нагрузках, регулярности (2 раза в неделю и более) занятий спортом. Помимо наличия или отсутствия спортивного анамнеза специально отмечали характер спортивных нагрузок: плавание, виды спорта, связанные с силовой нагрузкой на мышцы спины, грудной клетки и пояса верхних конечностей (занятия в тренажёрном зале, борьба, гребля и др.), и прочие (футбол, теннис и др.). Отдельно отмечали детей, прекративших занятия спортом в течение года перед обращением в связи с субъективными причинами со стороны ребёнка (ощущение усталости или боли в спине, утомляемость, отсутствие мотивации и т.п.).

При первичном осмотре устанавливали морфологические особенности грудной клетки ребёнка. По расположению вершины кия относительно грудины выявляли симметричные деформации (грудина является наиболее выступающей точкой и не ротирована), правосторонние и левосторонние формы (вершина кия расположена латерально и представлена рёберными хрящами, грудина, как правило, ротирована).

Всем пациентам измеряли рост и массу тела, отмечали наличие стрий на кожном покрове. В ходе ортопедического осмотра определяли тип осанки (нормальная, ослабленная, кифотическая, лордотическая, кифолордотическая, прямая спина) [9], фиксировали крыловидное выстояние лопаток, приведение плеч впереди, наличие или отсутствие шейного гиперлордоза. Всем детям проводили функциональные прямой и боковой тесты Адамса. Оценку гипермобильности суставов проводили по общепринятой для детей старшего возраста балльной шкале Бейтона [10], включающей следующие показатели: пассивное разгибание пятого пальца кисти более 90° , пассивное приведение первого пальца к сгибательной поверхности предплечья, переразгибание в локтевых и коленных суставах более 10° (каждый из признаков оценивался 1 баллом при моностеральном проявлении, 2 баллами — при билатеральном), касание пола ладонями при наклоне без сгибания в коленных суставах (1 балл). Согласно шкале Бейтона, 3–4 балла соответствовали лёгкой степени гипермобильности, 5–8 баллов — умеренной, 9 баллов — выраженной гипермобильности [10].

При ортопедическом осмотре отмечали патологическую установку стоп ребёнка и оценивали мобильность стопы, регистрировали факт использования ортопедических стелек или оперативной коррекции плоскостопия (артрозрез).

В связи с выявлением в более раннем исследовании повышенной частоты болезни Ш-М у бессимптомных пациентов детского возраста с КДГК [8] всем детям выполняли рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях в положении стоя. На рентгенограммах в прямой проекции отмечали наличие и степень фронтальной девиации оси позвоночника (сколиоза). Для рентгенологической оценки сагиттального баланса использовали измерение наиболее клинически значимых параметров — грудного кифоза, поясничного лордоза и угла наклона крестца [11]. Важно отметить, что в зарубежной литературе распространены два варианта оценки величины грудного кифоза: измерение наибольшего угла между замыкательными пластинками позвонков в пределах грудного отдела или фиксированного угла между верхней замыкательной пластинкой T4 и нижней замыкательной пластинкой T12 [11, 12]. В работе использовали общепринятый в отечественной литературе метод измерения величины наибольшей дуги, расположенной между переходными позвонками, вне зависимости от её уровня [13, 14]. Угол поясничного лордоза измеряли между линиями верхней замыкательной пластинки L1 и замыкательной пластинкой крестца [12]. Наклон крестца (sacral slope) оценивали путём измерения угла между горизонтальной линией и верхней замыкательной пластинкой S1 [15]. Полученные значения изгибов позвоночника в боковой проекции сравнивали с описанными в литературе нормальными значениями (грудной кифоз — от 19° до 45° , поясничный лордоз — от 30° до 60° , наклон крестца — от 35° до 45°) [16].

При анализе рентгенограмм отмечали наличие или отсутствие структурных нарушений тел позвонков, являющихся признаками ювенильной остеохондропатии: асептических некрозов апофизов, склероза и узурации замыкательных пластинок тел позвонков, грыж Шморля. Рентгенологическим диагностическим критерием болезни Ш-М считали клиновидную деформацию трёх смежных позвонков более 5° [14]. Кроме признаков остеохондропатии, при оценке рентгенограмм отмечали все патологические «случайные находки»: расщепление дужек позвонков, спондилолиз, спондилолистез и др.

Этическая экспертиза

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова от 14.09.2020 г., протокол № 10/20.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Для статистической обработки данных был использован программный пакет SPSS Statistics 28 (SPSS Inc., Chicago). Категориальные значения описывали путём указания абсолютных значений и процентных долей в выборке. Антропометрические показатели роста и индекса массы тела (ИМТ) сравнивали с популяционными средними для детей от 5 до 19 лет, опубликованными на сайте ВОЗ (2007) [17]. «Ряды» количественных значений (возраст, величины дуг позвоночника на рентгенограммах) оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для возраста была получена асимптотическая значимость 0,152, для всех параметров, описывающих дуги позвоночного столба, — 0,200, таким образом, выборки имели нормальное распределение и были описаны при помощи средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. Для оценки связи болевого синдрома в области спины с ростом и возрастом использовали Т-критерий Стьюдента (нулевая гипотеза — средний возраст и рост детей, отмечающих и не отмечающих боли в области спины, не различаются, критерий значимости различий $p < 0,05$). Для исследования связи болевого синдрома в спине с фактом занятий различными видами спорта (категориальные пары признаков) использовали расчёт коэффициента Хи-квадрат, критерий значимости $p < 0,05$ [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

За исследуемый период в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова обратились 147 детей с килевидной деформацией грудной клетки: 123 (83,7%) мальчика и 24 (16,3%) девочки, средний возраст составил $12,9 \pm 2,5$ года.

Основной причиной обращения к врачу у всех детей явился неудовлетворительный внешний вид грудной

Таблица 1. Особенности семейного анамнеза детей с килевидной деформацией грудной клетки**Table 1.** Family history of the children with pectus carinatum

Патология	Количество детей, <i>n</i> (доля в выборке, %)
Деформации грудной клетки:	27 (18,4)
– килевидная	18 (12,2)
– воронковидная	8 (5,4)
– килевидная и воронковидная	1 (0,7)
Синдром Марфана	3 (2,0)
Сколиоз	21 (14,3)
Болезнь Шойермана–May	1 (0,7)
Плоскостопие	30 (20,4)

клетки. 17 (11,6%) детей жаловались на повышенную утомляемость и плохую переносимость физической нагрузки, 56 (38,1%) пациентов самостоятельно или при активном расспросе отмечали боли в спине и/или регулярно возникающее ощущение напряжения/мышечного утомления в области спины, по интенсивности сравнимое с болевым синдромом.

На момент первичного осмотра 88 (59,9%) детей регулярно (2 раза в неделю и более) занимались спортом, из них 40 (27,2%) — плаванием, 44 (29,9%) — видами спорта, связанными с интенсивными силовыми нагрузками на мышцы спины (борьба, занятия в тренажёрном зале, спортивные танцы, акробатика, гребля, скалолазание и др.). 34 ребёнка (23,1%) прекратили регулярные занятия спортом в течение последнего года по субъективным причинам (повышенная утомляемость, отсутствие

желания или мотивации, нехватка времени, социальные трудности и др.).

Особенности семейного анамнеза пациентов представлены в табл. 1.

У 3 (2,0%) детей КДГК являлась симптомом генетически подтверждённого синдрома Марфана. У 11 (7,5%) пациентов деформация грудной клетки была врождённым пороком, у 136 (92,5%) — приобретённым, из них 119 (81%) отмечали появление или резкое увеличение килея в период активного роста.

Рост 120 (81,6%) детей с КДГК превышал средний показатель для возрастной группы (по данным ВОЗ, 2007), а у 118 (80,3%) ИМТ оказался ниже возрастной медианы [17].

У 68 пациентов (46,3%) деформация грудной клетки была симметричной, у 51 (34,7%) — правосторонней, у 28 (19,0%) — левосторонней.

Выявленные по результатам кинического осмотра сопутствующие ортопедические нарушения, а также их частота представлены в табл. 2. Результаты клинической оценки состояния осанки отражены в табл. 3. Рентгенологические показатели сагиттального баланса, а также обнаруженные при рентгенографии позвоночника детей с КДГК признаки остеохондропатии и другие патологические находки показаны в табл. 4.

На рис. 1 представлены результаты ортопедического осмотра и рентгенограмма грудного отдела позвоночника ребёнка 16 лет с КДГК и жалобами на боль в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника.

Связь болевого синдрома в области спины с ростом, возрастом, состоянием осанки, деформацией позвоночного столба, нарушением структуры позвонков и спортивным анамнезом отражена в табл. 5.

Таблица 2. Сопутствующие ортопедические нарушения и признаки дисплазии соединительной ткани у детей с килевидной деформацией грудной клетки**Table 2.** Concomitant orthopedic disorders and signs of connective tissue dysplasia in children with pectus carinatum

Ортопедические нарушения		Количество детей, <i>n</i> (доля в выборке, %)
Разница в длине нижних конечностей более 1 см		10 (6,8)
Мобильная плоско-вальгусная стопа*		125 (85,0)
Приведение переднего отдела стопы		5 (3,4)
Признаки дисплазии соединительной ткани		
	отсутствует (<3 баллов)	96 (65,3)
Генерализованная гипермобильность суставов по шкале Бейтона	лёгкая (3–4 балла)	26 (17,7)
	умеренная (5–8 баллов)	25 (17,0)
	выраженная (9 баллов)	0 (0)
Миопия		17 (11,6)
Астигматизм		6 (4,1)
Стрии в области спины		20 (13,6)

Примечание. * — из 22 пациентов с нормальной установкой стоп 12 постоянно носили индивидуальные ортопедические стельки, 2 пациентам был выполнен артрозрез.

Note. * — 12 patients of 22 with normal foot alignment used foot orthoses, 2 children had underwent arthroeresis previously.

Таблица 3. Нарушения осанки и мышечного баланса у детей с килевидной деформацией грудной клетки, *n* (%)

Table 3. Posture and muscle balance disorders in children with pectus carinatum, *n* (%)

Состояние осанки	Нормальная осанка	39 (26,5)
	Ослабленная осанка	18 (12,2)
	Кифотическая осанка	49 (33,3)
	Лордотическая осанка	15 (10,2)
	Кифолордотическая осанка	19 (12,9)
	Прямая спина (spina recta)	7 (4,8)
Другие отклонения сагиттального баланса и мышечного тонуса в области грудной клетки, шеи	Крыловидные лопатки	115 (78,2)
	Усиление шейного лордоза	119 (81,0)
	Покатые, приведённые кпереди плечи	134 (91,2)

Таблица 4. Рентгенологические показатели и структурные нарушения позвонков у детей с килевидной деформацией грудной клетки, *n* (%)

Table 4. X-ray parameters and structural disorders of the vertebrae in children with pectus carinatum, *n* (%)

Сколиоз	Отсутствует	62 (42,2)
	Менее 10° (сколиоз I степени)	75 (51,0)
	От 10 до 25° (сколиоз II степени)	8 (5,4)
	От 26 до 50° (сколиоз III степени)	2 (1,4)
	Более 50° (сколиоз IV степени)	0 (0)
Грудной кифоз	Средняя величина дуги, <i>M±SD</i>	32,6±12,3
	Нормальный кифоз	98 (66,7)
	Сглаженный кифоз	23 (15,6)
	Усиленный кифоз	26 (17,7)
Поясничный лордоз	Средняя величина дуги, <i>M±SD</i>	54,5±10,1
	Нормальный лордоз	100 (68,0)
	Сглаженный лордоз	6 (4,1)
	Усиленный лордоз	41 (27,9)
Наклон крестца (sacral slope)	Средняя величина, <i>M±SD</i>	38,0±8,4
	Нормальный	70 (47,6)
	Уменьшен	39 (26,5)
	Избыточен	38 (25,9)
Остеохондропатия	Болезнь Шейермана–Мау (клиновидная деформация 3 смежных позвонков более 5°)	22 (15,0)
	Асептический некроз апофизов (limbus vertebrae)	57 (38,8)
	Узурация и/или повышение плотности, «слоистость» концевых пластин тел позвонков	57 (38,8)
	Грыжи Шморля	36 (24,5)
Другие рентгенологические находки	Спондилез и спондилолистез I степени L5-S1	20 (13,6)
	Расщепление дужки позвонка L5 (spina bifida occulta)	6 (4,2)

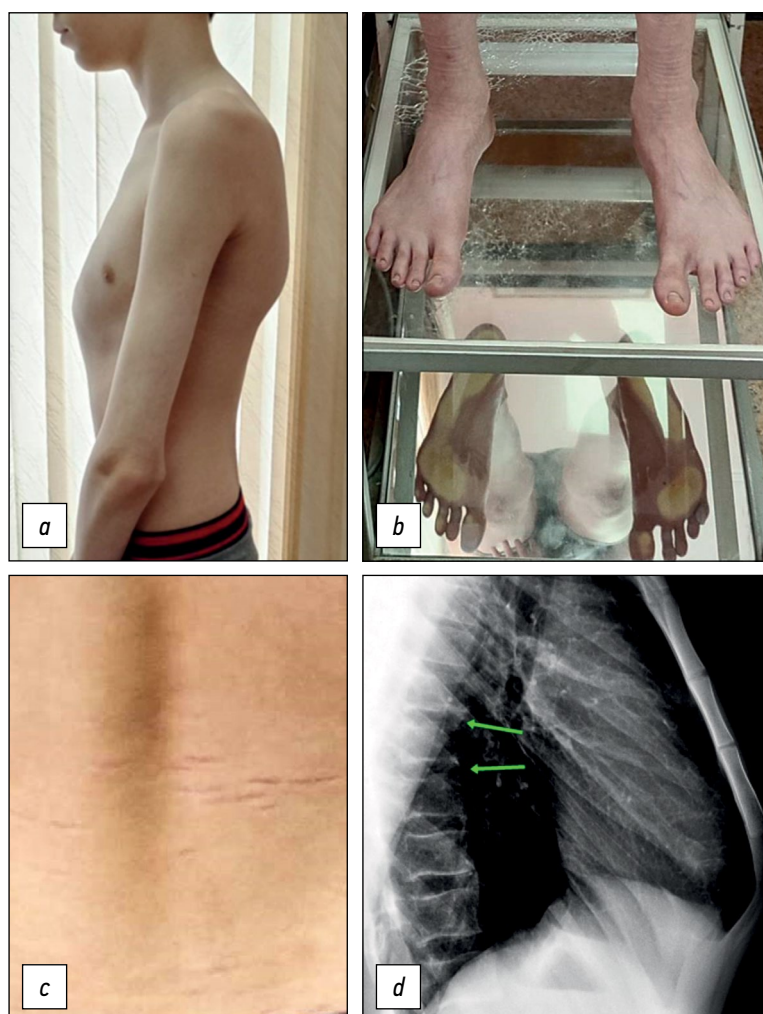


Рис. 1. Результаты клинического и инструментального обследования юноши 16 лет с килевидной деформацией грудной клетки: *a* — привычная поза ребёнка — ослабленная осанка, крыловидное выстояние лопаток, приведение впереди плеч, шейный гиперлордоз; *b* — приведение переднего отдела левой стопы; *c* — стрии на спине в поясничной области; *d* — на рентгенограммах грудной клетки в боковой проекции — склероз и узурация концевых пластинок позвонков (признаки ювенильной остеохондропатии).

Fig. 1. The results of a clinical and instrumental examination of a 16-year-old boy with pectus carinatum: *a* — the child's usual posture — weak posture, pterygoid scapular protrusion, adduction of the shoulders anteriorly, cervical hyperlordosis; *b* — adduction of the left forefoot; *c* — stretch marks on the back in the lumbar region; *d* — sclerosis and usuration of the end plates of the vertebrae (signs of juvenile osteochondrosis) on the lateral radiographs of the chest.

ОБСУЖДЕНИЕ

Семейный анамнез

Согласно результатам настоящего исследования, отягощённый семейный анамнез деформаций грудной клетки удалось выявить у 18,4% больных. Несколько отличные результаты были опубликованы N. Alasa и соавт., обнаружившими отягощённый семейный анамнез у 28% детей с КДГК [2]. Несмотря на различия количественного показателя, значимость генетического фактора в формировании патологии не вызывает сомнений.

Результаты антропометрии

Полученные в настоящем исследовании данные о сниженном ИМТ у 80,3% детей с КДГК согласуются с результатами N. Alasa и соавт. (2021). Авторы сравнивали

ИМТ подростков с КДГК и относительно здоровых представителей контрольной группы и обнаружили значимые различия — 17,5 кг/м² по сравнению с 20,7 кг/м² в группе контроля [2]. Вероятно, снижение ИМТ отчасти связано с высоким ростом пациентов (превышение среднего показателя для возрастной группы в 81,6% случаев), что, однако, не противоречит факту склонности пациентов с КДГК к общей астении.

Результаты общего ортопедического осмотра и признаки дисплазии соединительной ткани у детей с килевидной деформацией грудной клетки

Наиболее частым сопутствующим ортопедическим нарушением у детей с КДГК стало мобильное плоскостопие.

Таблица 5. Связь болевого синдрома в области спины у детей с килевидной деформацией грудной клетки с ростом, возрастом, деформациями позвоночного столба, рентгенологическими признаками ювенильной остеохондропатии и данными спортивного анамнеза

Table 5. The relationship between back pain and height, age, spinal column deformities, radiological signs of juvenile osteochondrosis and sports history data in children with pectus carinatum

Показатель	Статистический инструмент, количество степеней свободы и критерий значимости различий	p
Общие данные		
Рост	Коэффициент корреляции Стьюдента, $df=2$, $p=0,05$	0,144
Возраст		0,003*
Нарушения осанки		
Патологическая осанка	Хи-квадрат, $df=2$, $p=0,05$	
Патологические дуги позвоночного столба (по результатам рентгенографии)		
Сколиоз II и более степени	Хи-квадрат, $df=2$, $p=0,05$	0,292
Патологический кифоз		0,678
Патологический лордоз		0,304
Патологический наклон крестца		0,894
Нарушения структуры позвонков (по результатам рентгенографии)		
Узурации, склероз концевых пластин	Хи-квадрат, $df=2$, $p=0,05$	0,029*
Некрозы апофизов		0,385
Клиновидная деформация 3 и более смежных позвонков		0,126
Грыжи Шморля		0,834
Спортивный анамнез		
Наличие/отсутствие	Хи-квадрат, $df=2$, $p=0,05$	0,082
Плавание		0,936
Виды спорта, включающие силовые нагрузки на мышцы спины, грудной клетки, пояса верхних конечностей		0,042*

Примечание. * — различия показателей между группами детей, отмечающих и не отмечающих наличие болевого синдрома в области спины, статистически значимы.

Note. * — statistically significant differences between the groups of children with and without back pain.

В настоящее время это состояние расценивают не как заболевание, требующее лечения, а как проявление неспецифической ДСТ и дискоординированного роста ребёнка [4, 10]. Несмотря на выявление у ряда детей с КДГК других признаков ДСТ (стрии, миопия, астигматизм), у большинства пациентов (65,3%) не было отмечено генерализованной гипермобильности суставов, у 17,7 и 17,0% наблюдалась лёгкая и умеренная степень гипермобильности соответственно. У 6,8% детей была обнаружена разница в длине нижних конечностей более 1 см, что приводило к асимметрии осанки и зачастую ошибочно трактовалось при профилактических осмотрах как сколиотическая деформация позвоночника.

Деформации позвоночного столба и нарушения осанки у детей с килевидной деформацией грудной клетки

Полученные в настоящем исследовании результаты сопоставимы с литературными данными. S.A. Haje и соавт.

(2009) при обследовании 4012 пациентов с деформациями грудной клетки выявили усиление грудного кифоза у 14% больных (в настоящем исследовании — у 17,7%), сколиоз I–II степени (угол Кобба от 5 до 19°) — у 42% пациентов (в настоящем исследовании — у 51,0%), сколиоз III–IV степени (угол Кобба от 20 до 52°) — у 1,3% больных (в настоящем исследовании — у 1,4%) [7]. Отличие частоты сколиоза I–II степени объясняется использованием различных классификаций: в данной работе применяли классификацию сколиоза по Чаклину, соответственно, сколиоз I степени регистрировали при выявлении торсии позвонков и патологической дуги во фронтальной плоскости более 1°, а не более 5°, как в работе S.A. Haje и соавт.

Повышенная частота деформаций позвоночного столба и нарушений осанки у подростков с КДГК была отмечена N. Alaca и соавт. (2021) [2]: авторы выявили у 52,2% пациентов покатую форму плеч, у 68,3% — различную высоту положения надплечий, у 35,6% — патологический кифоз, у 4,3% — сколиоз (все перечисленные результаты

значимо отличались от показателей контрольной группы — подростков без деформаций грудной клетки). Статистически значимыми оказались ухудшение осанки по шкале New York Posture Rating (в среднем 43,3 балла по сравнению с 59,1 в группе контроля). Более значимые нарушения осанки у подростков с КДГК описаны N. Alaca и соавт. в 2020 г.: у 100% пациентов — усиление шейного лордоза, у 95,7% — покатая форма плеч, у 91,3% — разная высота положения надплечий, у 83,3% — кифотическая осанка, у 56,6% — сколиотическая осанка [5]. Результаты настоящего исследования несколько отличаются от данных, опубликованных N. Alaca и соавт. [5]: самым распространённым типом нарушения также стала кифотическая осанка (постуральная круглая спина), однако её частота оказалась значительно ниже (33,3 против 83,3% по данным N. Alaca и соавт. [5]). Важно отметить, что кифотическая осанка встречалась у пациентов значительно реже, чем крыловидное выстояние лопаток и шейный гиперлордоз (78,2 и 81,0% соответственно), зачастую создающие ложное впечатление об усилении грудного кифоза и кифотическом типе осанки (рис. 2). Эти состояния возможно дифференцировать при помощи двух приёмов. Во-первых, осмотр спины ребёнка позволяет оценить степень выстояния лопаток относительно позвоночника и, соответственно, их влияние на формирование ложного кифотического сагиттального профиля. Во-вторых, для кифотической осанки строго облигатным признаком

является смещение центра тяжести кпереди (вертикальная линия, проведённая на сагиттальном профиле вниз от заднего края ушной раковины, располагается кпереди от центра плечевых суставов, больших вертелов и переднего края наружной лодыжки) [9].

Ранее авторами был выявлен феномен повышенной распространённости болезни Ш-М среди детей с КДГК, а также манифестации болевого синдрома у подростков с сочетанием КДГК и болезнью Ш-М в возрасте 15–16 лет [8]. Аналогично, в настоящем исследовании из 147 детей с КДГК болезнь Ш-М была выявлена у 22 (15,0%) пациентов. Ригидный грудной кифоз на момент осмотра сформировался только у одного юноши 16 лет. У 8 из 9 (89,9%) детей младшей возрастной группы (5–13 лет) болезнь Ш-М не имела клинических проявлений и была выявлена только при скрининговой рентгенографии, в то время как в старшей возрастной группе (14–16 лет) 11 из 13 (84,6%) подростков с симптомокомплексом «КДГК+болезнь Ш-М» жаловались на боли в спине.

Болевой синдром в области спины и его связь с объективными клиническими данными и спортивным анамнезом

N. Alaca и соавт. (2021) сообщили о жалобах 13,3% детей с КДГК на боли в спине [2]. По результатам настоящего исследования этот показатель оказался значительно выше — 38,1%. В связи со столь высокой распространённостью жалобы, непосредственно влияющей на качество жизни, авторы сочли необходимым проведение более глубокого анализа литературных и клинических данных с целью выявления факторов, ассоциированных с болью в спине у детей с КДГК.

По данным С. Hasler (2013), болевой синдром в области спины впервые возникает в детском и подростковом возрасте более чем в 20% наблюдений. Авторы отмечают, что манифестация болевого синдрома в области спины, как правило, ассоциирована с двумя основными факторами: во-первых, с высокой скоростью линейного роста, приводящей к мышечной дискоординации, а во-вторых — с гиподинамией или, напротив, профессиональными занятиями спортом. Дизайн настоящего исследования не позволял оценить пиковую скорость роста пациентов, однако мы отметили, что у 81,6% детей с КДГК рост оказался выше медианы для соответствующей возрастной группы. Анализ связи спортивного анамнеза с болевым синдромом в области спины позволил выявить следующую закономерность: дети, регулярно занимавшиеся видами спорта, включающими силовые нагрузки на мышцы спины, грудной клетки и пояса верхних конечностей, жаловались на боли в спине значительно реже вне зависимости от степени деформации позвоночного столба ($p=0,042$). При этом связь жалоб на болевой синдром с наличием спортивного анамнеза не достигла статистической значимости ($p=0,082$), а занятия плаванием не оказывали значимого влияния на частоту болевого синдрома ($p=0,936$).

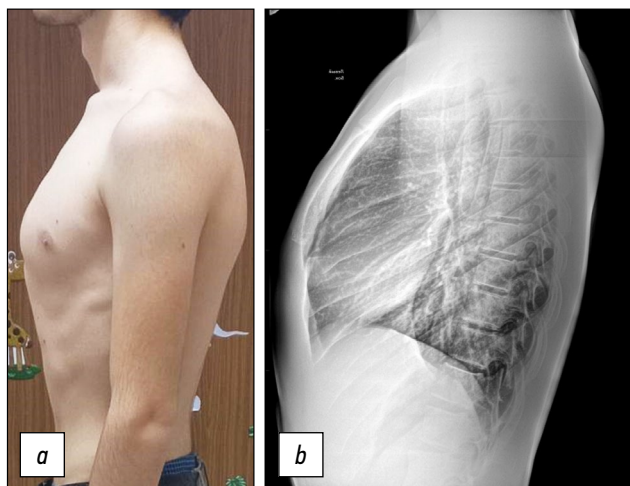


Рис. 2. Внешний вид (а) и рентгенограмма грудной клетки в боковой проекции (б) юноши 17 лет с килевидной деформацией грудной клетки. Выстоящие лопатки создают ложное представление об увеличении грудного кифоза. Отклонения туловища от вертикальной оси в сагиттальной плоскости нет, осанка не нарушена. На рентгенограммах в боковой проекции грудной кифоз в норме.

Fig. 2. Appearance (a) and radiographs (b) of a 17-year-old child with pectus carinatum. Protruding shoulder blades create a false impression of increased thoracic kyphosis. There is no deviation of the body from the vertical axis in the sagittal plane, there is no posture disturbance. On lateral radiographs, thoracic kyphosis is normal.

Единственной объективной клинической находкой, достоверно ассоциированной с жалобами на боли в спине у детей с КДГК, оказались склероз и узурация концевых пластин позвонков ($p=0,029$). Литературные сведения об объективных клинических данных, связанных с болевым синдромом в области спины у подростков, очень разнородны, а иногда и противоречивы [18–21]. По результатам метаанализа А. Lawan и соавт. (2021) [19], изменения концевых пластинок позвонков (склероз, узурации и грыжи Шморля) оказались достоверно ассоциированными с болевым синдромом в области спины. При этом авторы отмечают, что широкий размах численных показателей в различных работах позволяет говорить лишь о средней вероятности корреляции событий, и констатируют необходимость стандартизации подходов к оценке как клинических, так и инструментальных данных.

Отдельного внимания заслуживает обсуждение клинической значимости такого рентгенологического признака остеохондропатии, как асептические некрозы апофизов позвонков. При этой патологии на рентгенограммах отмечают нарушение структуры (лизис или склероз) апофизов, нарушение взаимного расположения апофиза и тела позвонка. В случае прогрессирования процесса у детей старших возрастных групп и взрослых формируется так называемый *limbus vertebrae* — протрузия пульпозного ядра через апофизарное кольцо. *Limbus vertebrae* часто становится случайной находкой при скрининговом обследовании бессимптомных подростков, занимающихся видами спорта, связанными с циклическим переразгибанием спины, и, в соответствии с современными представлениями, считается вариантом нормы [20]. Литературный поиск позволил обнаружить ряд клинических случаев, описывающих *limbus vertebrae* у пациентов с болевым синдромом в области позвоночника, однако авторы работ единогласно трактуют характер боли как механический (спазм паравертебральных мышц или радикулопатия). Таким образом, связь *limbus vertebrae* с болевым синдромом в области спины до сих пор остаётся недоказанной [20, 21].

По данным С.С. Hasler [22], позвонок с незакрытой зоной роста испытывает два вида нагрузки: со стороны непосредственно прикреплённых к нему мышц и со стороны смежных межпозвоночных дисков. В результате на позвоночник воздействуют деформирующие силы изгиба, сжатия, растяжения и сдвига, приводящие к развитию наиболее частых патологий: болезни Ш-М, дископатий, спондилолиза, переломов позвонков и сколиоза [22].

Несмотря на обнаружение столь очевидных морфологических изменений позвоночника, по мнению авторов, боль в области спины у подростков, как правило, бывает вызвана не структурными нарушениями позвонков, а функциональными причинами — локальным мышечным спазмом (миогелозом) в паравертебральной или пояснично-тазовой области.

Непервостепенная значимость морфологических нарушений позвоночника в формировании болевого синдрома была отмечена и А. Smith и соавт. в 2008 году: по результатам проведённого ими исследования, нарушения осанки у подростков 13–15 лет были ассоциированы с более высокой частотой болевого синдрома в нижних отделах спины (рентгенограммы в исследовании не оценивали) [23]. По результатам настоящего исследования, значимой связи болевого синдрома с нарушениями осанки обнаружено не было.

Несовершенство мышечного каркаса (недостаточность функции статических мышц) у детей с КДГК было подтверждено N. Alasa и соавт. (2021): сила мышц спины у подростков с КДГК составила 18,8 кг и значимо отличалась от показателя контрольной группы — 32,7 кг [2]. Оценка силы и тонуса статических мышц не входила в задачи настоящего исследования, однако некоторое представление о состоянии мышечного каркаса можно составить путём анализа жалоб и анамнестических данных. При первичном обращении только 11,6% детей жаловались на повышенную утомляемость и плохую переносимость физической нагрузки, однако факт прекращения регулярных занятий спортом в течение последнего года 23,1% пациентов свидетельствует в пользу значительно более широкой распространённости общей астении среди детей с КДГК. По данным ряда авторов [2, 5, 7] и результатам настоящего исследования, нарушения мышечного баланса (крыловидные лопатки, шейный гиперлордоз и приведение плеч) присутствуют более чем у 80% детей с КДГК, в то время как более серьёзные отклонения — деформации позвоночного столба и структурные нарушения позвонков — менее чем у половины. Вероятно, снижение тонуса мышц и отставание пассивного растяжения мышечного фиброзного каркаса во время пубертатного скачка линейного роста у детей с КДГК следует рассматривать в качестве первичного этиологического фактора как для манифестации болевого синдрома в области спины, так и для развития ювенильной остеохондропатии и нарушений осанки. В свою очередь, узурации и склероз концевых пластин позвонков являются не прямым этиологическим фактором болевого синдрома, а первым рентгенологическим проявлением дискоординации нагрузки на позвоночник.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Килевидная деформация грудной клетки у детей в абсолютном большинстве наблюдений является не изолированным пороком развития, а одним из проявлений дисплазии соединительной ткани и/или дискоординированного роста ребёнка. Наиболее частыми ортопедическими нарушениями у детей с килевидной деформацией грудной клетки являются мобильная плоская стопа, нарушения сагиттального баланса позвоночника (кифотическая или кифолордотическая осанка, спондилолистез L5-S1) и ювенильная остеохондропатия грудного и поясничного отделов позвоночника (в том числе болезнь

Шейермана–May). Таким образом, всем детям с килевидной деформацией грудной клетки должен быть проведён полный ортопедический осмотр, выполнена рентгенография грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника в положении стоя. В связи с высокой частотой болевого синдрома в области спины и его значимой связью с недостаточным развитием мышечного каркаса всем детям с килевидной деформацией грудной клетки необходимо рекомендовать консультацию специалиста по лечебной физкультуре и регулярные занятия лечебной физкультурой и/или видами спорта, связанными с силовыми нагрузками на мышцы спины, грудной клетки и пояса верхних конечностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Е.А. Воробьёва — обследование и лечение пациентов с килевидной деформацией грудной клетки, статистическая обработка и анализ данных, написание текста статьи; А.Ю. Разумовский — обследование и лечение детей с килевидной деформацией грудной клетки, организация работы мультидисциплинарной бригады для оказания помощи таким пациентам, редактирование текста статьи; В.Э. Дубров — разработка дизайна исследования, написание и рецензирование текста статьи, организация взаимодействия с локальным этическим комитетом и подготовка материалов для его заседания; Д.Ю. Выборнов — обследование и лечение пациентов с килевидной деформацией грудной клетки, организация работы мультидисциплинарной бригады для оказания помощи таким пациентам, редактирование текста статьи; И.В. Крестьяшин, З.Б. Митупов, Е.Л. Вахова — обследование и лечение пациентов с килевидной деформацией грудной клетки, написание и рецензирование текста статьи; А.О. Шомина — обследование и лечение пациентов с килевидной деформацией грудной клетки, написание текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kolvekar S.K., Pilegaard H.K. Chest Wall Deformities and Corrective Procedures. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. 170 p. doi: 10.1007/978-3-319-23968-2
2. Alaca N., Yüksel M. Comparison of physical functions and psychosocial conditions between adolescents with pectus excavatum, pectus carinatum and healthy controls // *Pediatr Surg Int.* 2021. Vol. 37, № 6. P. 765–75. doi: 10.1007/s00383-021-04857-7
3. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // *J Med Genet.* 2010. Vol. 47, № 7. P. 476–485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785
4. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // *Педиатр.* 2016. № 2. С. 5–39. doi: 10.17816/PED725-39

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий 15.04.2021 г. и 22.02.2022 г.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.A. Vorobyeva — clinical examination and treatment of patients with pectus carinatum, analyzing the data, writing the text of the article; A.Y. Razumovskiy — clinical examination and treatment of children with pectus carinatum, organization of a multidisciplinary medical team working, editing the text of the article; V.E. Dubrov — development of the research design, writing and reviewing the text of the article, organizing interaction with the local ethics committee and preparing materials for its meeting; D.Y. Vybornov — clinical examination and treatment of children with pectus carinatum, organization of a multidisciplinary medical team working, editing the text of the article; I.V. Krest'yashin, Z.B. Mitupov, E.L. Vakhova — clinical examination and treatment of patients with pectus carinatum, writing and reviewing the text of the article; A.O. Shominova — clinical examination and treatment of patients with pectus carinatum, writing the text of the article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript 15.04.2021 and 22.02.2022.

5. Alaca N., Alaca İ., Yüksel M. Does physiotherapy applied in conjunction with compression brace treatment in patients with pectus carinatum have efficacy? A preliminary randomized-controlled study // *Pediatr Surg Int.* 2020. Vol. 36, № 7. P. 789–97. doi: 10.1007/s00383-020-04675-3
6. Desmarais T.J., Keller M.S. Pectus carinatum // *Curr Opin Pediatr.* 2013. Vol. 25, № 3. P. 375–381. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283604088
7. Haje S.A., de Podestá Haje D. Orthopedic approach to pectus deformities: 32 years of studies // *Rev Bras Ortop.* 2009. Vol. 44, № 3. P. 191–198. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30067-7
8. Воробьёва Е.А., Разумовский А.Ю., Дубров В.Э., и др. Сочетание килевидной деформации грудной клетки и болезни Шейермана — Май у детей: эмпирическая закономерность или сомитный синдром // *Российский вестник детской хирургии,*

анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 13, № 1. С. 13–24. doi: 10.17816/psaic1491

9. Magee D.J., Manske R.C. *Orthopedic physical assessment*. 7th ed. Missouri: Elsevier, 2021. doi: 10.17816/psaic1491

10. Мицкевич В.А. Ортопедия первых шагов. 5-е изд. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2021. 359 с.

11. Vialle R., Levassor N., Rillardon L., et al. Radiographic analysis of the sagittal alignment and balance of the spine in asymptomatic subjects // *J Bone Joint Surg Am*. 2005. Vol. 87, № 2. P. 260–267. doi: 10.2106/JBJS.D.02043

12. Schlösser T.P., Vincken K.L., Rogers K., et al. Natural sagittal spino-pelvic alignment in boys and girls before, at and after the adolescent growth spurt // *Eur Spine J*. 2015. Vol. 24, № 6. P. 1158–1167. doi: 10.1007/s00586-014-3536-z

13. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах и рисунках. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2002. 187 с. EDN: VTGEGN

14. Михайловский Н.В.; Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России». Болезнь Шойермана–May. Клинические рекомендации [Internet]. Новосибирск, 2013. 27 с. Дата обращения: 24.10.2023. Режим доступа: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Ffiles.cito-priorov.ru%2Fcito%2Fkr_association%2F%25D0%2591%25D0%25BE%25D0%25BB%25D0%25B5%25D0%25B7%25D0%25BD%25D1%258C%25D0%25A8%25D0%25BE%25D0%25B9%25D0%25B5%25D1%2580%25D0%25BC%25D0%25B0%25D0%25BD%25D0%25B0-%25D0%259C%25D0%25B0%25D1%2583.doc&wdOrigin=BROWSELINK

REFERENCES

1. Kolvekar SK, Pilegaard HK. *Chest Wall Deformities and Corrective Procedures*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. 170 p. doi: 10.1007/978-3-319-23968-2

2. Alaca N, Yüksel M. Comparison of physical functions and psychosocial conditions between adolescents with pectus excavatum, pectus carinatum and healthy controls. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(6):765–75. doi: 10.1007/s00383-021-04857-7

3. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476–85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785

4. Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF, et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russia guidelines. *Pediatrician*. 2016;7(2):5–39. (In Russ). doi: 10.17816/PED725-39

5. Alaca N, Alaca İ, Yüksel M. Does physiotherapy applied in conjunction with compression brace treatment in patients with pectus carinatum have efficacy? A preliminary randomized-controlled study. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(7):789–97. doi: 10.1007/s00383-020-04675-3

6. Desmarais TJ, Keller MS. Pectus carinatum. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(3):375–81. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283604088

7. Haje SA, de Podestá Haje D. Orthopedic approach to pectus deformities: 32 years of studies. *Rev Bras Ortop*. 2009;44(3):191–8. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30067-7

8. Vorobyeva EA, Razumovskiy AYU, Dubrov VE, et al. Combination of pectus carinatum and Scheuermann-Mau disease in children: an empirical pattern or somite syndrome? *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2023;13(1):13–24. doi: <https://doi.org/10.17816/psaic1491>

15. Legaye J., Duval-Beaupère G., Hecquet J., et al. Pelvic incidence: a fundamental pelvic parameter for three-dimensional regulation of spinal sagittal curves // *Eur Spine J*. 1998. Vol. 7, № 2. P. 99–103. doi: 10.1007/s005860050038

16. Lovell W.W., Winter R.B., Morrissy R.T., Weinstein S.L. *Lovell and Winter's pediatric orthopaedics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 1545 p.

17. WHO [Internet]. Growth reference data for 5–19 years; 2007. Дата обращения: 20.10.2023. Режим доступа: WHO. [toolsgrowth-reference-data-for-5to19-years](https://www.who.int/growth-referenc) 2007

18. White S.E. *Basic & Clinical Biostatistics*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2020. 368 p.

19. Lawan A., Crites V.J., Battié M.C. The association between vertebral endplate structural defects and back pain: a systematic review and meta-analysis // *Eur Spine J*. 2021. Vol. 30, № 9. P. 2531–2548. doi: 10.1007/s00586-021-06865-6

20. Alagheband S.J., Clapp A.D., Narducci D.M., et al. Limbus Vertebra // *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 3. P. e13954. doi: 10.7759/cureus.13954

21. Sanal H.T., Yilmaz S., Simsek I. Limbus vertebra // *Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 64, № 12. P. 4011. doi: 10.1002/art.34630

22. Hasler C.C. Back pain during growth // *Swiss Med Wkly*. 2013. Vol. 143. P. w13714. doi: 10.4414/sm.w.2013.13714

23. Smith A., O'Sullivan P., Straker L. Classification of sagittal thoraco-lumbo-pelvic alignment of the adolescent spine in standing and its relationship to low back pain // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008. Vol. 33, № 19. P. 2101–2107. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817ec3b0

9. Magee DJ, Manske RC. *Orthopedic physical assessment*. 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2021. 1549 p.

10. Mitskevich VA. *Orthopedics of the first steps*. 5th ed. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2021. 359 p. (In Russ).

11. Vialle R, Levassor N, Rillardon L, et al. Radiographic analysis of the sagittal alignment and balance of the spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(2):260–7. doi: 10.2106/JBJS.D.02043

12. Schlösser TP, Vincken KL, Rogers K, et al. Natural sagittal spino-pelvic alignment in boys and girls before, at and after the adolescent growth spurt. *Eur Spine J*. 2015;24(6):1158–67. doi: 10.1007/s00586-014-3536-z

13. Ulrih EV, Mushkin AYU. *Vertebrology in terms, figures and drawings*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2002. 187 p. (In Russ). EDN: VTGEGN

14. Mihaylovskiy N.V.; Russian association of trauma and orthopedic surgeons. *Scheuermann disease. Clinical guidelines* [Internet]. Novosibirsk; 2013. 27 p. [cited 2023 Oct 24]. Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Ffiles.cito-priorov.ru%2Fcito%2Fkr_association%2F%25D0%2591%25D0%25BE%25D0%25BB%25D0%25B5%25D0%25B7%25D0%25BD%25D1%258C%25D0%25A8%25D0%25BE%25D0%25B9%25D0%25B5%25D1%2580%25D0%25BC%25D0%25B0%25D0%25BD%25D0%25B0-%25D0%259C%25D0%25B0%25D1%2583.doc&wdOrigin=BROWSELINK (In Russ).

15. Legaye J, Duval-Beaupère G, Hecquet J, Marty C. Pelvic incidence: a fundamental pelvic parameter for three-dimensional regulation of spinal sagittal curves. *Eur Spine J*. 1998;7(2):99–103. doi: 10.1007/s005860050038

16. Lovell WW, Winter RB, Morrissy RT, Weinstein SL. *Lovell and Winter's pediatric orthopaedics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
17. WHO [Internet]. *Growth reference data for 5–19 years* [updated 2007; cited 24 Oct 2023]. Available from: WHO. toolsgrowth-reference-data-for-5to19-years 2007
18. White SE. *Basic & Clinical Biostatistics*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
19. Lawan A, Crites Videman J, Battié MC. The association between vertebral endplate structural defects and back pain: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2021;30(9):2531–48. doi: 10.1007/s00586-021-06865-6

ОБ АВТОРАХ

* Воробьёва Екатерина Андреевна;

адрес: Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 1, 119192;
ORCID: 0000-0002-0086-6475;
eLibrary SPIN: 1465-0545;
e-mail: ea.traum-ort@yandex.ru

Разумовский Александр Юрьевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3511-0456;
eLibrary SPIN: 3600-4701;
e-mail: 1595105@mail.ru

Дубров Вадим Эрикович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5407-0432;
eLibrary SPIN: 8598-7995;
e-mail: vduort@gmail.com

Выборнов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-8785-7725;
eLibrary SPIN: 2660-5048;
e-mail: dgkb13@gmail.com

Крестьяшин Илья Владимирович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-9131-9847;
eLibrary SPIN: 5549-6267;
e-mail: krest_xirurg@mail.ru

Митупов Зорикто Батоевич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0016-6444;
eLibrary SPIN: 5182-1748;
e-mail: zmitupov@mail.ru

Вахова Екатерина Леонидовна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-4509-7120;
eLibrary SPIN: 2124-9679;
e-mail: vel_1202@mail.ru

Шомина Алена Олеговна;

ORCID: 0000-0001-7205-0934;
e-mail: alshominova@icloud.com

20. Alagheband SJ, Clapp AD, Narducci DM, Cudahy R, Pujalte G. Limbus Vertebra. *Cureus*. 2021;13(3):e13954. doi: 10.7759/cureus.13954

21. Sanal HT, Yilmaz S, Simsek I. Limbus vertebra. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4011. doi: 10.1002/art.34630

22. Hasler CC. Back pain during growth. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13714. doi: 10.4414/smw.2013.13714

23. Smith A, O'Sullivan P, Straker L. Classification of sagittal thoraco-lumbo-pelvic alignment of the adolescent spine in standing and its relationship to low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(19):2101–7. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817ec3b0

AUTHORS' INFO

* Ekaterina A. Vorobyeva;

address: 27-1 Lomonosovsky Prospect, Moscow 119192, Russia;
ORCID: 0000-0002-0086-6475;
eLibrary SPIN: 1465-0545;
e-mail: ea.traum-ort@yandex.ru

Alexander Y. Razumovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: 0000-0003-3511-0456;
eLibrary SPIN: 3600-4701;
e-mail: 1595105@mail.ru

Vadim E. Dubrov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: 0000-0001-5407-0432;
eLibrary SPIN: 8598-7995;
e-mail: vduort@gmail.com

Dmitry Y. Vybornov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: 0000-0001-8785-7725;
eLibrary SPIN: 2660-5048;
e-mail: dgkb13@gmail.com

Il'ya V. Krest'yashin, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-9131-9847;
eLibrary SPIN: 5549-6267;
e-mail: krest_xirurg@mail.ru

Zoricto B. Mitupov, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-0016-6444;
eLibrary SPIN: 5182-1748;
e-mail: zmitupov@mail.ru

Ekaterina L. Vakhova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-4509-7120;
eLibrary SPIN: 2124-9679;
e-mail: vel_1202@mail.ru

Alena O. Shominova;

ORCID: 0000-0001-7205-0934;
e-mail: alshominova@icloud.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624385>

Neuropathic pain syndrome during surgical interventions on the lumbar spine

Olga N. Leonova, Anton G. Nazarenko, Evgeniy S. Baykov, Nikita S. Kuzmin,
Gleb E. Balychev, Aleksandr V. Krutko

N.N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedic, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The presence of neuropathic pain syndrome (NPS) in patients with degenerative spinal diseases can make determining the tactics of surgical treatment challenging and increases the risk of residual or recurrent pain syndrome after surgery.

AIM: To investigate the perioperative course in patients with degenerative diseases of the lumbar spine depending on NPS.

MATERIALS AND METHODS: This prospective observational study included patients with planned surgical treatment for degenerative lumbar spinal stenosis. The study design included two visits: preoperative and 3 months after surgery follow-up. NPS assessment (DN4), back and leg pain intensity (NPRS back, NPRS leg), and disability index (ODI) were collected in both visits.

RESULTS: Overall, 169 patients were included; 48.5% of patients had NPS initially and 26% had NPS after surgery. NPS remained in 7.3% of patients and developed in 13% without initial signs before surgery. Patients with NPS upon admission had a higher intensity of pain in the back (6.82 ± 2.41 vs. 5.42 ± 2.66 ; $p=0.041$) and legs (7.43 ± 2.34 vs. 6.32 ± 2.16 ; $p=0.017$) than non-NPS patients. Patients with NPS at 3-month follow-up had higher intensity of pain in the back (4.31 ± 2.52 vs. 2.31 ± 2.38 ; $p=0.012$) and legs (4.71 ± 2.91 vs. 1.55 ± 2.27 ; $p=0.003$) than non-NPS patients.

CONCLUSION: Thus, 48.5% of patients with degenerative lumbar spinal stenosis had NPS before surgical treatment, and in 13% of patients, neuropathy developed after surgery. Patients with NPS, identified before surgical treatment or after surgery, have a higher pain intensity (1.2–1.3 times higher before surgery, 1.9–3 times higher after surgery) and report less pain regression after surgery. The presence of neuropathic pain syndrome at all periods of observation (or its appearance) complicates patient recovery and postoperative observation.

Keywords: neuropathy; neuropathic pain syndrome; pain intensity; degenerative spinal disease; degenerative stenosis; surgical treatment.

To cite this article:

Leonova ON, Nazarenko AG, Baykov ES, Kuzmin NS, Balychev GE, Krutko AV. Neuropathic pain syndrome during surgical interventions on the lumbar spine. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):173–182. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624385>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624385>

Нейропатический болевой синдром при хирургических вмешательствах на поясничном отделе позвоночника

О.Н. Леонова, А.Г. Назаренко, Е.С. Байков, Н.С. Кузьмин, Г.Е. Балычев, А.В. Крутько

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Нейропатический болевой синдром НБС у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника может вносить диссонанс в определение тактики хирургического лечения и повышает риск остаточного или рецидивирующего болевого синдрома после хирургических вмешательств.

Цель. Определить особенности периоперационного течения у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника в зависимости от нейропатического болевого синдрома.

Материалы и методы. Дизайн исследования — проспективное наблюдательное. В исследование вошли пациенты с запланированным хирургическим лечением по поводу дегенеративного поясничного стеноза. Дизайн исследования включал два визита: предоперационный и контрольный осмотр через 3 месяца после операции. На обоих визитах оценивались интенсивность боли в спине и ноге (NPRS спина, NPRS нога), нейропатический болевой синдром (DN4), индекс дееспособности (ODI).

Результаты. В исследование были включены 169 пациентов. Исходно у 48,5% пациентов были выявлены признаки НБС, после операции доля лиц с НБС составила 26%. При этом НБС сохранился у 7,3% пациентов, а у 13% появился при изначальном его отсутствии. Пациенты с НБС при поступлении имели более высокую интенсивность болевого синдрома в спине ($6,82 \pm 2,41$ vs. $5,42 \pm 2,66$, $p=0,041$) и в ноге ($7,43 \pm 2,34$ vs. $6,32 \pm 2,16$, $p=0,017$) по сравнению с группой лиц без НБС. Пациенты с НБС через 3 месяца после операции имели большую интенсивность болевого синдрома в спине ($4,31 \pm 2,52$ vs. $2,31 \pm 2,38$, $p=0,012$) и в ноге ($4,71 \pm 2,91$ vs. $1,55 \pm 2,27$, $p=0,003$).

Заключение. Нейропатический болевой синдром ещё до хирургического лечения имеют 48,5% пациентов с дегенеративным поясничным стенозом, у 13% больных нейропатия развивается после хирургического вмешательства. Пациенты с выявленным до хирургического лечения НБС или подтверждённым после имеют более высокую интенсивность боли (в 1,2–1,3 раза до операции, в 1,9–3 раза после операции) и отмечают меньший её регресс после операции. Наличие НБС на всех сроках наблюдения осложняет выздоровление пациента и его послеоперационное наблюдение ввиду меньшего регресса болевого синдрома.

Ключевые слова: нейропатия; нейропатический болевой синдром; интенсивность боли; дегенеративные заболевания позвоночника; дегенеративный стеноз; хирургическое лечение.

Как цитировать:

Леонова О.Н., Назаренко А.Г., Байков Е.С., Кузьмин Н.С., Балычев Г.Е., Крутько А.В. Нейропатический болевой синдром при хирургических вмешательствах на поясничном отделе позвоночника // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 173–182. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624385>

BACKGROUND

Somatosensory nervous system lesions or diseases can paradoxically lead not only to loss of function but also to increased pain sensitivity, distorted pain variants, and spontaneous pain [1]. Such a neuropathic component is present in radicular pain syndrome caused by nerve root compression, and increasing evidence shows that a neuropathic component is also part of localized back pain or reflected (pseudoradicular) leg pain [2–4]. The identification of nociceptive and neuropathic components of pain is clinically important because they require different treatments. Between 12% and 55% of patients with chronic back pain syndrome also experience neuropathic pain. In the general population, neuropathic pain affects 7%–10% of adults [8–10]. Compared with nociceptive pain syndrome, neuropathic pain is expressed in severe pain, disability, anxiety, depression, and a greater reduction in the quality of life than [11–13]. When compared with other types of pain, neuropathic pain syndrome (NPS) has greater effects on the quality of life related to physical, psychological, and social aspects and increases health-related costs by 28%–52% [14].

Moreover, 3%–34% of patients report pain 6–24 months after spinal surgery and 5%–36% at follow-up >2 years after the intervention [15, 16]. The reasons for the persistence of pain syndrome or its recurrence in the back or leg after spinal surgery remain unclear [17] and lack any clear prognostic factors and predictors [18]. NPS may also be one of the possible causes of residual or recurrent pain syndrome in the postoperative period [19, 20]. Postoperative residual or recurrent pain syndrome can complicate the postoperative course and introduce doubts into the treatment process. The type of pain syndrome determines the most appropriate treatment; thus, the identification of patients with NPS requires greater care. Furthermore, identifying individuals with degenerative spine disease who are at risk for residual or recurrent pain after surgery is challenging. Thus, how to predict which patients are more or less likely to benefit from surgery remains unanswered. Similarly, the association between specific pain characteristics, such as the presence of a neuropathic component in back pain or radicular pain syndrome, and outcomes remains unclear. Such information would help surgeons and patients make informed decisions when choosing an appropriate management strategy.

This study aimed to determine the peculiarities of the perioperative course in patients with degenerative lumbar spine diseases depending on NPS.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A prospective observational study was conducted.

Eligibility criteria

Inclusion criteria:

- Age 40–75 years
- A planned decompressive or decompressive-stabilizing intervention on the lumbar spine for degenerative lumbar spinal canal stenosis at one or more levels.
- Completed clinical questionnaires.
- Written informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria:

- Sagittal imbalance in decompensation (Barrey index >1).
- Previous surgical intervention at the lumbar spine.
- Nondegenerative nature of the pain syndrome, such as osteoporotic vertebral fractures, spinal trauma fractures, or spinal tumors.

Settings

The study included patients with degenerative lumbar spine diseases who were scheduled for surgery. The surgical indications were pain syndrome in the lumbar spine in conjunction with nerve root compression syndrome and/or neurologic deficit and/or neurogenic intermittent claudication syndrome that had not responded to prolonged (>3 months) conservative therapy. The morphologic substrate of the clinical manifestations was degenerative lumbar spinal canal stenosis, which was either present alone or in conjunction with degenerative spondylolisthesis.

Study duration

The study design included two visits: visit 1 was a preoperative examination, and visit 2 was a control examination 3 months after surgery. Clinical data were collected at both visits. All data were collected in an electronic database designed for clinical research. Postoperatively, patients were activated early according to the volume of surgical intervention and condition.

Description of the medical intervention

The surgical intervention was either decompressive (group D) or decompressive-stabilizing (group DS) surgery on the lumbar spine, depending on the morphological substrate of the clinical syndrome. Decompression of neural structures in the spinal canal is an obligatory stage of any surgical intervention.

A prospective study of the neuropathic component of pain syndrome demonstrated that the detection of this syndrome did not influence surgical techniques. The assessment of NPS in patients with planned lumbar interventions is not a routine procedure. Consequently, the collection and analysis of these data constituted a separate study. Compression or compression–ischemic syndrome resistant to conservative treatment is indicated for surgery. The presence of NPS alone is not an indication for surgical treatment.

Main outcome of the study

Clinical data included data from questionnaires and scales, including the assessment of NPS (Douleur Neuropathique en

4 questions, DN4), intensity of back and leg pain according to the numeric pain rating scale (NPRS back, NPRS leg), and disability index (Oswestry disability index [ODI]). The NPS was assessed using the DN4 questionnaire. Specifying the features of the pain syndrome can help researchers suspect and determine the neuropathic origin of pain with sufficient sensitivity and specificity. A sum of scores >4 points registers the presence of a neuropathic component. However, the severity of NPS was also assessed by summarizing the questionnaire scores. The presence of NPS (DN4 >4) was used to identify those with and without NPS. These two subgroups were then compared.

Ethical review

The study was approved by the local Ethics Committee of the N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Meeting No. 1/23 dated May 5, 2023).

Statistical analysis

Methods of statistical processing

Quantitative variables are provided as descriptive statistics: mean, standard deviation, medians, quartiles, minimum and maximum values, and number of valid observations. Categorical variables are presented as the frequency of values and percentages relative to the number of valid observations. The paired *t*-test was used to compare pre- and postoperative measures, with the nonparametric Wilcoxon criterion for

related samples serving as a supporting analysis. The results were consistent. Groups formed according to predetermined attributes were compared using analysis of variance (with a Mann–Whitney test as a supporting analysis) for quantitative attributes and Pearson's chi-square test for categorical attributes. The level of significance (*p*-value) was set at less than or equal to 0.05 (*p* ≤ 0.05). Statistical analysis was performed using the SPSS Statistics version 15.0.

RESULTS

Study participants

A total of 169 patients were included in the study, comprising 94 who had undergone a planned decompressive surgery and 75 who had undergone a planned decompressive-stabilizing surgery. At visit 2 (3 months postoperatively), 123 patients (72.8% of the total cohort) were available for evaluation: 65 (69.1%) after decompressive surgery and 58 (77.3%) after decompressive-stabilizing surgery.

At the initial visit (on admission), patients in group D group were older and had a greater proportion of females than group DS (*p* = 0.003 and 0.012, respectively) (Table 1). Group DS underwent predominantly monosegmental interventions, whereas group D underwent monosegmental and multilevel interventions (*p* = 0.035). The morphologic substrate in both groups was comparable, with degenerative stenosis combined with degenerative spondylolisthesis representing the majority of cases (*p* > 0.05).

Table 1. Clinical characteristics of the patients upon admission*

Parameters	Group D	Group DS	All patients	Group I vs. group II, <i>p</i>
Quantity	94	75	169	
Age, years	67 [61; 71]	52 [47; 64]	63 [55; 71]	0.003
Sex	Women: 70.2% (66/94)	Women: 41.3% (31/75)	Women: 57.4% (97/169)	0.012
Body mass index, kg/m ²	29.7 [25.6; 33.1]	28.5 [25.9; 33.8]	29.1 [25.2; 33.7]	0.633
Number of intervention levels	One level: 57.4% (54/94); Two levels: 35.1% (33/94); Three or more levels: 7.5% (7/94)	One level: 89.3% (67/75); Two levels: 10.7% (8/75)	One level: 71.6% (121/169); Two levels: 24.3% (41/169); Three or more levels: 4.1% (7/169)	0.035
Degenerative spondylolisthesis	Detected: 41.5% (39/94)	Detected: 56.0% (42/75)	Detected: 47.9% (81/169)	0.77
Data from clinical questionnaires				
Presence of NPS (>4 DN4)	52.1% (49/94)	44% (33/75)	48.5% (82/169)	0.522
Intensity of pain in the leg (VAS leg)	8 [5; 10]	5 [3; 7]	7 [5; 9]	<0.001
Back pain intensity (VAS back)	4 [3; 8]	5 [4; 8]	5 [4; 8]	0.075
Functional capacity (ODI)	55.00 [42.22; 62.22]	62.00 [40.11; 68.22]	57.22 [42.00; 65.22]	0.351

Note. * Quantitative parameters are presented as MED [IQR], and categorical parameters are presented as % of frequencies. NPS, neuropathic pain syndrome.

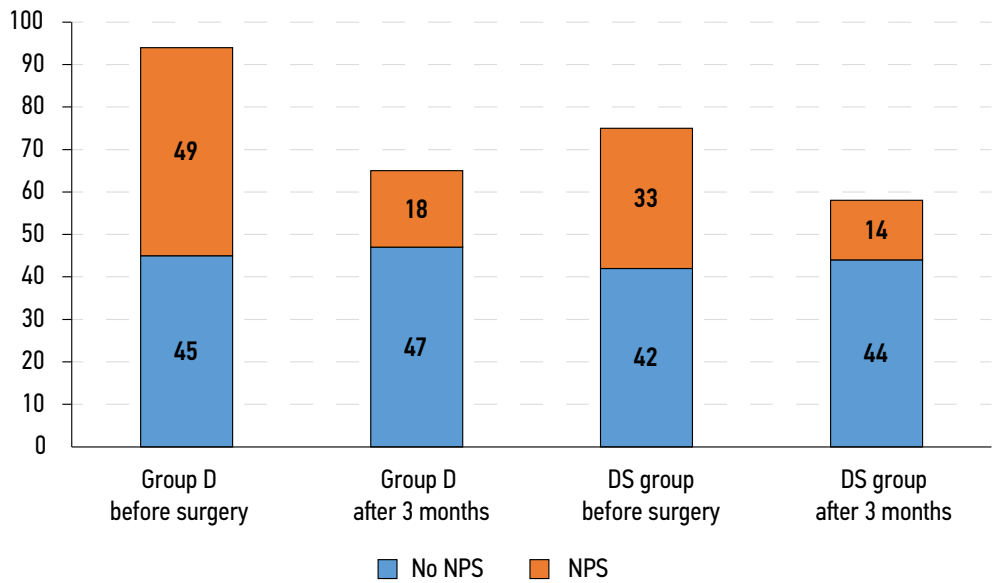


Fig. 1. The changes of NBS between the decompressive (group D) and decompressive-stabilizing (group DS) groups before surgery and 3 months after surgery.

Group D was more concerned about radicular pain syndrome in the leg and had greater intensity of leg pain on admission than group DS ($p < 0.001$). Back pain intensity and functional disability were comparable in both groups ($p = 0.075$ and 0.351 , respectively). Notably, the proportion of patients with NPS according to DN4 in groups D and DS was comparable before and after surgery ($p = 0.522$) (Fig. 1).

Main results of the study

Initially, 48.5% (82/169) of the patients showed signs of NPS (DN4>4) (Fig. 1). Postoperatively, the proportion of patients with NPS significantly decreased to 26% (32/123) in the total cohort. The proportions of patients with NPS at 3 months postoperatively were comparable in groups D and DS (27.7% (18/65) and 24.1% (14/58), respectively, $p = 0.669$). In addition, NPS persisted in 7.3% (6/82) of the patients and reappeared in 13% (16/123) of the patients. Thus, depending on the dynamics of NPS, the number of patients changes between groups.

Additional findings

Patients with NPS had higher pain intensity at admission: 1.3 times higher back (6.82 ± 2.41 vs. 5.42 ± 2.66 points, $p = 0.041$) and 1.2 times higher leg (7.43 ± 2.34 vs. 6.32 ± 2.16 points, $p = 0.017$) pain intensity than those without NPS. In addition, patients with NPS had less regression of pain syndrome (in both back and leg pain) 3 months after surgery ($p < 0.05$) (Table 2).

Although all patients reported a decrease in pain intensity after treatment, patients with initial NPS had significantly greater back (4.31 ± 2.52 vs. 2.31 ± 2.38 points, $p = 0.012$) and leg (4.71 ± 2.91 vs. 1.55 ± 2.27 points, $p = 0.003$) pain intensity at 3 months postoperative follow-up than patients without NPS (Table 3). Patients with initial NPS had 1.9 times higher back pain intensity and 3 times higher leg pain intensity after surgery than patients without NPS. In general, patients with preserved or acquired NPS reported less regression in pain intensity ($p = 0.004$).

Patients with or without NPS at all postoperative follow-ups reported a significant reduction in pain

Table 2. Presence of neuropathic pain syndrome and intensity of pain syndrome at admission and 3 months after surgery

Indices	Subgroup I: NPS on admission (n=78)		Subgroup II: no NPS on admission (n=79)		Subgroup I vs. subgroup II on admission, <i>p</i>	Subgroup I vs. subgroup II 3 months after surgery, <i>p</i>
	On admission	Three months after surgery	On admission	Three months after surgery		
DN4 leg	6.43±1.77	1.67±1.59	1.73±1.54	1.31±1.14	<0.001	0.059
NPRS leg	7.43±2.34	3.07±2.48	6.32±2.16	1.78±1.91	0.017	0.012
NPRS back	6.82±2.41	4.12±2.49	5.42±2.66	2.84±2.63	0.041	0.005

Note. NPS, neuropathic pain syndrome.

Table 3. Intensity of pain and neuropathic pain according to clinical scales in accordance with the presence or absence of NPS

Indices	Subgroup I: NPS on admission (n=82)			
	NPS after 3 months (n=6)		No NPS after 3 months (n=76)	
	On admission	Three months after surgery	On admission	Three months after surgery
DN4 leg	5.39±1.91	4.09±2.19	5.48±1.63	0.79±1.08
NPRS leg	6.59±2.51	4.71±2.91*	6.69±2.11	1.55±2.27*. #
NPRS back	7.61±2.11	4.31±2.52*	6.43±2.27	2.31±2.38*. #
	Subgroup II: no NPS on admission (n=87)			
	No NPS after 3 months (n=71)		NPS after 3 months (n=16)	
	On admission	Three months after surgery	On admission	Three months after surgery
DN4 leg	1.47±1.21	0.63±0.88	1.84±1.41	4.13±2.28
NPRS leg	5.61±2.79	1.12±1.63*	5.71±3.22	2.63±1.62*. #
NPRS back	5.37±2.66	2.67±2.33*	5.61±2.38	3.67±2.47

Note. * significant differences at follow-up periods (preoperative and 3 months after surgery), $p < 0.05$; # significant differences between groups, $p < 0.05$. NPS, neuropathic pain syndrome.

intensity compared with preoperative values in both back (2.67 ± 2.33 vs. 5.37 ± 2.66 points, $p = 0.007$) and leg (1.12 ± 1.63 vs. 5.61 ± 2.79 points, $p = 0.002$) pains. Patients who did not have NPS at all follow-ups still reported nonsignificant levels of neuropathy, up to 0.63 ± 0.88 points in the leg. Paresthesias could accompany any pain syndrome in any of its manifestations.

DISCUSSION

The treatment of NPS is a complex multidisciplinary problem involving many specialists. Although NPS is not an indication of surgical intervention, doctors of surgical specialties (neurosurgeons, orthopedic traumatologists, and vertebrologists) regularly encounter this condition in their practice. NPS can complicate the clinical diagnosis and subsequent determination of treatment techniques. Timely detection and dynamic monitoring of neuropathy are difficult.

Some authors consider the influence of concomitant diseases (diabetes mellitus, pathology of peripheral arteries of the extremities, etc.) on the occurrence of NPS [1, 10]; however, whatever the cause of NPS, its presence is reflected in the severity of the pain syndrome in degenerative spine diseases.

According to our data, nearly half of the patients with degenerative lumbar spine diseases (48.5%) had signs of NPS before surgery. Many authors also noted the presence of NPS in their patients before surgery: 19.8% in patients with spinal stenosis [22] and 20.4% in patients with degenerative lumbar spine diseases [23]. The wide variation in the proportion of patients with NPS is attributed to the use of different clinical questionnaires, cohorts of patients of different ages, and

different durations of pain and neuropathic syndromes [23]. The present study included patients with a conservative treatment duration of at least 3 months; such a prolonged presence of pain syndromes, including initially non-neuropathic ones, may increase the proportion of patients with NPS. Compared with nociceptive pain, NPS is not well tolerated by patients and has a greater effect on their quality of life [8]. Because NPS has central sensitization, it is less amenable to treatment [24].

Moreover, 13% of patients develop NPS after surgery, although it was initially absent. However, these data differ only slightly from the data obtained from a cohort of patients who did not undergo surgery in which up to 10% of the adult population also exhibited signs of NPS [9]. Although all patients in the present study underwent decompression of neural structures, delicate intracanalicular workup may account for only a small increase in the proportion of NPS. However, after aggressive surgery (laminectomy), up to 77% of patients with degenerative lumbar spine diseases had nonspecific neuropathy in the postoperative period [25].

In this study, patients with NPS have greater back and leg pain intensity preoperatively, and these patients report less pain relief after surgical treatment. This is also supported by data from a cohort of patients who underwent lateral lumbar interbody spondylosis with indirect decompression at the lumbar level [23]. The neuropathic component of the pain syndrome is hereditary in 37% of cases [26], i.e., in every third patient with NPS, its presence is not related to the pathology, intervention, or rehabilitation measures. Nevertheless, the probability of NPS in patients with planned and/or performed decompressive and decompressive-stabilizing interventions for degenerative spinal diseases must be considered.

Thus, the presence of NPS at all follow-up periods (or its appearance after surgery) complicates the patient's recovery and postoperative follow-up because of a generally lower regression of the pain syndrome intensity. The perioperative evaluation of patients with degenerative lumbar spine diseases for NPS will allow timely identification of vulnerable individuals, preoperative preparation if possible, and avoidance of inflated patient expectations and caution against reoperations. Prospective studies, including basic research, will shed light on the cause of NPS and its treatment options.

CONCLUSIONS

NPS is present before surgery in 48.5% of patients with degenerative lumbar spine diseases, and neuropathy develops after surgery in 13%. Patients with NPS diagnosed preoperatively or postoperatively generally have higher pain intensity (1.2–1.3 times higher before surgery and 1.9–3 times higher after surgery) and report less pain relief after surgery. The presence of NPS at all follow-up periods (or its appearance) complicates the patient's recovery and postoperative follow-up because of the generally lower regression of pain intensity.

REFERENCES

1. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53–9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365
2. Förster M, Mahn F, Gockel U, et al. Axial Low Back Pain: One Painful Area — Many Perceptions and Mechanisms. *PLoS One*. 2013;8(7):e68273. doi: 10.1371/journal.pone.0068273
3. Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: A prospective multicenter study using the DN4 questionnaire. *J Pain*. 2011;12(10):1080–7. doi: 10.1016/j.jpain.2011.05.006
4. Andrasinova T, Kalikova E, Kopacik R, et al. Evaluation of the Neuropathic Component of Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain*. 2019;35(1):7–17. doi: 10.1097/AJP.0000000000000653
5. Baron R, Binder A, Attal N, et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain*. 2016;20(6):861–73. doi: 10.1002/ejp.838
6. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911–20. doi: 10.1185/030079906X132488
7. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. What Is the Evidence that Neuropathic Pain Is Present in Chronic Low Back Pain and Soft Tissue Syndromes? An Evidence-Based Structured Review. *Pain Med*. 2014;15(1):4–15. doi: 10.1111/pme.12229
8. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380–7. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

9. Imagama S, Ando K, Kobayashi K, et al. The Relationship Between Neuropathic Pain and Spinal Alignment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(19):E1130–5. doi: 10.1097/BRS.0000000000003073
10. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654–62. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013
11. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. Self-reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients classified with 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central sensitisation' pain. The discriminant validity of mechanisms-based classifications of low bac. *Man Ther*. 2012;17(2):119–25. doi: 10.1016/j.math.2011.10.002
12. Beith ID, Kemp A, Kenyon J, Prout M, Chestnut TJ. Identifying neuropathic back and leg pain: a cross-sectional study. *Pain*. 2011;152(7):1511–6. doi: 10.1016/j.pain.2011.02.033
13. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, et al. Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of Predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain. *Pain Physician*. 2015;18(3):E333–46. doi: 10.36076/ppj.2015/18/E333
14. Epping R, Verhagen AP, Hoebink EA, Rooker S, Scholten-Peeters GGM. The diagnostic accuracy and test-retest reliability of the Dutch PainDETECT and the DN4 screening tools for neuropathic pain in patients with suspected cervical or lumbar radiculopathy. *Musculoskelet Sci Pract*. 2017;30:72–9. doi: 10.1016/j.msksp.2017.05.010
15. Parker SL, Mendenhall SK, Godil SS, et al. Incidence of Low Back Pain After Lumbar Discectomy for Herniated Disc and Its Effect on

Patient-reported Outcomes. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(6):1988–99. doi: 10.1007/s11999-015-4193-1

16. Strömquist B, Fritzell P, Hägg O, Jönsson B, Sandén B. Swespine: the Swedish spine register. *Eur Spine J.* 2013;22(4):953–74. doi: 10.1007/s00586-013-2758-9

17. Vleggeert-Lankamp CL, Arts MP, Jacobs WC, Peul WC. Failed back (surgery) syndrome: time for a paradigm shift. *Br J Pain.* 2013;7(1):48–55. doi: 10.1177/2049463713479095

18. Assaker R, Zairi F. Failed back surgery syndrome: To re-operate or not to re-operate? A retrospective review of patient selection and failures. *Neurochirurgie.* 2015;61:S77–82. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.10.108

19. Tronier VM, Eldabe S, Franke J, et al. The appropriate management of persisting pain after spine surgery: a European panel study with recommendations based on the RAND/UCLA method. *Eur Spine J.* 2019;28(1):31–45. doi: 10.1007/s00586-018-5711-0

20. Lutsik AA, Sadovoy MA, Krutko AV, Epifantsev AG, Bondarenko GYU. *Degenerative-dystrophic diseases of the spine.* Novosibirsk: Novosibirsk branch of the publishing house "Nauka"; 2012. 264 p. (In Russ). EDN: QMDFKN

21. Gudala K, Ghai B, Bansal D. Usefulness of four commonly used neuropathic pain screening questionnaires in patients with chronic

low back pain: a cross-sectional study. *Korean J Pain.* 2017;30(1):51–8. doi: 10.3344/kjp.2017.30.1.51

22. Iwasaki R, Miki T, Miyazaki M, et al. Neuropathic Pain Was Associated with Central Sensitivity Syndrome in Patients with Preoperative Lumbar Spinal Stenosis Using the painDETECT and Central Sensitization Inventory Questionnaires: A Cross-Sectional Study. *Pain Res Manag.* 2023;2023:9963627. doi: 10.1155/2023/9963627

23. Hiyama A, Katoh H, Nomura S, Sakai D, Watanabe M. The Effect of Preoperative Neuropathic Pain and Nociceptive Pain on Postoperative Pain Intensity in Patients with the Lumbar Degenerative Disease Following Lateral Lumbar Interbody Fusion. *World Neurosurg.* 2022;164:e814–23. doi: 10.1016/j.wneu.2022.05.050

24. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(1):17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2

25. Boakye LAT, Fourman MS, Spina NT, Laudermitch D, Lee JY. "Post-Decompressive Neuropathy": New-Onset Post-Laminectomy Lower Extremity Neuropathic Pain Different from the Preoperative Complaint. *Asian Spine J.* 2018;12(6):1043–52. doi: 10.31616/asj.2018.12.6.1043

26. Momi SK, Fabiane SM, Lachance G, Livshits G, Williams FMK. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain. *Pain.* 2015;156(10):2100–6. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000277

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scholz J., Finnerup N.B., Attal N., et al. Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain // *Pain.* 2019. Vol. 160, № 1. P. 53–9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365

2. Förster M., Mahn F., Gockel U., et al. Axial Low Back Pain: One Painful Area — Many Perceptions and Mechanisms // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 7. P. e68273. doi: 10.1371/journal.pone.0068273

3. Attal N., Perrot S., Fermanian J., Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: A prospective multicenter study using the DN4 questionnaire // *J Pain.* 2011. Vol. 12, № 10. P. 1080–7. doi: 10.1016/j.jpain.2011.05.006

4. Andrasinova T., Kalikova E., Kopacik R., et al. Evaluation of the Neuropathic Component of Chronic Low Back Pain // *Clin J Pain.* 2019. Vol. 35, № 1. P. 7–17. doi: 10.1097/AJP.0000000000000653

5. Baron R., Binder A., Attal N., et al. Neuropathic low back pain in clinical practice // *Eur J Pain.* 2016. Vol. 20, № 6. P. 861–73. doi: 10.1002/ejp.838

6. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tölle T.R. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain // *Curr Med Res Opin.* 2006. Vol. 22, № 10. P. 1911–20. doi: 10.1185/030079906X132488

7. Fishbain D.A., Cole B., Lewis J.E., Gao J. What Is the Evidence that Neuropathic Pain Is Present in Chronic Low Back Pain and Soft Tissue Syndromes? An Evidence-Based Structured Review // *Pain Med.* 2014. Vol. 15, № 1. P. 4–15. doi: 10.1111/pme.12229

8. Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N., Laurent B., Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // *Pain.* 2008. Vol. 136, № 3. P. 380–7. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013

9. Imagama S., Ando K., Kobayashi K., et al. The Relationship Between Neuropathic Pain and Spinal Alignment // *Spine (Phila Pa 1976).* 2019. Vol. 44, № 19. P. E1130–5. doi: 10.1097/BRS.0000000000003073

10. van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., Smith B.H., Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies // *Pain.* 2014. Vol. 155, № 4. P. 654–62. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013

11. Smart K.M., Blake C., Staines A., Doody C. Self-reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients classified with 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central sensitisation' pain. The discriminant validity of mechanisms-based classifications of low bac // *Man Ther.* 2012. Vol. 17, № 2. P. 119–25. doi: 10.1016/j.math.2011.10.002

12. Beith I.D., Kemp A., Kenyon J., Prout M., Chestnut T.J. Identifying neuropathic back and leg pain: a cross-sectional study // *Pain.* 2011. Vol. 152, № 7. P. 1511–6. doi: 10.1016/j.pain.2011.02.033

13. Nijs J., Apeldoorn A., Hallegraeff H., et al. Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of Predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain // *Pain Physician.* 2015. Vol. 18, № 3. P. E333–46. doi: 10.36076/ppj.2015/18/E333

14. Epping R., Verhagen A.P., Hoebink E.A., Rooker S., Scholten-Peeters G.G.M. The diagnostic accuracy and test-retest reliability of the Dutch PainDETECT and the DN4 screening tools for neuropathic pain in patients with suspected cervical or lumbar radiculopathy // *Musculoskelet Sci Pract.* 2017. Vol. 30. P. 72–9. doi: 10.1016/j.msksp.2017.05.010

15. Parker S.L., Mendenhall S.K., Godil S.S., et al. Incidence of Low Back Pain After Lumbar Discectomy for Herniated Disc and Its

Effect on Patient-reported Outcomes // Clin Orthop Relat Res. 2015. Vol. 473, № 6. P. 1988–99. doi: 10.1007/s11999-015-4193-1

16. Strömqvist B., Fritzell P., Hägg O., Jönsson B., Sandén B. Swespine: the Swedish spine register // Eur Spine J. 2013. Vol. 22, № 4. P. 953–74. doi: 10.1007/s00586-013-2758-9

17. Vleggeert-Lankamp C.L., Arts M.P., Jacobs W.C., Peul W.C. Failed back (surgery) syndrome: time for a paradigm shift // Br J Pain. 2013. Vol. 7, № 1. P. 48–55. doi: 10.1177/2049463713479095

18. Assaker R., Zairi F. Failed back surgery syndrome: To re-operate or not to re-operate? A retrospective review of patient selection and failures // Neurochirurgie. 2015. Vol. 61. P. S77–82. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.10.108

19. Tronier V.M., Eldabe S., Franke J., et al. The appropriate management of persisting pain after spine surgery: a European panel study with recommendations based on the RAND/UCLA method // Eur Spine J. 2019. Vol. 28, № 1. P. 31–45. doi: 10.1007/s00586-018-5711-0

20. Луцик А.А., Садовой М.А., Крутько А.В., Елифанцев А.Г., Бондаренко Г.Ю. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника. Новосибирск: Новосибирское отделение издательства «Наука», 2012. 264 с. EDN: QMDFKN

21. Gudala K., Ghai B., Bansal D. Usefulness of four commonly used neuropathic pain screening questionnaires in patients with chronic

low back pain: a cross-sectional study // Korean J Pain. 2017. Vol. 30, № 1. P. 51–8. doi: 10.3344/kjp.2017.30.1.51

22. Iwasaki R., Miki T., Miyazaki M., et al. Neuropathic Pain Was Associated with Central Sensitivity Syndrome in Patients with Preoperative Lumbar Spinal Stenosis Using the painDETECT and Central Sensitization Inventory Questionnaires: A Cross-Sectional Study // Pain Res Manag. 2023. Vol. 2023. P. 9963627. doi: 10.1155/2023/9963627

23. Hiyama A., Katoh H., Nomura S., Sakai D., Watanabe M. The Effect of Preoperative Neuropathic Pain and Nociceptive Pain on Postoperative Pain Intensity in Patients with the Lumbar Degenerative Disease Following Lateral Lumbar Interbody Fusion // World Neurosurg. 2022. Vol. 164. P. e814–23. doi: 10.1016/j.wneu.2022.05.050

24. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., et al. Neuropathic pain // Nat Rev Dis Prim. 2017. Vol. 3, № 1. P. 17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2

25. Boakye L.A.T., Fourman M.S., Spina N.T., Laudermlch D., Lee J.Y. “Post-Decompressive Neuropathy”: New-Onset Post-Laminectomy Lower Extremity Neuropathic Pain Different from the Preoperative Complaint // Asian Spine J. 2018. Vol. 12, № 6. P. 1043–52. doi: 10.31616/asj.2018.12.6.1043

26. Momi S.K., Fabiane S.M., Lachance G., Livshits G., Williams F.M.K. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain // Pain. 2015. Vol. 156, № 10. P. 2100–6. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000277

AUTHORS' INFO

* **Olga N. Leonova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 9 Novospasskiy per., 115172 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-9916-3947;
eLibrary SPIN: 4907-0634;
e-mail: onleonova@gmail.com

Anton G. Nazarenko, MD, Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-1314-2887;
eLibrary SPIN: 1402-5186;
e-mail: anazarenko@mail.ru

Evgenii S. Baykov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-4430-700X;
eLibrary SPIN: 5367-5438;
e-mail: Evgen-bajk@mail.ru

Nikita S. Kuzmin;
ORCID: 0009-0007-7447-024X;
eLibrary SPIN: 2978-5700;
e-mail: mr.kuzmin.87@mail.ru

Gleb E. Balychev;
ORCID: 0000-0001-7884-6258;
eLibrary SPIN: 9647-8748;
e-mail: balichev.gleb@gmail.com

Aleksandr V. Krutko, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-2570-3066;
eLibrary SPIN: 8006-6351;
e-mail: ortho-ped@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Леонова Ольга Николаевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 115172, Москва, Новоспасский пер., 9;
ORCID: 0000-0002-9916-3947;
eLibrary SPIN: 4907-0634;
e-mail: onleonova@gmail.com

Назаренко Антон Герасимович, д-р мед. наук,
профессор РАН;
ORCID: 0000-0003-1314-2887;
eLibrary SPIN: 1402-5186;
e-mail: anazarenko@mail.ru

Байков Евгений Сергеевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4430-700X;
eLibrary SPIN: 5367-5438;
e-mail: Evgen-bajk@mail.ru

Кузьмин Никита Сергеевич;
ORCID: 0009-0007-7447-024X;
eLibrary SPIN: 2978-5700;
e-mail: mr.kuzmin.87@mail.ru

Балычев Глеб Евгеньевич;
ORCID: 0000-0001-7884-6258;
eLibrary SPIN: 9647-8748;
e-mail: balichev.gleb@gmail.com

Крутько Александр Владимирович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2570-3066;
eLibrary SPIN: 8006-6351;
e-mail: ortho-ped@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611061>

Оценка качества жизни у детей с тяжёлыми формами спастического паралича после реконструктивной хирургии тазобедренных суставов в рамках многоуровневых ортопедических вмешательств

А.Д. Томов¹, Д.А. Попков^{1,2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Вывих бедра обуславливает существенное снижение или потерю возможности пассивной вертикализации, отсутствие условий для комфортной позы сидя, предрасполагает к развитию раннего коксартроза с тяжёлым боковым синдромом, выраженного остеопороза, формированию порочной установки конечностей, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни ребёнка.

Цель. Оценка качества жизни и двигательных возможностей у детей с детским церебральным параличом, которым проводились реконструктивные операции на тазобедренных суставах в рамках многоуровневых вмешательств, на основании данных литературы и собственного опыта.

Материалы и методы. Проведён анализ лечения 68 детей, которым выполнено оперативное лечение в рамках многоуровневых вмешательств, где центральным звеном патологии являлся подвывих/вывих бедра.

Результаты. Оперативное реконструктивное лечение позволило значительно повысить качество жизни в той или иной степени у всех пациентов. Улучшение происходило преимущественно по критериям уменьшения пропуска социальных мероприятий/школы, снижения или полного купирования болевого синдрома, улучшения реабилитационного потенциала.

Заключение. Выполнение многоуровневых вмешательств, включающих реконструктивную операцию на тазобедренном суставе, у детей с тяжёлыми формами детского церебрального паралича ведёт к повышению качества жизни в плане и физического, и психосоциального функционирования.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; вывих бедра; болевой синдром; качество жизни; многоуровневое ортопедическое вмешательство.

Как цитировать:

Томов А.Д., Попков Д.А. Оценка качества жизни у детей с тяжёлыми формами спастического паралича после реконструктивной хирургии тазобедренных суставов в рамках многоуровневых ортопедических вмешательств // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 183–192. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611061>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611061>

Assessing the quality of life in children with severe forms of spastic paralysis after reconstructive surgery of the hip joints as part of multilevel orthopedic interventions

Akhmed D. Tomov¹, Dmitriy A. Popkov^{1,2}

¹ Priorov Central Institute for Trauma and Orthopedics, Moscow, Russia;

² Ilizarov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Hip dislocation causes a reduction or loss of passive verticalization, negatively affects sitting posture, and predisposes to the development of early coxarthrosis with severe pain and severe osteoporosis and formation of a vicious alignment of the limbs, which worsens the child's quality of life.

AIM: To assess the quality of life and motor capabilities of children with cerebral palsy who underwent reconstructive surgery of the hip joints as part of multi-level interventions based on literature data and our own experience.

MATERIALS AND METHODS: Treatment in 68 children who underwent surgical treatment as part of multi-level interventions, where the central link of the pathology was hip subluxation/dislocation, was analyzed.

RESULTS: Surgical reconstructive treatment improved the quality of life to varying degrees in all patients. The improvement occurred by reducing absence from social events/school, reducing or completely relieving pain, and improving rehabilitation potential.

CONCLUSION: Performing multilevel interventions, including reconstructive surgery of the hip joint, in children with severe cerebral palsy leads to increased quality of life — physical and psychosocial functioning.

Keywords: cerebral palsy; hip dislocation; pain syndrome; the quality of life; multilevel orthopedic intervention.

To cite this article:

Tomov AD, Popkov DA. Assessing the quality of life in children with severe forms of spastic paralysis after reconstructive surgery of the hip joints as part of multilevel orthopedic interventions. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):183–192. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611061>

ОБОСНОВАНИЕ

Частота встречаемости вывиха бедра при спастических формах детского церебрального паралича (ДЦП) тяжёлой степени (уровни IV, V согласно Системе классификации общих двигательных функций GMFCS) варьирует от 33 до 70% [1–3]. Данное состояние сопровождается существенным снижением или потерей возможности пассивной вертикализации, отсутствием условий для комфортной позы сидя, предрасполагает к развитию раннего коксартроза с тяжёлым болевым синдромом, выраженного остеопороза и прогрессирующей декомпенсации заболеваний внутренних органов, снижению социализации ребёнка [4–7]. Кроме того, ортопедические нарушения на уровне тазобедренных суставов часто сопровождаются выраженными контрактурами коленных и голеностопных суставов, деформациями стоп. Это также существенно снижает функциональные способности ребёнка, затрудняет пассивную вертикализацию, использование обуви, что, в свою очередь, ухудшает качество его жизни [8–10].

Однако затруднения или невозможность пассивной вертикализации у таких детей обусловлены не только контрактурами или вывихами бедра. Среди других ортопедических проблем у детей с уровнями поражения IV–V по GMFCS описаны тяжёлые сгибательные контрактуры коленного сустава, выраженные деформации стоп, деформации позвоночника [11–16]. Дефицит разгибания в коленном суставе более 30 градусов расценивается как неблагоприятная ситуация для пассивной вертикализации. Контрактуры коленных суставов, особенно в сочетании с деформациями стоп, ведут к потере опороспособности конечностей, затруднениям и даже невозможности проведения постурального менеджмента, использования обуви и ортезных изделий в случае проведения реконструктивных вмешательств на тазобедренном суставе [17].

Целью данного исследования, основанного на социологическом методе, была оценка качества жизни и двигательных возможностей у детей с ДЦП с серьёзными двигательными нарушениями, которым проводились реконструктивные операции на тазобедренных суставах в рамках многоуровневых вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа проведена на основании анализа результатов терапии 68 детей со спастическими формами ДЦП, которые проходили оперативное ортопедическое реконструктивное лечение в период 2012–2017 гг.

Критерии соответствия

В исследуемую группу были включены дети со спастическими формами ДЦП. Их средний возраст к началу лечения составлял $7,12 \pm 2,34$ года (от 3 до 12 лет). По уровням GMFCS распределение было следующим:

III — 12 пациентов, IV — 43 пациента, V — 13 пациентов. Мальчиков было 37 (54%), девочек — 31 (46%).

В работу были включены пациенты со спастическими формами ДЦП, прооперированные по поводу вывиха бедра, которым оперативное вмешательство проводилось на двух и более анатомических областях, включая коленный и/или голеностопный суставы и стопу. Из исследования были исключены пациенты с ДЦП, которым проводились изолированные вмешательства на тазобедренном суставе или паллиативные вмешательства.

Условия проведения

Для проведения ортопедического лечения необходимо наличие отделения с операционным блоком, обязательны консультации невролога. Стандартные методы диагностики — рентгенография и компьютерная томография. Обязательным элементом лечения является выполнение многоуровневых оперативных вмешательств.

Продолжительность исследования

Анализ был выполнен на основании наблюдения за детьми через 10–14 месяцев после операции.

Описание медицинского вмешательства

У 38 пациентов (52 операции) деротационно-варизирующая остеотомия сочеталась с удлинением приводящих мышц (в 50 случаях), удлинением сгибателей коленных суставов (в рамках 48 операций), различными вариантами удлинения трицепса (в рамках 43 операций), подтаранным артролизом (22 стопы) и/или тенodesом задней большеберцовой мышцы (50 стоп).

У 30 пациентов (47 операций) деротационно-варизирующая остеотомия сочеталась с ацетабулопластикой, удлинением приводящих мышц (в 43 случаях), удлинением сгибателей коленных суставов (в рамках 45 операций), различными вариантами удлинения трицепса (в рамках 37 операций), подтаранным артролизом (12 стоп) и/или тенodesом задней большеберцовой мышцы (46 стоп).

Основной исход исследования

Изучение качества жизни и функциональных возможностей проводилось с использованием опросников Gillette [16, 18], Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0) [19] до лечения и через 10–14 месяцев после хирургического вмешательства. Нами применена адаптированная версия опросника PedsQL для лиц в возрасте 5–7 и 8–12 лет, которая верифицирована в нашей стране [20, 21]. Опросник состоял из 23 вопросов, объединённых в шкалы «физическое функционирование», «эмоциональное функционирование», «социальное функционирование», «ролевое функционирование». В процессе шкалирования данных могут быть получены следующие суммарные баллы: суммарный балл физического компонента качества жизни, суммарный балл психосоциального функционирования — суммарная шкала

эмоционального, социального и ролевого функционирования, а также оценивается суммарная шкала (общий балл по всем шкалам опросника).

Оперативное реконструктивное лечение позволило значительно повысить качество жизни в той или иной степени у всех пациентов. Улучшение происходило преимущественно по критериям сокращения пропуска социальных мероприятий/школы по причине болезни или необходимости посещений врача с «почти всегда» до «иногда», уменьшения усталости ребёнка, его тревожности, а также изменения болевого синдрома с оценки «часто» на «иногда» или «никогда» в тех случаях, когда болевой синдром присутствовал до операции. Другие параметры шкал оценки качества жизни практически не изменялись.

Этическая экспертиза

Исследования проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года. Родители детей, участвовавших в исследовании, присутствовали при его проведении, подтвердили информированное согласие на его проведение и публикацию результатов исследования без идентификации личности.

Статистический анализ

Полученные количественные данные подвергали статистической обработке с использованием программы

AtteStat 12.0.5. Статистическое исследование включало описательную статистику: средние значения (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Сравнительные исследования производили с применением критерия Вилкоксона для парных выборок данных (до лечения и в момент отдалённой оценки результата). Различия показателей считали статистически значимыми при *p* ≤ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения оценки качества жизни до лечения и в отдалённом периоде представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, у пациентов обеих групп отмечается весьма низкий исходный уровень физического функционирования. Уровень психосоциального функционирования был несколько выше. Очевидно, что на общий уровень качества жизни решающее влияние оказывало тяжёлое неврологическое заболевание.

В табл. 2 представлены изменения двигательной активности пациентов после проведённого лечения (по данным опросника Gillette).

Естественно, что уровень двигательной активности у пациентов с самыми тяжёлыми неврологическими расстройствами (GMFCS V) не менялся и после операции. Однако в группе GMFCS IV в 8 случаях пациенты стали способны сделать несколько шагов с посторонней помощью (18,6%), 20 человек (46,5%) стали ходить во время сеансов лечебной физкультуры с использованием поддерживающих технических средств, а 15 пациентов (34,9%) даже стали способны ходить в домашних условиях с ходунками и посторонней помощью. Однако ни в одном случае ходьба не стала основным способом передвижения,

Таблица 1. Значения оценки качества жизни у пациентов, *M*±*σ*

Table 1. Values for assessing quality of life in patients, *M*±*σ*

Параметры оценки качества жизни	Пациенты с GMFCS V		Пациенты с GMFCS IV	
	До операции	Через 9–18 месяцев после лечения	До операции	Через 9–18 месяцев после лечения
Физическое функционирование	2,9±2,2	12,7±3,9*	11,4±4,6	29,7±10,3*
Психосоциальное функционирование	13,4±7,8	25,7±10,4*	43,7±11,6	61,2±18,1*
Общий балл	13,8±6,4	20,4±6,2*	53,1±12,3	85,9±15,4*

Примечание. * — значимая разница с дооперационным уровнем по критерию Вилкоксона, *p* < 0,05.

Note. * — significant difference from the preoperative level according to the Wilcoxon test, *p* < 0.05.

Таблица 2. Уровни двигательной активности (опросник Gillette), количество случаев

Table 2. Physical activity levels (Gillette questionnaire), number of cases

Группа	До лечения			После лечения				
	Уровень I	Уровень II	Уровень III	Уровень I	Уровень II	Уровень III	Уровень IV	Уровень V
GMFCS V; <i>n</i> =13	25	—	—	24	1	—	—	—
GMFCS IV; <i>n</i> =43	11	30	2	—	8	20	15	—
GMFCS III; <i>n</i> =12	—	1	11	—	—	1	2	9

что естественно для IV уровня нарушения глобальных двигательных функций. В группе пациентов с GMFCS III девять детей (75%) стали самостоятельно передвигаться в домашних условиях со вспомогательными средствами, но без посторонней помощи.

Клинический пример

Рассмотрим клинический пример (рис. 1–5). Пациентка В., 5 лет, ДЦП, спастический тетрапарез, GMFCS V. Ортопедическими осложнениями церебрального паралича, требующими хирургической коррекции, явились левосторонний вывих бедра, двусторонние приводящие контрактуры тазобедренных суставов, сгибательные контрактуры коленных суставов, ретракция трицепсов голени, в связи с чем было совершенно невозможно придать ребёнку комфортную пассивную позу сидя или осуществлять пассивную вертикализацию с опорой на обе конечности. Родители ребёнка отмечали невозможность использования

ортезных изделий, а также обуви при прогулке в коляске. На затруднения в проведении гигиенических манипуляций, присутствие значимого болевого синдрома родители не указывали.

До лечения оценка качества жизни соответствовала среднему баллу 12,5 для физического и 28,3 для психосоциального функционирования.

Пациентке было выполнено одномоментное двустороннее вмешательство: удлинение аддукторов бёдер и изящной мышцы, удлинение полусухожильной и полуперепончатой мышц, удлинение ахиллова сухожилия, а также левосторонняя деротационно-варизирующая остеотомия бедренной кости с остеосинтезом наkostной пластиной с угловой стабильностью и ацетабулопластика San Diego.

В ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде в программу реабилитации пациентки также входили постуральный менеджмент, контроль спастичности,



Рис. 1. Фото пациентки В., 5 лет, GMFCS V, до лечения: клинические признаки ретракции аддукторов бёдер, сгибателей коленных суставов, трицепсов голени, приводяще-сгибательная установка левого бедра, асимметричная поза стоя с полной поддержкой.

Fig. 1. Photo of patient V., 5 years old, GMFCS V, before treatment: clinical signs of retraction of the hip adductors, knee flexors, triceps of the legs, adductor-flexion position of the left hip, asymmetrical standing posture with full support.



Рис. 2. Рентгенограмма таза и компьютерная томограмма пациентки В. до лечения: *a* — рентгенограмма таза, индекс Reimers 26% (справа), 68% (слева); AI 23° (справа), 31° (слева); *b* — фронтальный AI, 27° (справа), 39° (слева); *c* — 3D-реконструкция (вид сзади), иллюстрирующая преимущественно заднелатеральную локализацию ацетабулярной дисплазии. AI — ацетабулярный индекс.

Fig. 2. X-ray of the pelvis and computed tomogram of patient V. before treatment: *a* — X-ray of the pelvis, Reimers index 26% (right), 68% (left); AI 23° (right), 31° (left); *b* — frontal AI, 27° (right), 39° (left); *c* — 3D reconstruction (posterior view), illustrating the predominantly posterolateral localization of acetabular dysplasia. AI — acetabular index.

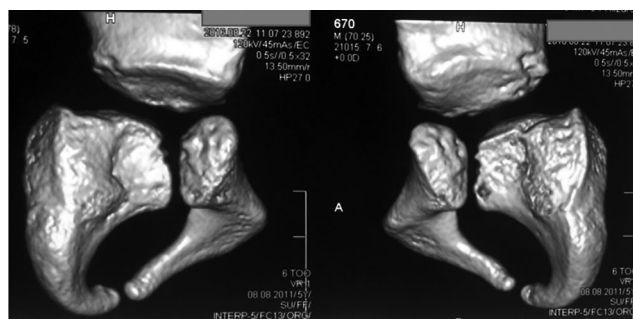


Рис. 3. Рентгенограмма таза и компьютерная томограмма пациентки В. до лечения: 3D-реконструкция впадин (правая и левая), показывающая в сравнительном аспекте степень левосторонней ацетабулярной дисплазии.

Fig. 3. X-ray of the pelvis and computed tomogram of patient V. before treatment: 3D reconstruction of the cavities (right and left), showing in a comparative aspect the degree of left-sided acetabular dysplasia.

рациональное ортезирование, регулярная пассивная вертикализация с полной осевой нагрузкой на конечности.

При контрольном осмотре через 3 года наблюдалась достаточная и симметричная амплитуда пассивных движений в тазобедренных суставах. Родители отмечали возможность комфортной позы сидя, не ограниченной по времени, что позволило увеличить длительность прогулок, и появилась возможность посещения социальных мероприятий. Пассивная вертикализация применялась с помощью ортезных изделий без каких-либо затруднений. Анатомически правильная форма стоп и их опороспособность были достигнуты и сохранялись в течение всего периода наблюдения. Болевой синдром отсутствовал полностью. На момент последнего осмотра оценка качества жизни соответствовала среднему баллу 25,0 для физического и 43,8 для психосоциального функционирования.

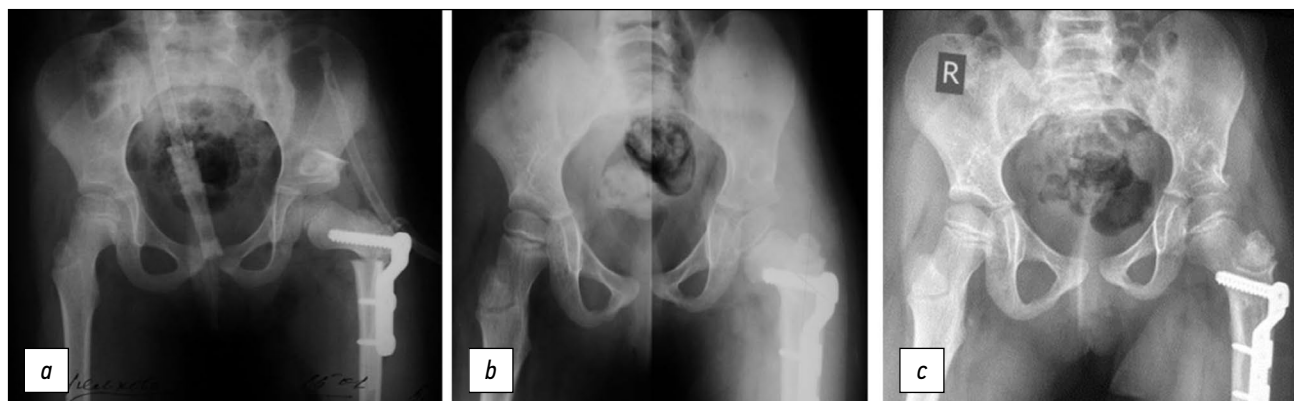


Рис. 4. Рентгенография таза пациентки В.: *a* — после операции: индекс Reimers 4% (справа), 0% (слева); AI 23° (справа), 16° (слева); угол Wiberg 23° (справа), 38° (слева), *b* — через 2 года после операции: индекс Reimers 6% (справа), 0% (слева); AI 23° (справа), 18° (слева); угол Wiberg 25° (справа), 34° (слева), *c* — через 3 года после операции: индекс Reimers 4% (справа), 6% (слева); AI 22° (справа), 20° (слева); угол Wiberg 28° (справа), 32° (слева). AI — ацетабулярный индекс.

Fig. 4. X-ray of the pelvis of patient V.: *a* — after surgery: Reimers index 4% (right), 0% (left); AI 23° (right), 16° (left); Wiberg angle 23° (right), 38° (left), *b* — 2 years after surgery: Reimers index 6% (right), 0% (left); AI 23° (right), 18° (left); Wiberg angle 25° (right), 34° (left), *c* — 3 years after surgery: Reimers index 4% (right), 6% (left); AI 22° (right), 20° (left); Wiberg angle 28° (right), 32° (left). AI — acetabular index.



Рис. 5. Пациентка В. через 3 года после оперативного лечения: *a* — иллюстрация амплитуды движений в оперированном тазобедренном суставе, *b* — комфортная симметричная поза сидя, вертикализация в ортезном изделии с отводящей антиротационной системой.

Fig. 5. Patient B. 3 years after surgical treatment: *a* — illustration of the range of motion in the operated hip joint, *b* — comfortable symmetrical sitting position, verticalization in an orthosis with an abductor anti-rotation system.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (2001), цель лечения, сопровождения таких пациентов должна быть направлена на поддержание ежедневной активности, возможности сохранения комфортной позы сидя, возможности стоять при перемещении, например, с кровати на кресло-каталку, предотвращение болевого синдрома, сохранение вовлечённости в социальную жизнь, сохранение способности выполнять определённые целенаправленные действия в адаптированной среде и не потерять их вследствие развития ортопедических осложнений во взрослом возрасте, когда главной проблемой становится болевой синдром, обусловленный развитием коксартроза, и невозможность сохранения комфортной позы сидя и даже лёжа. Подтверждение этому положению можно найти в работах U.G. Narayanan с соавт. (2006) [22] и N.H. Jung с соавт. (2014) [23], в которых показана прямая корреляционная связь между степенью латерализации головки бедренной кости (индексом Reimers) и степенью ухудшения качества жизни у детей с ДЦП, изученной с помощью Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities. Krebs с соавт. (2008) также относят к показаниям для реконструкции тазобедренного сустава улучшение качества жизни с точки зрения снижения болевого синдрома, улучшения условий для мобильности, движений, ухода.

Значение постурального менеджмента у детей с тяжёлыми формами ДЦП заключается в том, что пассивная вертикальная поза с осевой симметричной нагрузкой на нижние конечности способствует формированию и развитию тазобедренных суставов, предотвращению вывиха бедра [24]. С другой стороны, вертикальная поза полезна для функционирования внутренних органов, увеличения вовлечённости пациента, его социализации [25]. Однако затруднения или невозможность пассивной вертикализации обусловлены не только контрактурами или вывихами тазобедренного сустава. Среди других ортопедических проблем у детей с уровнями поражения IV–V по GMFCS описаны сгибательные контрактуры коленного сустава, выраженные деформации стоп [13, 26]. Именно поэтому для эффективного проведения постуральной коррекции в послеоперационном периоде требуется не только устранение вывиха бедра, но и simultaneous оперативные вмешательства по поводу контрактур коленных и голеностопных суставов и деформаций стоп. Именно поэтому мы придерживаемся тактики выполнения реконструктивных вмешательств на тазобедренных суставах в рамках многоуровневых вмешательств, когда одной операцией достигается устранение патологии всей биомеханической оси нижней конечности [27].

В исследуемой группе пациентов такая тактика обеспечила, помимо требуемого анатомо-функционального результата [28], выражающегося в сохранении возможности проведения беспрепятственного постурального менеджмента, включая пассивную вертикализацию

с полноценной опорой на нижние конечности в отдалённом периоде наблюдения у 96,8% оперированных пациентов [27], и улучшение качества жизни в отдалённом периоде — повышение физического и психосоциального функционирования. Отметим, что увеличение двигательной активности не происходило у больных с уровнем V по GMFCS с крайне тяжёлыми неврологическими проявлениями спастического паралича.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение многоуровневых вмешательств, включающих реконструктивную операцию на тазобедренном суставе, у детей с тяжёлыми формами ДЦП ведёт к повышению качества жизни в плане и физического, и психосоциального функционирования. Увеличение двигательной активности происходит лишь у больных с уровнями поражения III и IV по GMFCS, когда после операции в отдалённом периоде появляется или улучшается возможность передвижения с помощью технических средств реабилитации во время сеансов кинезиотерапии или в домашних условиях. Важно понимать, что ходьба со вспомогательными средствами может стать основным способом передвижения лишь у пациентов с уровнем поражения III по GMFCS.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие представителей пациентки на публикацию медицинских данных и фотографий (май 2014 г.).

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript (May 2014).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cornell M.S., Hatrick N.C., Boyd R., Baird G., Spencer J.D. The hip in children with cerebral palsy // *Clin Orthop*. 1997. № 340. P. 165–171. doi: 10.1097/00003086-199707000-00021
2. Ackerly S., Vitztum C., Rockley B., Olney B. Proximal femoral resection for subluxation or dislocation of the hip in spastic quadriplegia // *Dev Med Child Neurol*. 2003. Vol. 45, № 7. P. 436–440. doi: 10.1017/s0012162203000823
3. Soo B., Howard J.J., Boyd R.N., et al. Hip displacement in cerebral palsy // *J Bone Joint Surg Am*. 2006. Vol. 88, № 1. P. 121–129. doi: 10.2106/JBJS.E.00071
4. Mc Manus V., Corcoran P., Perry I.J. Participation in everyday activities and quality of life in pre-teenage children living with cerebral palsy in South West Ireland // *BMC Pediatr*. 2008. Vol. 8. P. 50. doi: 10.1186/1471-2431-8-50
5. Valencia F.G. Management of hip deformities in cerebral palsy // *Orthop Clin N Am*. 2010. Vol. 41, № 4. P. 549–59. doi: 10.1016/j.ocl.2010.07.002
6. Brooks J., Day S., Shavelle R., Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts // *Pediatrics*. 2011. Vol. 128, № 2. P. 299–307. doi: 10.1542/peds.2010-2801
7. Terjesen T. The natural history of hip development in cerebral palsy // *Dev Med Child Neurol*. 2012. Vol. 54, № 10. P. 951–7. doi: 10.1111/j.1469-749.2012.04385.x
8. Hägglund G., Lauge-Pedersen H., Persson M. Radiographic threshold values for hip screening in cerebral palsy // *J Child Orthop*. 2007. Vol. 1, № 1. P. 43–47. doi: 10.1007/s11832-007-0012-x
9. Hanna S.E., Rosenbaum P.L., Bartlett D.J., et al. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged to 2 to 21 years // *Dev Med Child Neurol*. 2009. Vol. 51, № 4. P. 205–302. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03196.x
10. Karamitopoulos M.S., Nirenstein L. Neuromuscular Foot: Spastic Cerebral Palsy // *Foot Ankle Clin*. 2015. Vol. 20, № 4. P. 657–668. doi: 10.1016/j.fcl.2015.07.008
11. Bleck E.E. Forefoot problems in cerebral palsy. Diagnosis and management // *Foot and Ankle*. 1984. Vol. 4, № 4. P. 188–194. doi: 10.1177/1071100784004004005
12. Fulford G.E. Surgical management of ankle and foot deformities in cerebral palsy // *Clin. Orthop*. 1990. Vol. 253. P. 55–61.
13. Miller F. Cerebral Palsy. New York: Springer Science & Business Media, 2005. 1055 p.
14. Lebarbier P., Penneçot G. L'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) // *Rev Chir Orthop*. 2006. Vol. 92, № 4. P. 393–395. doi: 10.1016/s0035-1040(06)75782-8
15. Horstmann H.M., Hosalkar H., Keenan M.A. Orthopaedic issues in the musculoskeletal care of adults with cerebral palsy // *Dev Med Child Neurol*. 2009. Vol. 51 Suppl 4. P. 99–105. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03417.x
16. Novacheck T.F., Stout J.L., Gage J.R., Schwartz M.H. Distal femoral extension osteotomy and patellar tendon advancement to treat persistent crouch gait in cerebral palsy. Surgical technique // *J Bone Joint Surg Am*. 2009. Vol. 91 Suppl 2. P. 271–86. doi: 10.2106/JBJS.I.00316
17. Томов А.Д., Дьячков К.А., Попков Д.А. Клинико-рентгенологические результаты многоуровневых оперативных вмешательств при подвывихе и вывихе бедра у детей с ДЦП // *Гений ортопедии*. 2018. Т. 24, № 1. С. 24–32. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-1-24-32
18. Gorton G.E. 3rd, Stout J.L., Bagley A.M., et al. Gillette Functional Assessment Questionnaire 22-item skill set: factor and Rasch analyses // *Dev Med Child Neurol*. 2011. Vol. 53, № 3. P. 250–5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03832.x
19. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations // *Med Care*. 2001. Vol. 39, № 8. P. 800–12. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006
20. Никитина Т.П., Киштович А.В., Моисеенко Е.И., Сабирова А.В. Исследование качества жизни в педиатрии: разработка русской версии опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для оценки качества жизни детей 8–12 лет // *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни*. 2003. № 1–2. С. 35–41. EDN: YMOACT
21. Соснина С.Ф., Волосников Д.К. Качество жизни детей, проживающих в закрытом административно-территориальном образовании // *Вопросы современной педиатрии*. 2010. Т. 9, № 5. С. 10–13. EDN: MXGCDN
22. Narayanan U.G., Fehlings D., Weir S., et al. Initial development and validation of the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD) // *Developmental medicine and child neurology*. 2006. Vol. 48, № 10. P. 804–812. doi: 10.1017/S0012162206001745
23. Jung N.H., Pereira B., Nehring I., et al. Does hip displacement influence health-related quality of life in children with cerebral palsy? // *Dev Neurorehabil*. 2014. Vol. 17, № 6. P. 420–425. doi: 10.3109/17518423.2014.941116
24. Gough M. Continuous postural management and the prevention of the deformity in children with cerebral palsy: an appraisal // *Dev Med child neurol*. 2009. Vol. 51, № 2. P. 105–10. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03160.x
25. Ozturk M., Oktem F., Kisioglu N., et al. Bladder and bowel control in children with cerebral palsy: case-control study // *Croat Med J*. 2006. Vol. 47, № 2. P. 264–270.
26. Томов А.Д., Тепленький М.П., Аранович А.М., и др. Рентгенанатомия формирования тазобедренных суставов после реконструктивных вмешательств у детей со спастическими параличами // *Гений ортопедии*. 2020. Т. 26, № 1. С. 50–56. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-1-50-56
27. Томов А.Д. Многоуровневое оперативное ортопедическое лечение детей с вывихами бедра на фоне спастических форм ДЦП: дис... канд. мед. наук. Курган, 2021. 140 с. EDN: RBGOBO
28. Tomov A.D., Chibirov G., Ducic S., et al. Reconstructive Hip Surgery as a Part of Multilevel Surgery in Non-Ambulant CP Children. Hip Development after Reconstructive Surgery. Popkov D.A., editor. New York: Nova Science Publishers Inc., 2012.

REFERENCES

1. Cornell MS, Hatrick NC, Boyd R, Baird G, Spencer JD. The hip in children with cerebral palsy. *Clin Orthop*. 1997;(340):165–171. doi: 10.1097/00003086-199707000-00021
2. Ackerly S, Vitzum C, Rockley B, Olney B. Proximal femoral resection for subluxation or dislocation of the hip in spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(7):436–440. doi: 10.1017/s0012162203000823
3. Soo B, Howard JJ, Boyd RN, et al. Hip displacement in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(1):121–129. doi: 10.2106/JBJS.E.00071
4. Mc Manus V, Corcoran P, Perry IJ. Participation in everyday activities and quality of life in pre-teenage children living with cerebral palsy in South West Ireland. *BMC Pediatr*. 2008;8:50. doi: 10.1186/1471-2431-8-50.
5. Valencia FG. Management of hip deformities in cerebral palsy. *Orthop Clin N Am*. 2010;41(4):549–59. doi: 10.1016/j.ocl.2010.07.002
6. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011;128(2):299–307. doi: 10.1542/peds.2010-2801
7. Terjesen T. The natural history of hip development in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(10):951–7. doi: 10.1111/j.1469-749.2012.04385.x
8. Hägglund G, Lauge-Pedersen H, Persson M. Radiographic threshold values for hip screening in cerebral palsy. *J Child Orthop*. 2007;1(1):43–47. doi: 10.1007/s11832-007-0012-x
9. Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ, et al. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged to 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(4):205–302. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03196.x
10. Karamitopoulos MS, Nirenstein L. Neuromuscular Foot: Spastic Cerebral Palsy. *Foot Ankle Clin*. 2015;20(4):657–668. doi: 10.1016/j.fcl.2015.07.008
11. Bleck EE. Forefoot problems in cerebral palsy. Diagnosis and management. *Foot and Ankle*. 1984;4(4):188–194. doi: 10.1177/107110078400400405
12. Fulford GE. Surgical management of ankle and foot deformities in cerebral palsy. *Clin Orthop*. 1990;253:55–61.
13. Miller F. *Cerebral Palsy*. New York: Springer Science & Business Media; 2005. 1055 p.
14. Lebarbier P, Penneçot G. L'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC). *Rev Chir Orthop*. 2006;92(4):393–395. doi: 10.1016/s0035-1040(06)75782-8
15. Horstmann HM, Hosalkar H, Keenan MA. Orthopaedic issues in the musculoskeletal care of adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51 Suppl 4:99–105. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03417.x
16. Novacheck TF, Stout JL, Gage JR, Schwartz MH. Distal femoral extension osteotomy and patellar tendon advancement to treat persistent crouch gait in cerebral palsy. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91 Suppl 2:271–86. doi: 10.2106/JBJS.I.00316
17. Tomov AD, Diachkov KA, Popkov DA. Clinical and radiographic results of multilevel surgical interventions for hip subluxation and dislocation in children with cerebral palsy. *Orthopaedic Genius*. 2018;24(1):24–32. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-1-24-32
18. Gorton GE 3rd, Stout JL, Bagley AM, et al. Gillette Functional Assessment Questionnaire 22-item skill set: factor and Rasch analyses. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(3):250–5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03832.x
19. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800–12. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006
20. Nikitina TP, Kishtovich AV, Moiseenko EI, Sabirova AV. Research on quality of life in pediatrics: development of the Russian version of the PedsQL 4.0 Generic Core Scales questionnaire to assess the quality of life of children aged 8–12 years. *Vestnik Mezhnatsional'nogo centra issledovaniya kachestva zhizni*. 2003;(1–2):35–41. (In Russ). EDN: YMOACT
21. Sosnina SF, Volosnikov DK. The quality of life of adolescents living in a closed administrative territorial unit. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2010;9(5):10–13. EDN: MXGCDN
22. Narayanan UG, Fehlings D, Weir S, et al. Initial development and validation of the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD). *Developmental medicine and child neurology*. 2006;48(10):804–812. doi: 10.1017/S0012162206001745
23. Jung NH, Pereira B, Nehring I, et al. Does hip displacement influence health-related quality of life in children with cerebral palsy? *Dev Neurorehabil*. 2014;17(6):420–425. doi: 10.3109/17518423.2014.941116
24. Gough M. Continuous postural management and the prevention of the deformity in children with cerebral palsy: an appraisal. *Dev Med child neurol*. 2009;51(2):105–10. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03160.x
25. Ozturk M, Oktom F, Kisioglu N, et al. Bladder and bowel control in children with cerebral palsy: case-control study. *Croat Med J*. 2006;47(2):264–270.
26. Tomov AD, Teplenky MP, Aranovich AM, et al. Roentgenoanatomy of the hip joint following reconstructive intervention in children with spastic cerebral palsy. *Orthopaedic Genius*. 2020;26(1):50–56. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-1-50-56
27. Tomov AD. *Multilevel surgical orthopedic treatment of children with hip dislocations against the background of spastic forms of cerebral palsy* [dissertation]. Kurgan; 2021. 140 p. (In Russ). EDN: RBGOBO
28. Tomov AD, Chibirov G, Ducic S, et al. *Reconstructive Hip Surgery as a Part of Multilevel Surgery in Non-Ambulant CP Children. Hip Development after Reconstructive Surgery*. Popkov D.A., editor. New York: Nova Science Publishers Inc.; 2012.

ОБ АВТОРАХ

*** Томов Ахмед Даутович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;
ORCID: 0009-0001-2981-7722;
eLibrary SPIN: 2949-6153;
e-mail: doc0645@mail.ru

Попков Дмитрий Арнольдович, д-р мед. наук,
профессор РАН;
ORCID: 0000-0002-8996-867X;
eLibrary SPIN: 6387-0545;
e-mail: dpopkov@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Akhmed D. Tomov**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 10 Priorova str., 127299 Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0001-2981-7722;
eLibrary SPIN: 2949-6153;
e-mail: doc0645@mail.ru

Dmitriy A. Popkov, MD, Dr. Sci. (Med.),
professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-8996-867X;
eLibrary SPIN: 6387-0545;
e-mail: dpopkov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623613>

Синдром щёлкающего трицепса: обзор литературы, диагностика, техника операции, причины ревизии

Н.А. Карпинский, И.В. Костенко

Медицинский центр «ReaClinic», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Синдром щёлкающего трицепса — редкое заболевание, которое можно ошибочно принять за нестабильность локтевого нерва. Чаще всего от него страдают молодые мужчины, которые жалуются на болезненные щелчки на медиальной стороне локтя. Этот щелчок появляется, когда локоть разгибается с сопротивлением, например, во время отжиманий. Рекомендуемое хирургическое лечение включает переднюю транспозицию локтевого нерва и резекцию медиальной части трицепса.

Цель. Проанализировать результаты хирургического лечения, проведённого у бодрствующих пациентов под местной анестезией без жгута.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2023 г. одним хирургом были прооперированы 21 пациент на 26 руках. Оценка состояния пациентов осуществлялась не позднее чем через 6 месяцев после операции дистанционно — посредством телефонных звонков, электронной почты и мессенджеров.

Результаты. От 11 пациентов была получена обратная связь. Количество ревизионных операций в этой серии — 8, максимальное количество — 5 у одного пациента на обеих руках. У двоих пациентов по-прежнему возникают различные проблемы с локтями.

Выводы. Лечение пациентов с синдромом щёлкающего трицепса представляет сложности, несмотря на осведомлённость об этом редком заболевании. Наиболее распространённой причиной ревизионной операции является стойкий щелчок даже у тех пациентов, у которых во время вмешательства проводилось активное разгибание с сопротивлением. Однако мы можем заключить, что успешная операция приводит к полному возвращению к занятиям спортом, поскольку ни один из наших пациентов не жаловался на потерю силы трицепса.

Ключевые слова: синдром щёлкающего трицепса; щелчок трицепса; щелчок локтя.

Как цитировать:

Карпинский Н.А., Костенко И.В. Синдром щёлкающего трицепса: обзор литературы, диагностика, техника операции, причины ревизии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623613>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623613>

Snapping triceps syndrome: literature review, diagnosis, surgical technique, reasons for revision

Nikolay A. Karpinskii, Ivan V. Kostenko

ReaClinic Medical Center, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION: Snapping triceps syndrome is a rare condition that may be misdiagnosed with ulnar nerve instability. It commonly affects young males who complain of painful snap on the medial side of the elbow. This snap appears when the elbow is being extended with resistance, such as during push-ups. Surgical treatment includes anterior transposition of the ulnar nerve and resection of the medial portion of triceps.

AIM: To analyze the results of surgical treatment performed on wide-awake patients using local anesthetic without tourniquet.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-one patients were operated on 26 hands by a single surgeon between 2018 and 2023. Patients were assessed at least 6 months post-surgery via telephone calls, e-mails, and messaging apps.

RESULTS: Eleven patients were reached for follow-up. Amount of revision surgeries is 8 in this series with maximum number of 5 in one patient for both hands. Two patients are still having different issues in their elbows.

CONCLUSIONS: Snapping triceps syndrome is not easy to treat despite knowledge on this rare condition. The most common reason for revision surgery is persistent snapping even in those patients who were tested for active resisted extension during surgery. However, successful surgery may lead to full return to sport activities as none of our patients complained of loss of triceps power.

Keywords: snapping triceps syndrome; snapping triceps; elbow snapping.

To cite this article:

Karpinskii NA, Kostenko IV. Snapping triceps syndrome: literature review, diagnosis, surgical technique, reasons for revision. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):193–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623613>

Received: 20.11.2023

Accepted: 12.12.2023

Published online: 10.06.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром щёлкающего трицепса (англ. snapping triceps syndrome) — состояние, редко описываемое в литературе. Настоящие источники, повествующие о данной патологии, скудны и представляют собой по большей части описание клинических случаев. При встрече в клинической практике с данным состоянием врач травматолог-ортопед в большинстве случаев не знаком с этой патологией и принципами её лечения, и поэтому таким пациентам зачастую выставляется диагноз «медialный эпикондилит», а лечение не приносит удовлетворительного результата.

Синдром щёлкающего трицепса — относительно редкое состояние, при котором дистальная часть трицепса смещается над медиальным или латеральным надмыщелком локтевого сустава во время его сгибания или разгибания [1]. Оно может сопровождаться симптоматикой нейропатии локтевого нерва. Впервые описанный в 1970 году, этот синдром минимально представлен в литературе — несколькими биомеханическими исследованиями, анатомическими исследованиями, рентгенологическими отчётами и редкими описаниями случаев

или небольших серий случаев [2]. В данной статье мы опишем технику операции, предоставим интраоперационные фотографии и видео, иллюстрирующие патологию и хирургическое лечение, выявим причины ревизии, а также представим отдалённые результаты нашего оперативного вмешательства.

Этиология и эпидемиология

Синдром щёлкающего трицепса чаще встречается у мужчин. Причинами развития данного состояния в литературе называют анатомические вариации, такие как утолщённая фасция от выступающей медиальной головки трицепса, переходящая в медиальную межмышечную перегородку или присоединяющаяся к ней [3], четвёртая головка трёхглавой мышцы [4] (рис. 1, 2), гипоплазия медиального надмыщелка, гипертрофия дистального отдела трёхглавой мышцы [5], и cubitus varus как следствие надмыщелковых переломов плечевой кости со смещением (рис. 3) [6]. Генетическая предрасположенность неизвестна, однако щёлкающий трицепс вместе с локтевой невропатией был описан у пациентов с фенотипом синдрома Ваарденбурга [7] со ссылкой на исследование

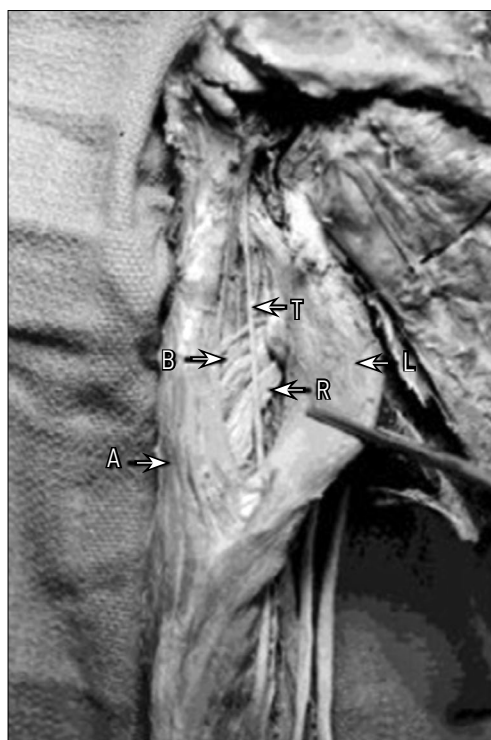


Рис. 1. Изображение задней поверхности проксимального отдела левого плеча, демонстрирующее проксимальное прикрепление сухожилия четвёртой головки трёхглавой мышцы плеча (Т) по отношению к лучевому нерву (R), глубокой плечевой артерии (B), брюшку длинной головки (L) и латеральной головке трёхглавой мышцы плеча (A) [4].

Fig. 1. Photograph of the proximal aspect of the posterior compartment of the left arm demonstrating the proximal attachment of the fourth head of the triceps brachii tendon (T) in relation to the radial nerve (R), deep brachial artery (B), long head muscle belly (L) and lateral head muscle belly (A) [4].

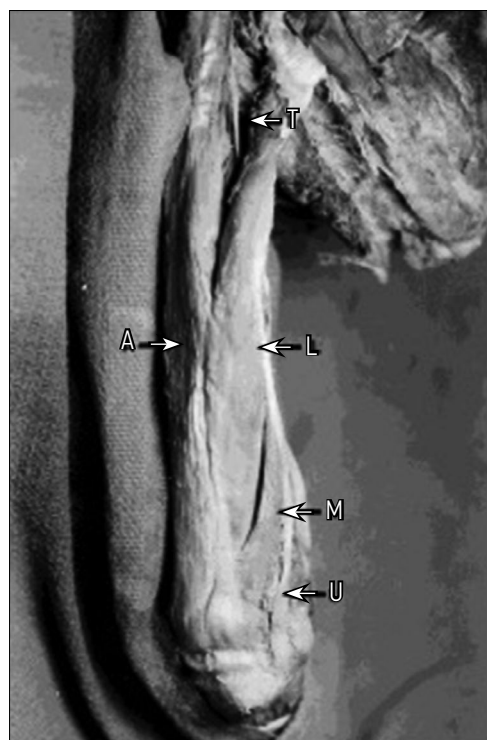


Рис. 2. Изображение задней поверхности дистального отдела левого плеча, демонстрирующее мышечное брюшко четвёртой головки трёхглавой мышцы плеча (М) и сухожилие четвёртой головки (Т) по отношению к мышечному брюшку длинной головки (L), мышечному брюшку латеральной головки (A) и локтевому нерву (U) [4].

Fig. 2. Photograph of the distal aspect of the posterior compartment of the left arm demonstrating the muscle belly of the fourth head of the triceps brachii muscle (M) and the tendon of the fourth head (T) in relation to the muscle belly of the long head (L) and the muscle belly of the lateral head (A) and the ulnar nerve (U) [4].

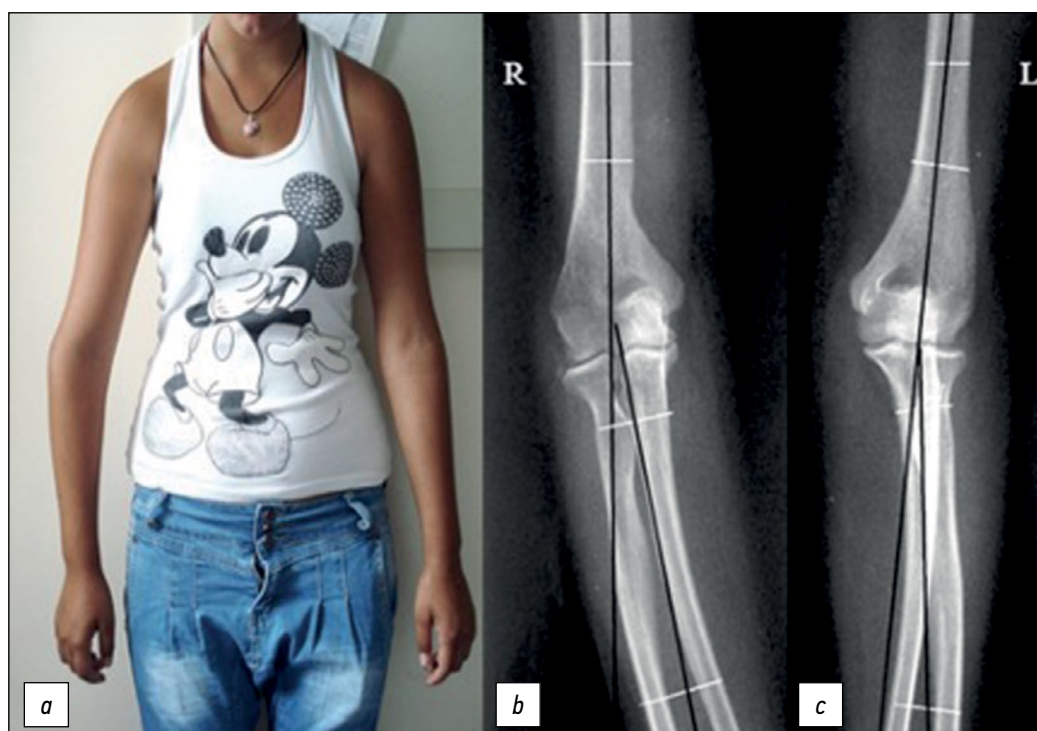


Рис. 3. *a* — клиническое фото, демонстрирующее деформацию правого локтевого сустава; переднезадние рентгенограммы правого (R) и левого (L) локтевых суставов: *b* — 12° varus-деформация на правом локте, *c* — 8° valgus-деформация на левом локте [6].

Fig. 3. *a* — clinical photograph at presentation shows obvious right cubitus varus deformity. Preoperative anteroposterior radiographs of the right (R) and left (L) elbows show a humerus-elbow-wrist angle of (b) 12° varus on the right elbow compared with (c) 8° valgus on the left elbow [6].

I.H. Jeon и соавт. от октября 2020 года [8], основанное на 14 статьях, включающих четыре исследования уровня 5 и десять исследований уровня 4 с участием 279 пациентов (284 локтевых суставов). Триггерными факторами у 58 больных были тяжёлая работа — 29 человек (50,0%), занятия спортом — 17 человек (29,3%) и неспецифическая травма — 12 человек (20,7%).

Механизм

Точный механизм не установлен, однако имеются предположения. Одним из механизмов возникновения медиального щелчка трицепса является изменение угла T , аналога угла Q для четырёхглавой мышцы бедра. Угол T — это угол, образуемый линией тяги трицепса и линией оси проксимального отдела локтевой кости. Клинические последствия угла T для вывиха и щелчка трицепса аналогичны таковым угла Q для нестабильности надколенника. Угол T суммирует индивидуальные вклады трёх головок трицепса и представляет динамическую линию тяги трицепса во всём диапазоне движения в локтевом суставе, тогда как плечелоктевой угол является статической линией. В нормальных условиях при разогнутом локте линия тяги трицепса приближается к диафизу плечевой кости, а угол T — к плечелоктевому углу. Угол T будет варьировать в зависимости от мышечно-сухожильных изменений трицепса или деформации плечевой кости. По мере изменения угла T возрастает предрасположенность к вывиху

трицепса над медиальным или латеральным надмыщелком. Угол T увеличивается в медиальном направлении при cubitus varus (рис. 4). Математическое исследование показало, что варусная деформация в 30 градусов (или

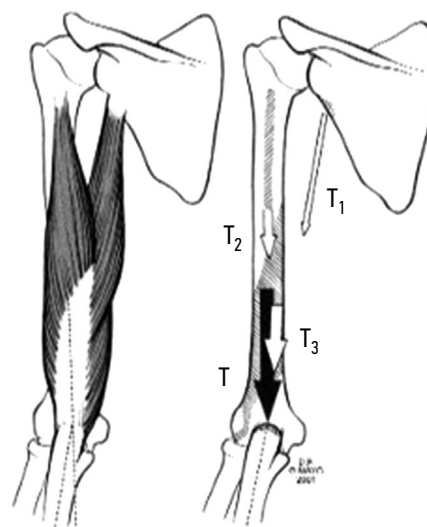


Рис. 4. Угол T , суммирующий индивидуальные вклады трёх головок трицепса (T_1 , T_2 и T_3) и представляющий динамическую линию тяги трицепса во всём диапазоне движения в локтевом суставе [5].

Fig. 4. The T angle summates the direction of pull of the 3 heads of the triceps (T_1 , T_2 and T_3) and represents the line of pull of the entire triceps to its position of attachment [5].

остеотомия) может медиализировать вектор тяги трицепса на 1,5–2 см. В 5 из 6 трупных конечностей этого было достаточно, чтобы вызвать щелчок трицепса [5].

В других источниках было доказано, что последовательная мышечная активация у испытуемых с щелчком трицепса и без него одинакова. Это позволяет предположить, что аномальная мышечная активация не может быть причиной данного синдрома. Поскольку это состояние обычно встречается у тяжелоатлетов, преимущественно мужчин, можно считать, что увеличенная масса медиальной головки трицепса приводит к относительному смещению продольной оси гипертрофированной мышцы более медиально, предрасполагая к вывиху данной части мышцы над медиальным надмыщелком при сгибании в локтевом суставе [9].

Инструментальная диагностика

Единственным достоверным методом диагностики является УЗ-диагностика в динамическом режиме, о чём свидетельствует исследование H.J. Chuang и соавт. от июля 2016 года [10], где визуализировано, как локтевой нерв и медиальный край дистальной части трёхглавой мышцы были подвывихнуты во время сгибания локтя более чем на 100 градусов и вернулись в анатомическое положение во время разгибания в локтевом суставе (рис. 5). МРТ и рентгенография обычно не приносят результата.

Клиническая картина

У пациентов с синдромом щёлкающего трицепса наблюдаются два отдельных пальпируемых и часто слышимых щелчка. Локтевой нерв обычно вывихивается при сгибании примерно от 70 до 90°, затем трицепс — примерно при 115° сгибания [1, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Нами было проведено ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии *включения в выборку* — мобильность медиального края сухожилия трицепса относительно внутреннего надмыщелка плечевой кости, болезненный щелчок с медиальной стороны локтя.

Продолжительность исследования

Исследование проведено на базе клиники ReaClinic в период с 2020 по июль 2022 года.

Описание медицинского вмешательства

Было проанализировано 11 анкет больных, оперированных по поводу диагноза «синдром щёлкающего трицепса». Из них четверо перенесли ревизионные хирургические вмешательства. Оценка состояния пациентов осуществлялась не позднее чем через 6 месяцев после операции дистанционно — посредством телефонных звонков, электронной почты и мессенджеров. В оценке использованы Oxford Elbow Score и разработанная нами анкета, в которой мы оценивали двигательные и чувствительные нарушения в зоне иннервации локтевого нерва до операции, дополнительные методы исследования, включающие МРТ, КТ, УЗИ, ЭНМГ, количество выполненных операций на одной или обеих верхних конечностях, вернулись ли пациенты к полноценным спортивным нагрузкам, субъективное мнение о том, решена ли их проблема и жалеют ли они о выполненном вмешательстве. В лечении использовалась единая техника операции

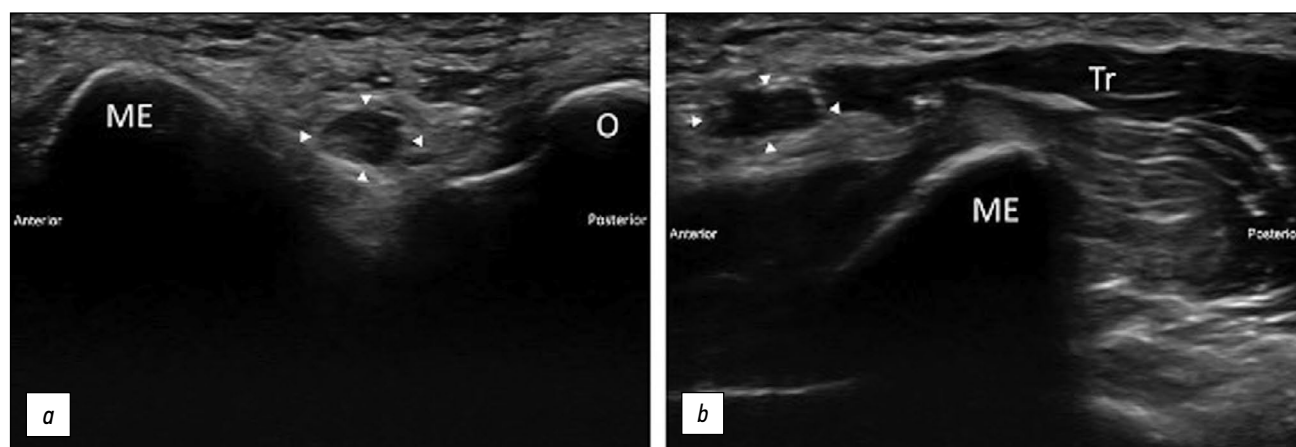


Рис. 5. Ультразвуковое изображение медиальной части локтевого сустава: *a* — при разгибании в локтевом суставе локтевой нерв (указанный стрелкой) располагается между медиальным надмыщелком плечевой кости (ME) и локтевым отростком локтевой кости (O), локтевой нерв выглядит отёчным и гипозоногенным; *b* — во время сгибания в локтевом суставе локтевой нерв (указанный стрелкой) и медиальная часть трёхглавой мышцы (Tr) скользят вперёд по медиальному надмыщелку (ME) [10].

Fig. 5. Ultrasonographic imaging of the medial elbow (short-axis view): *a* — in elbow extension, the ulnar nerve (arrowhead) is located between the medial epicondyle of humerus (ME) and the olecranon of ulna (O), the ulnar nerve appears as swollen and hypoechoic; *b* — during elbow flexion, the ulnar nerve (arrowhead) and medial portion of the triceps muscle (Tr) slide anteriorly over the medial epicondyle (ME) [10].

и ревизионного вмешательства, приведённая нами ниже в тексте статьи.

Этическая экспертиза

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию результатов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Прооперирован 21 пациент. Все пациенты мужского пола. Обратная связь получена от 11 пациентов, у которых прооперировано суммарно 15 верхних конечностей. Четверым выполнялись ревизионные вмешательства. Наш рекорд — пять операций у одного человека на двух верхних конечностях! Два пациента отмечают субъективное чувство щелчка нерва после выполненной операции, один из них сообщает о выполнении тяжёлых физических нагрузок после операции, вследствие чего он обнаружил в дальнейшем щелчок нерва, ревизионное вмешательство ему не выполнялось.

Двусторонняя проблема зафиксирована у троих пациентов.

Соотношение правых и левых верхних конечностей — 7:8 соответственно.

Во всех случаях диагноз был поставлен клинически, без дополнительных методов обследования, во всех случаях диагноз подтвердился интраоперационно.

Всем пациентам были заданы стандартизированные невалидизированные вопросы по поводу состояния их локтя до и после операции, обсуждался вопрос их возвращения к спортивным нагрузкам, в частности к жиму штанги лёжа. Пациентов просили сообщить о субъективной оценке мышечной силы после операции.

До операции двигательные неврологические расстройства были зафиксированы у одного пациента в виде чувства «непослушания» 4/5 пальцев.

У шести пациентов наблюдались чувствительные неврологические расстройства, связанные с парестезиями и онемениями в зоне иннервации локтевого нерва. У четверых из них парестезии ликвидированы, у двоих сохранены после оперативного вмешательства. У одного пациента парестезии возникли в результате операции.

Семь пациентов вернулись к полноценным физическим нагрузкам. У двоих из них сохраняются проблемы, ассоциированные с жимом лёжа. Четверо пациентов к физическим нагрузкам не вернулись. Субъективного снижения силы верхней конечности не отмечал ни один пациент.

Семь пациентов считают, что их проблема решена полностью, трое — что решена частично, один считает свою проблему не решённой. Двое пациентов сожалеют о решении об операционном вмешательстве. Один пациент недоволен большим количеством ревизионных вмешательств.

Послеоперационная оценка результата оценивалась по валидизированной шкале Oxford Elbow Score. Худший результат — 19 баллов — зафиксирован у одного пациента, лучший — 48 баллов — у шести пациентов. Среднее значение равняется 42,4 балла. Стандартное отклонение составляет 9,28.

Техника операции

Операция выполняется под местной анестезией (WALANT): Sol. Lidocaini 0,6%+Sol. Epinephrini 1:100 000 50 мл. Анестезирующим раствором инфильтрируем мягкие ткани в области медиального надмыщелка, проксимальнее и дистальнее него.

Доступ — продольный прямой по медиальной поверхности нижней трети плеча в проекции борозды локтевого нерва. Вскрывается кубитальный канал, где локтевой нерв обычно смещён кпереди от локтевой борозды. Нерв освобождается проксимально и дистально на 5 см от краёв раны в мышечном канале (рис. 6). Выполняется краевая резекция сухожилия трицепса и мышечной массы. Оцениваем мобильность сухожилия относительно надмыщелка при сгибании. Ушиваем мышечный край. Следующим этапом выполняется транспозиция локтевого нерва кпереди от медиального надмыщелка под фасциальный Z-лоскут (рис. 7). Послойный шов раны. Асептическая повязка.

Альтернативная техника

Другим мягкотканым вариантом хирургической техники является транспозиция вывихиваемой части медиального края дистального сухожилия трицепса с фиксацией его к центральной части: дислоцирующуюся часть отделяют от основного сухожилия, сохраняя проксимальную

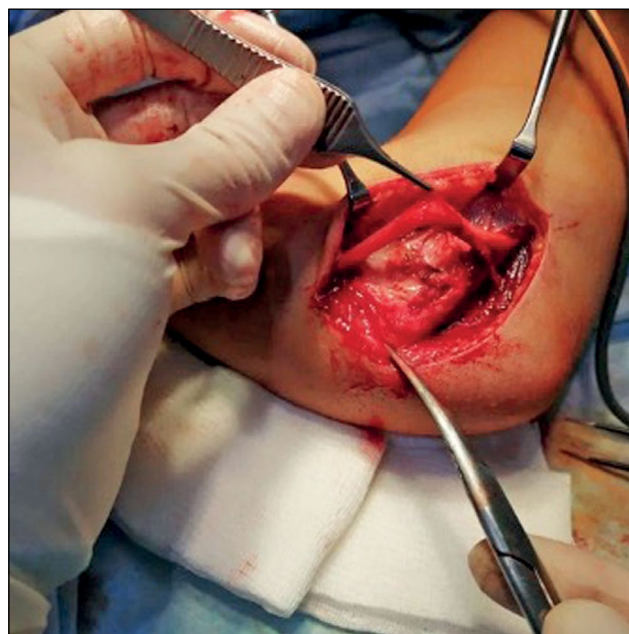


Рис. 6. Интраоперационная фотография: мобилизованный локтевой нерв.

Fig. 6. Intraoperative photograph: mobilized ulnar nerve.



Рис. 7. Интраоперационная фотография: локтевой нерв транспонирован и помещён под фасциальный Z-лоскут.

Fig. 7. Intraoperative photograph: the ulnar nerve is transposed and placed under a fascial Z-flap.

точку крепления. На медиальный край основного сухожилия накладывают шов. Продольный разрез делается в сухожилии проксимальнее места его крепления. Мобилизованное сухожилие вводят через эту щель в основное сухожилие и фиксируют нитью и дополнительными швами [2].

Подобной техникой оперативного вмешательства мы не пользовались, всегда предпочитая классическое иссечение части сухожилия.

Техника ревизионного вмешательства

Операция выполняется под местной анестезией (WALANT): Sol. Lidocaini 0,6%+Sol. Epinephrini 1:100 000 50 мл. Анестезирующим раствором инфильтрируем мягкие ткани в области медиального надмыщелка, проксимальнее и дистальнее него.

Доступ по старому послеоперационному рубцу. Иссекаем рубцово-изменённые ткани. Выделяем локтевой нерв проксимальнее и дистальнее операционного доступа. Обнаруживаем остаточные натянутые волокна медиального края дистального сухожилия трицепса. Иссекаем. Повторно оцениваем мобильность дистального сухожилия относительно надмыщелка. Послойный шов раны. Асептическая повязка.

Послеоперационное ведение

Единогласного послеоперационного протокола ведения таких пациентов нет. Мы не используем какую-либо иммобилизацию, разрешая полный объём движений с первого дня. Однако зарубежные коллеги предпочитают у таких больных иммобилизацию оперированной верхней конечности.

Существует несколько вариантов ведения таких пациентов в послеоперационном периоде с помощью иммобилизации. Например, иммобилизация в локтевом суставе, находящемся в положении сгибания под углом 70 градусов, в течение примерно 3–5 дней. Кисть и пальцы могут свободно двигаться. Затем на протяжении 7–10 дней — объёмная эластичная повязка, чтобы уменьшить отёк, но при этом оставить ограничение движения в локтевом суставе с целью обеспечить скольжение локтевого нерва. Рука пациента находится в косынке, а локоть согнут на 90 градусов. В течение следующих 3 недель, если медиальный край сухожилия трицепса был транспонирован, пациент держит локоть в косыночной повязке, но может выполнять в локтевом суставе полное пассивное разгибание и активное сгибание до 110 градусов. Через пять недель после операции пациент может начать активное разгибание и полное активное сгибание в локтевом суставе [11].

Другой протокол ведения подобных пациентов заключается в ортезной иммобилизации локтевого сустава под углом 90 градусов в течение 2 недель. Затем иммобилизация прекращается, и пациенту разрешается выполнять полный активный и пассивный объём движений с ограничением на чрезмерное сгибание в локтевом суставе и избыточные физические нагрузки на трёхглавую мышцу плеча в течение 3 месяцев. Если пациент имеет регулярные физические нагрузки или является спортсменом, то назначается протокол физической реабилитации после 2 недель от момента операции, нацеленный на увеличение объёма движений, с постепенным повышением нагрузки для полного восстановления через 3 месяца [2].

ОБСУЖДЕНИЕ

Предпочитаемое лечение при этой патологии — хирургическое, поскольку её причиной являются анатомические вариации или посттравматические изменения, консервативного лечения нет. Хирургическое лечение приносит удовлетворительные результаты: 7 из 11 пациентов считают проблему решённой, 3 из 11 — частично решённой. 7 пациентов из 11 вернулись к физическим нагрузкам. Среднее значение по Oxford Elbow Score — 42,4 балла. Кроме того, несмотря на иссечение сухожилия, пациенты субъективно не отмечают снижение мышечной силы.

Наиболее вероятными причинами ревизии являются недостаточное иссечение медиального края дистального сухожилия трицепса и, возможно, отсутствие иммобилизации для корректного формирования рубцов вокруг транспонированного нерва, вследствие чего впоследствии при избыточной физической нагрузке возможен рецидив щелчка нерва, о котором субъективно сообщили в дальнейшем два пациента, однако щелчок нерва не был доказан ревизионно. Из всего вышесказанного следует вывод: необходимо иссекать чуть больше, чем минимально достаточно, или использовать альтернативный

вариант оперативной техники и, возможно, применять протокол послеоперационного ведения пациентов, хотя мы до сих пор не уверены в его необходимости.

Ограничения исследования

Недостатком нашей работы можно считать отсутствие объективного исследования силы трицепса до и после операции для объективного доказательства отсутствия снижения силы трёхглавой мышцы плеча.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на накопленный опыт в лечении данной патологии, нам часто приходится сталкиваться с ревизионными вмешательствами. Анализируя другие работы по лечению данной патологии, в том числе и зарубежные, мы не нашли описаний техники ревизионного вмешательства и точных причин рецидива данного состояния. Мы призываем коллег, которые сталкивались с данной патологией, поделиться своим опытом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Приложение 1. Клинические проявления синдрома щёлкающего трицепса. doi: <https://doi.org/10.17816/vto623613-4183791>

Приложение 2. Интраоперационное видео, демонстрирующее транспонированный кпереди от медиального надмыщелка локтевой нерв, размещенный под фасциальным Z-лоскутом. doi: <https://doi.org/10.17816/vto623613-4208082>

Приложение 3. Интраоперационное видео, демонстрирующее мобилизованный и перемещенный кпереди от медиального надмыщелка локтевой нерв и результат краевой резекции медиальной порции сухожилия трёхглавой мышцы плеча. doi: <https://doi.org/10.17816/vto623613-4208083>

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFO

Supplement 1. Clinical features of snapping triceps syndrome. doi: <https://doi.org/10.17816/vto623613-4183791>

Supplement 2. Intraoperative video demonstrating the ulnar nerve transposed anteriorly from the medial epicondyle, placed under a fascial Z-flap. doi: <https://doi.org/10.17816/vto623613-4208082>

Supplement 3. Intraoperative video showing the ulnar nerve mobilised and moved anteriorly from the medial epicondyle and the result of medial portion of triceps brachii tendon marginal resection. doi: <https://doi.org/10.17816/vto623613-4208083>

Author contribution. Authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vanhees M., Geurts G., Van Riet R.V. Snapping triceps syndrome: a review of the literature // *Shoulder & Elbow*. 2010. Vol. 2, № 1. P. 30–33. doi: [10.1111/j.1758-5740.2009.00033.x](https://doi.org/10.1111/j.1758-5740.2009.00033.x)
2. Rioux-Forker D., Bridgeman J., Brogan D.M. Snapping triceps syndrome // *J Hand Surg Am*. 2018. Vol. 43, № 1. P. 90.e1–90.e5. doi: [10.1016/j.jhsa.2017.10.014](https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.10.014)
3. Dellon A.L. Musculotendinous variations about the medial humeral epicondyle // *J Hand Surg Am*. 1986. Vol. 11, № 2. P. 175–181. doi: [10.1016/0266-7681\(86\)90254-8](https://doi.org/10.1016/0266-7681(86)90254-8)
4. Fabrizio P.A., Clemente F.R. Variation in the triceps brachii muscle: a fourth muscular head // *Clin Anat*. 1997. Vol. 10, № 4. P. 259–263. doi: [10.1002/\(SICI\)1098-2353\(1997\)10:4<259::AID-CA8>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2353(1997)10:4<259::AID-CA8>3.0.CO;2-N)
5. Spinner R.J., An K.N., Kim K.J., Goldner R.D., O'Driscoll S.W. Medial or lateral dislocation (snapping) of a portion of the distal triceps: a biomechanical, anatomic explanation // *J Shoulder Elbow Surg*. 2001. Vol. 10, № 6. P. 561–567. doi: [10.1067/mse.2001.118006](https://doi.org/10.1067/mse.2001.118006)
6. Kontogeorgakos V.A., Mavrogenis A.F., Panagopoulos G.N., et al. Cubitus varus complicated by snapping medial triceps and posterolateral rotatory instability // *J Shoulder Elbow Surg*. 2016. Vol. 25, № 7. P. e208–e212. doi: [10.1016/j.jse.2016.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.03.012)
7. Spinner R.J., Davids J.R., Goldner R.D. Dislocating medial triceps and ulnar neuropathy in three generations of one family // *J Hand Surg Am*. 1997. Vol. 22, № 1. P. 132–137. doi: [10.1016/S0363-5023\(05\)80193-5](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(05)80193-5)
8. Jeon I.H., Liu H., Nanda A., et al. Systematic review of the surgical outcomes of elbow plicae // *Orthop J Sports Med*. 2020. Vol. 8, № 10. P. 2325967120955162. doi: [10.1177/2325967120955162](https://doi.org/10.1177/2325967120955162)
9. Boon A.J., Spinner R.J., Bernhardt K.A., et al. Muscle activation patterns in snapping triceps syndrome // *Arch Phys Med Rehabil*. 2007. Vol. 88, № 2. P. 239–242. doi: [10.1016/j.apmr.2006.11.011](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.11.011)

10. Chuang H.J., Hsiao M.Y., Wu C.H., Özçakar L. Dynamic ultrasound imaging for ulnar nerve subluxation and snapping triceps syndrome // *Am J Phys Med Rehabil.* 2016. Vol. 95, № 7. P. e113–e114. doi: 10.1097/PHM.0000000000000466

11. Spinner R.J., Goldner R.D. Snapping of the medial head of the triceps: diagnosis and treatment // *Tech Hand Up Extrem Surg.* 2002. Vol. 6, № 2. P. 91–97. doi: 10.1097/00130911-200206000-00008

REFERENCES

1. Vanhees M, Geurts G, Van Riet RV. Snapping triceps syndrome: a review of the literature. *Shoulder & Elbow.* 2010;2(1):30–33. doi: 10.1111/j.1758-5740.2009.00033.x
2. Rioux-Forker D, Bridgeman J, Brogan DM. Snapping triceps syndrome. *J Hand Surg Am.* 2018;43(1):90.e1–90.e5. doi: 10.1016/j.jhsa.2017.10.014
3. Dellon AL. Musculotendinous variations about the medial humeral epicondyle. *J Hand Surg Am.* 1986;11(2):175–181. doi: 10.1016/0266-7681(86)90254-8
4. Fabrizio PA, Clemente FR. Variation in the triceps brachii muscle: a fourth muscular head. *Clin Anat.* 1997;10(4):259–263. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(1997)10:4<259::AID-CA8>3.0.CO;2-N
5. Spinner RJ, An KN, Kim KJ, Goldner RD, O'Driscoll SW. Medial or lateral dislocation (snapping) of a portion of the distal triceps: a biomechanical, anatomic explanation. *J Shoulder Elbow Surg.* 2001;10(6):561–567. doi: 10.1067/mse.2001.118006
6. Kontogeorgakos VA, Mavrogenis AF, Panagopoulos GN, et al. Cubitus varus complicated by snapping medial triceps

- and posterolateral rotatory instability. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016;25(7):e208–e212. doi: 10.1016/j.jse.2016.03.012
7. Spinner RJ, Davids JR, Goldner RD. Dislocating medial triceps and ulnar neuropathy in three generations of one family. *J Hand Surg Am.* 1997;22(1):132–137. doi: 10.1016/S0363-5023(05)80193-5
 8. Jeon IH, Liu H, Nanda A, et al. Systematic review of the surgical outcomes of elbow plicae. *Orthop J Sports Med.* 2020;8(10):2325967120955162. doi: 10.1177/2325967120955162
 9. Boon AJ, Spinner RJ, Bernhardt KA, et al. Muscle activation patterns in snapping triceps syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(2):239–242. doi: 10.1016/j.apmr.2006.11.011
 10. Chuang HJ, Hsiao MY, Wu CH, Özçakar L. Dynamic ultrasound imaging for ulnar nerve subluxation and snapping triceps syndrome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016;95(7):e113–e114. doi: 10.1097/PHM.0000000000000466
 11. Spinner RJ, Goldner RD. Snapping of the medial head of the triceps: diagnosis and treatment. *Tech Hand Up Extrem Surg.* 2002;6(2):91–97. doi: 10.1097/00130911-200206000-00008

ОБ АВТОРАХ

Карпинский Николай Антонович;

ORCID: 0009-0008-8476-744X;

e-mail: mail@handclinic.pro

*** Костенко Иван Вячеславович;**

адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28А, пом. 20-Н;

ORCID: 0009-0000-8615-7567;

e-mail: koostenko_1996@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nikolay A. Karpinskii;

ORCID: 0009-0008-8476-744X;

e-mail: mail@handclinic.pro

*** Ivan V. Kostenko;**

address: 28A, room 20-N Kolomyazhsky ave., 197341 St. Petersburg, Russia;

ORCID: 0009-0000-8615-7567;

e-mail: koostenko_1996@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623695>

Fibrodysplasia ossificans progressiva (clinical observation with a brief review of the literature)

Aleksandr F. Kolondaev, Svetlana S. Rodionova

N.N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedic, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Fibrodysplasia ossificans progressiva is a rare genetically determined disease of the musculoskeletal system and characterized by heterotopic ossifications in the muscles, fascia, and tendons and congenital and skeletal deformities that form during life. Owing to the lack of awareness of doctors, unresolved challenges in monitoring the disease and predicting the course and development of its complications, and the lack of generally accepted effective treatment, fibrodysplasia ossificans progressiva leads to severe disability and social disadaptation, limiting the life expectancy of patients.

CLINICAL CASE DESCRIPTION: The characteristic anamnestic data of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva are presented. The course of the disease from the moment of detection at age 1 year and 3 months to 29 years was determined. Notably, the care and symptomatic treatment performed during this period could not prevent the regular appearance of new heterotopic ossifications, which led to severe functional disorders and loss of the patient's ability to self-care. In a brief review, the current possibilities of pathogenetic therapy for this disease and prevention of progression and complications were considered. The risks of unjustified surgical interventions leading to increased severity of the course and functional disorders are emphasized.

CONCLUSION: The scientific studies conducted in recent years to examine the etiopathogenesis of fibrodysplasia ossificans progressiva enabled the development of effective pharmacotherapy, which provides hope for the possibility of preventing the progression of the disease and improving the quality of life and social adaptation of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva.

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva; heterotopic ossification; orphan diseases; targeted therapy.

To cite this article:

Kolondaev AF, Rodionova SS. Fibrodysplasia ossificans progressiva (clinical observation with a brief review of the literature). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):203–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623695>

Received: 21.11.2023

Accepted: 16.01.2024

Published online: 16.05.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623695>

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (клиническое наблюдение с кратким обзором литературы)

А.Ф. Колондаев, С.С. Родионова

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия — крайне редкое генетически обусловленное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся прогрессирующим развитием гетеротопических оссификатов в области мышц, фасций и сухожилий, а также врождёнными и формирующимися в течение жизни деформациями скелета. Из-за недостаточной осведомлённости врачей, с одной стороны, и нерешённых проблем мониторинга заболевания, прогнозирования течения и развития его осложнений, отсутствия общепринятого этиопатогенетически обоснованного лечения — с другой, прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия в абсолютном большинстве случаев приводит к тяжёлой инвалидности и социальной дезадаптации, ограничению срока жизни пациентов.

Описание клинического случая. Приведены характерные анамнестические данные пациента с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, прослежено течение заболевания от момента выявления в возрасте 1 года 3 месяцев до 29 лет. Отмечено, что осуществляемые на протяжении этого периода уход и симптоматическое лечение не могли предотвратить регулярное появление новых гетеротопических оссификатов, что привело к тяжёлым функциональным нарушениям и потере способности пациента к самообслуживанию. В кратком обзоре рассмотрены имеющиеся на сегодня возможности патогенетической терапии при этом заболевании, профилактики прогрессирования и осложнений. Подчёркнуты риски необоснованных хирургических вмешательств, приводящих к нарастанию тяжести течения и функциональных нарушений.

Заключение. Проведённые в последние годы научные работы по изучению этиопатогенеза прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии дали возможность приступить к разработке эффективной фармакотерапии, что позволяет надеяться на возможность предотвращения прогрессирования заболевания, улучшения качества жизни и социальной адаптации пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией.

Ключевые слова: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; гетеротопические оссификаты; орфанные заболевания; таргетная терапия.

Как цитировать:

Колондаев А.Ф., Родионова С.С. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (клиническое наблюдение с кратким обзором литературы) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 203–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623695>

INTRODUCTION

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare genetic musculoskeletal disorder with an extremely low prevalence. It is characterized by the progressive development of heterotopic ossifications in muscles, fascia, and tendons and congenital and lifelong skeletal deformities. These factors contribute to severe disability and a shortened life expectancy.

FOP has a frequency of less than one per one million populations, with no apparent sex or racial bias. It is characterized by sporadic occurrence and autosomal dominant inheritance [1, 2]. FOP is based on mutations in the activin A receptor type 1 (*ACVR1*) gene. The earliest documented cases were first described in the medical literature in 1692 by J. Patin and 1740 by J. Freke [1, 3]. The modern designation was established by Bauer and Bode in 1940 and McKusick in 1960 [1].

In the neonatal period, most cases present with deformities of the first toes, which are typically characterized by clinodactyly and shortening. Lesions of the first metatarsophalangeal joints are also observed, which are highly pathognomonic [4].

The occurrence of inflammatory infiltrates in soft tissues from an early age, manifested by pain and swelling, is the second highly pathognomonic clinical sign of FOP. The frequency of these episodes varies considerably among patients and in the same individual. The provoking factors include strain or overstretching of muscles and tendons, trauma, intramuscular injections, viral infections, and live vaccines. Nevertheless, in some cases, the provoking factor cannot be identified [5, 6].

Within a few months, heterotopic ossifications form at the infiltrate site along the course of the muscles, eventually leading to contractures and skeletal deformities. Ossificates do not affect the diaphragm, tongue, eyeball, cardiac, and smooth muscles. At disease onset, lesions of the axial skeleton predominate, and ossifications later develop in the extremities. The involvement of the paravertebral zone is associated with deformations of the spine, restriction of movements in it, and balance disorders. The ossification of the chest muscles is accompanied by the development of thoracic insufficiency syndrome, whereas ossification of the neck and submandibular muscles is associated with restricted mandibular movements, which eventually leads to the development of life-threatening conditions. Multiple contractures have been demonstrated to significantly restrict the functional capabilities of patients, leading to their confinement to wheelchairs and the inability to perform self-care activities [6–8].

In addition, FOP is accompanied by several other clinical manifestations of varying levels of severity. In the neonatal period, dense infiltrates of the cranial vault may develop, which subsequently regress. As individuals age, they may exhibit changes in the configuration of cervical vertebral bodies and

thickening of their posterior elements. In addition, ankylosis of intervertebral and rib–vertebral joints in the cervical and thoracic regions, malformation of temporomandibular joints, proximal tibial osteochondromas, structural disorders of the metaphyses of the knee joint, hip joint and femoral neck deformities, and synostoses of different skeletal regions may be observed. Furthermore, synovial chondromatosis, sparse hair and eyebrows, alopecia, conductive hearing impairment, glaucoma, and increased risk of nephrolithiasis are observed. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain reveals pons deformation and foci of demyelination. Skeletal deformities lead to the early development of degenerative and dystrophic changes in joints [9–12].

The current conventional drug therapy for patients with FOP is limited to the symptomatic administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and short courses of high-dose glucocorticoids in the event of trauma or acute development of infiltrates. Attempts to surgically remove the heterotopic ossificates have negative effects, resulting in the development of new, even more massive ossificates in their place [6].

The median life expectancy ranges from 40 to 56 years. Death is most frequently attributed to complications associated with thoracic insufficiency syndrome (respiratory dysfunction and cardiovascular disorders), often as a consequence of the inability to eat [13–15].

CLINICAL CASE

A 29-year-old patient with FOP presented with multiple skeletal deformities, severe limitations of movements in the spine and large joints, impaired gait, self-care loss, and the need for constant assistance.

Medical records revealed that at the age of 1 year and 3 months, a lump was first noticed in the right scapular area, accompanied by inflammatory manifestations, including swelling and increased local and general body temperature. Subsequently, similar infiltrates periodically appeared in the whole back area, which transformed into bone density masses. Later, ossifications in the trunk area progressed, and cervical spine movements became restricted. By the age of 6–8 years, skeletal deformities worsened, bone overgrowths appeared in the elbow joints and shoulders, and contractures increased.

Upon examination at the age of 11, radiographs and tomograms revealed several abnormalities, including synostosis of the 2nd–5th cervical vertebrae and deformities of their vertebral bodies; scoliosis; multiple heterotopic ossifications in the spine, elbow, and shoulder joints; and marked restriction of movements in the spine and large joints of the hands. Radiographically, the primary phalanges of the first toes were synostosed with the first metatarsal bones. In addition, the first toes were shortened with a valgus type of deformity. Radiographs of the hands revealed shortening and enlargement of the first metacarpal bones. Heterotopic

ossificates were identified on the radiographs of pelvic bones. The vital and full capacities of the lungs were 56% and 75%, respectively. The results of clinical and radiological investigations indicated FOP. A genetic examination was conducted, which confirmed the diagnosis. The *ACVR1* c.617G>A;p.R206H mutation was identified.

Upon examination, the patient exhibited significant difficulty in ambulation, with a markedly stiff gait. A rigid multiplanar spinal deformity was identified, accompanied by a notable impairment of the sagittal and frontal balance and remarkable movement limitation. Multiple formations of the trunk and upper and lower extremities were recognized. In addition, the lower jaw exhibited limited mobility, with an opening of up to 12 mm. The patient exhibits pronounced

flexion contractures of the elbow joints, shoulders, wrists, hips, and knee joints.

Control radiographs revealed multiple heterotopic ossifications of the axial and peripheral skeleton and submandibular region and multiplanar spinal deformity (Figs. 1–3). Computed tomography revealed synostosis of the 2nd–5th cervical vertebrae, which exhibited fusion of not only their posterior elements but also their bodies (Figs. 4 and 5). Synovial chondromatosis, one of the most common manifestations of FOP, was identified during a hip joint examination (Fig. 6). In addition to intra-articular chondromal bodies, heterotopic ossifications in the hip joints completely inhibit the movements in this skeletal region and significantly impeded walking (Figs. 7 and 8).



Fig. 1. Radiograph of the elbow joint: massive heterotopic ossification of the shoulder and forearm causing contracture of the elbow joint.



Fig. 2. Radiograph of the shoulder joint: heterotopic ossification emanating from the humerus and restricting movement in the shoulder joint.



Fig. 3. Chest radiograph: multiplanar fixed deformity of the spine, multiple heterotopic ossifications of the chest and paravertebral region, thoracic deformity.



Fig. 4. CT scan of the cervical spine, sagittal view: synostosis of the bodies and posterior elements of the C2–C5 vertebrae, heterotopic ossifications of the neck muscles.

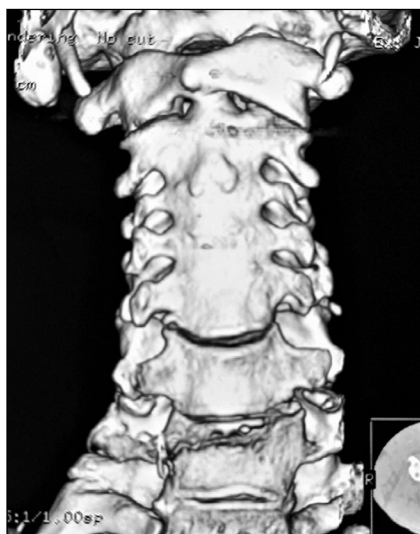


Fig. 5. Three-dimensional CT reconstruction of the cervical spine, anterior view: synostosis of the C2-C5 vertebrae.

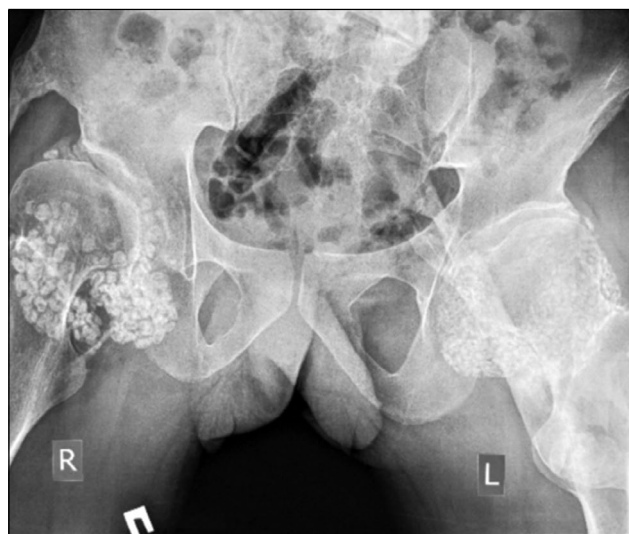


Fig. 6. Radiography of hip joints: marked synovial chondromatosis of both hip joints, heterotopic ossificates in the pelvis and hip joints.

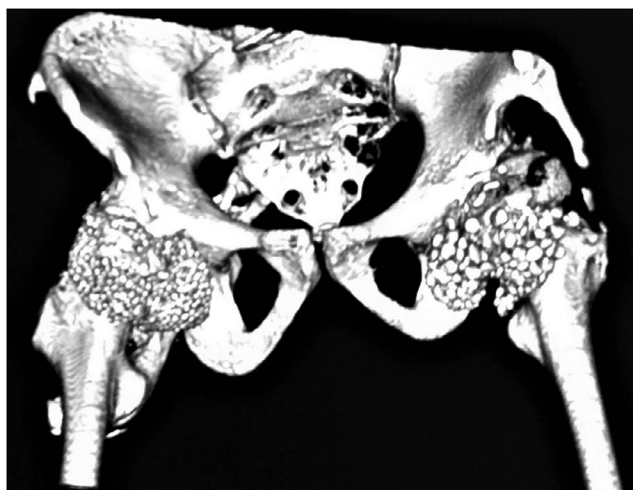


Fig. 7. Three-dimensional CT reconstruction of the hip joints, anterior view: marked synovial chondromatosis.

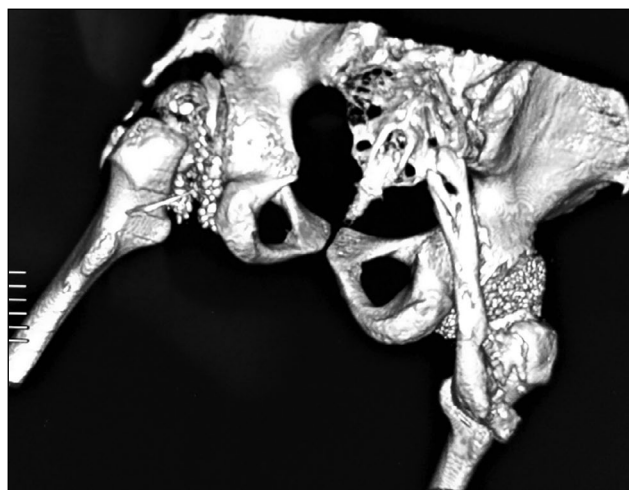


Fig. 8. Three-dimensional CT reconstruction of the hip joints, posterior view: ossificatum is identified causing synostosis between the sacrum and the proximal femur.

Biochemical analyses revealed moderately high levels of osteoclast activity and bone formation markers. These included β -crosslaps and P1NP in the blood and deoxypyridinoline in the urine, which indicated active heterotopic ossification.

Furthermore, pathogenetically justified pharmacotherapy was not attempted throughout the patient's life. Consequently, the patient's care and prevention of complications could not prevent the progressive development of new ossifications and deterioration of functional status and self-care. Unfortunately, we could not obtain information about the subsequent course of the disease and treatment methods in this patient.

DISCUSSION

Etiopathogenesis

The multifunctional cytokine glycoprotein activin A, which belongs to the transforming growth factor beta

superfamily, plays an important role in the development and maintenance of tissue and organ homeostasis, inflammatory response, and cell proliferation and apoptosis. The ACVR1 receptor is involved in the signaling of bone morphogenetic proteins and therefore is pathogenetically involved in ectopic chondrogenesis and endochondral ossification. A typical form of FOP is characterized by a point heterozygous mutation Arg206His (guanine to adenine substitution in the 617th position) in exon 6 of the gene. This leads to a change in arginine encoded by the conserved 206th codon to histidine. In recent years, other mutations of this gene, detected in approximately 3% of patients, have been characterized by atypical clinical manifestations, including the more mild or more sharply expressed symptoms than the normal course [1, 16].

The mutation of the ACVR1 receptor gene in FOP results in the inability to respond to the blocking effect of activin A,

even the promotion of basal activity in the absence of stimulatory effects, and an enhanced positive response to factors in cases of inflammation, immune responses, and tissue hypoxia in skeletal soft tissues [17, 18].

Furthermore, *ACVR1* defects result in the increased secretion of proinflammatory cytokines by monocytes and macrophages, including those detected in the blood serum. This contributes to the development of a hypertrophic inflammatory reaction, which is further aggravated by tissue hypoxia in response to traumatic and immune events. Morphological studies of inflammatory infiltrates in patients with FOP have revealed an abundance of macrophages, lymphocytes, and mast cells in perivascular spaces [19–22].

The catabolic phase, which occurs at the early stage of infiltrate development, is characterized by the death of tissue structures in the pathological focus. The subsequent anabolic phase, which is initiated by angiogenesis, involves the proliferation of fibroadipogenic progenitor cells in muscles and connective tissues and their subsequent development along the path of endochondral ossification [23]. In patients presenting with inflammatory infiltrate and heterotopic ossification formation, blood tests conducted between 3 weeks and 3 months post-onset demonstrate high levels of cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP), a chondrogenesis marker, and its levels decline by 6 months [24].

Experiments on cell cultures with a mutation characteristic of FOP revealed a sharp activation of metabolic mechanotransduction pathways, which also stimulate the development of progenitor cells along the osteogenic pathway and limit the inhibitory effect of the soft tissue microenvironment on heterotopic growth [25].

Over several months, the cartilaginous matrix of the ossification gradually assumes the structure of normal bone, replacing the affected muscle sections.

Diagnosis of FOP

The appearance of infiltrates in such a rare disease typically leads doctors to assume an inflammatory or tumoral process. However, the presence of characteristic foot deformity and multiple heterotopic ossifications at later stages helps avoid diagnostic errors. A biopsy should only be performed after a comprehensive noninvasive examination, as this is the only way to rule out the possibility of a tumor. Importantly, heterotopic ossifications in FOP may grow in size, which can result in trauma to the infiltrate [6, 26].

If an infiltrate is formed, accessible methods such as ultrasonography can be employed for objective visualization and differential diagnosis. However, given its limitations in the study of bony structures and deep tissues, MRI is a more sensitive and accurate method.

In addition to its diagnostic value, MRI can assess the severity and boundaries of tissue edema in the initial period of infiltrate formation. However, the subsequent formation of heterotopic ossification in FOP cannot be reliably predicted using this technique alone [26, 27].

Low-dose CT enables the localization of heterotopic ossifications, determination of their volume, and assessment of their development over time [26, 28].

Nevertheless, [18F-NaF] positron emission tomography–CT (PET-CT) is the most sensitive and accurate method for both the early detection of heterotopic ossifications in FOP and the determination of its progression. This method allows the visualization of ossifications forming at the earliest stage owing to the high tropicity of the F ion to hydroxyapatite [29, 30].

Clinical classification of FOP

A comprehensive clinical classification of FOP has been developed to objectively assess the severity of functional impairment in patients. It considers the localization and prevalence of ossifications, chest involvement, self-care ability and mobility, presence of complications, and the CAJIS cumulative joint impairment scale developed for FOP is used, which comprises five stages [31, 32].

Treatment of patients with FOP

Surgical interventions

Surgical interventions have a pronounced traumatic effect that triggers a pathological chain of events leading to heterotopic ossification formation in FOP. Surgical attempts in patients with this disease are associated with the formation of new, often even more massive heterotopic ossifications, which in the absolute majority of cases aggravate clinical manifestations [6, 33].

The indications for planned surgical interventions in these patients are significantly restricted, whereas those performed urgently or for vital indications should be performed using minimally traumatic methods. Anesthesia due to pronounced mobility restrictions of the mandible and cervical spine presents significant challenges, and catheterization of deep veins and arteries may be associated with subsequent heterotopic ossification. In light of these considerations, surgical interventions for FOP should be performed only with the involvement of an anesthesiologist with experience in the care of this patient population [6].

Pharmacotherapy

Currently, no etiopathogenetically based therapy has been accepted for patients with FOP. According to the available international clinical guidelines, symptomatic administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (selective cyclooxygenase type 2 inhibitors are preferred) and myorelaxants is recommended for pain relief in cases of inflammatory infiltrates, secondary degenerative and dystrophic joint damage, and skeletal deformities [6].

Given the pivotal role of inflammatory processes in ossification formation at the earliest stages of development and significant traumatic effects (including surgical interventions), short 3–4-day courses of high-dose glucocorticoids are recommended. The clinical effect is a reduction in the severity of infiltrative changes and pain syndrome. However, frequent

or prolonged use of glucocorticoids is associated with serious side effects [6].

Rehabilitation and care

In patients with skeletal deformities, joint contractures, and body balance disorders, regular monitoring and assistance from a rehabilitation therapist is crucial. Gentle physical and occupational therapies can enhance the functional status of patients. Breathing exercises are employed to compensate for the limited lung vital capacity and diaphragm involvement in respiratory function. The use of a stimulating spirometer and regular singing are recommended [6].

Mandibular mobility restrictions result in challenges in performing hygienic procedures and dental care. Therefore, dental care be performed by a specialist with expertise in FOP [6].

Superficial ossifications have been associated with the development of pressure sores and subsequent severe purulent complications [33]. Preventive measures include the use of anti-decubitus mattresses and assistance from nursing staff for regular and timely turning of the patient [6].

Treatment prospects of patients with FOP

The statistical assessment of the efficacy of certain drugs in previous years was challenging because of the limited sample size and disease rarity. Few studies have reported the use of bisphosphonates, bone marrow transplantation, chemotherapy, and radiotherapy; however, the benefits of these modalities could not be reliably assessed, and the potential for serious side effects often precluded their use in FOP [6].

However, a recent studies of the etiopathogenesis of FOP recommend the consideration of the effects of certain potential targets on key processes leading to heterotopic ossification formation. First and foremost, this concerns the use of targeted drugs in the treatment of patients with FOP, which can target critical initial points of the pathogenesis, thereby increasing treatment effectiveness.

As evidenced by numerous studies, the inhibition of Janus kinases disrupts the metabolic signal transduction by interleukins and interferons, thereby conferring a pronounced anti-inflammatory effect on rheumatoid arthritis [34]. Consequently, in a retrospective observational study, I.P. Nikishina et al. evaluated the potential of target therapy with a highly selective Janus kinase inhibitor, tofacitinib, an immunosuppressant, in FOP. The drug was administered to 13 patients with FOP, aged 2.2–19.6 years. After 24 months of treatment, a significant and pronounced reduction in the median number of inflammatory infiltrates was observed, from 10 (range, 2–14) to 0 (range, 0–4) on average per year. This reduction was attributed to this drug. In four out of five cases studied, serum IL1RA levels decreased during therapy. The joint function, as assessed using the CAJIS scale, slightly deteriorated in only one patient during follow-up. Four patients (31%) demonstrated an increased range of motion.

No significant adverse effects of the drug were observed. Furthermore, tofacitinib permitted the complete avoidance of glucocorticoids and significant reduction in the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [35].

In a single case report, R. Haviv et al. demonstrated that the administration of interleukin-1 antagonists canakinumab and anakinra resulted in a significant reduction in disease activity in a pediatric patient. They also observed that the inflammatory infiltrate formation was accompanied by a significant increase in the plasma levels of interleukin 1- β , which normalized during therapy. This finding suggests the potential of interleukin 1- β as a disease activity marker [36].

Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor that has been used in the treatment of several diseases for an extended period, demonstrated anti-inflammatory, immunomodulatory, and antiproliferative activities in a study of seven pediatric patients with active FOP resistant to high doses of glucocorticoids. The results indicate that administration of imatinib in standard dosage for up to 32 months resulted in a significant decrease in the severity and frequency of inflammatory infiltrates [37].

In experiments, the well-known immunosuppressor rapamycin restricts the growth of heterotopic ossificates of various geneses. In a study of cartilage-forming cell lines with *ACVR1* mutation characteristic of FOP, low-molecular-weight inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) that suppress the formation of heterotopic ossificates were selected [38].

F.S. Kaplan et al. evaluated the effect of rapamycin on the course of FOP in clinical conditions in two pediatric patients and yielded inconclusive results. Further clinical trials are necessary to select the optimal dosage and regimens of the drug and evaluate its efficacy [39].

Immunosuppressive therapy can eliminate or mitigate the clinical manifestations of inflammatory infiltrates in patients with FOP on the earliest stage of heterotopic ossification. However, further studies are required to provide a reliable quantitative assessment of the effect of this group of drugs on the ossification volume, improvement of the quality of life, and life expectancy of patients.

The potential effect of pathogens on the subsequent stages of chondrogenesis in heterotopic ossification development is also being investigated.

The activation of retinoic acid gamma receptors (RAR- γ) results in the inhibition of both the early and late stages of chondrogenesis, thereby preventing heterotopic ossification formation [40, 41]. In this context, the selective agonist palovarotene was investigated in a mouse model of FOP. It demonstrated a significant inhibitory effect on the development of heterotopic ossifications with inflammatory muscle infiltration, and when administered in the neonatal period, it also reduced the development of skeletal deformities [41, 42].

Ongoing clinical trials of the drug in patients with FOP have demonstrated its efficacy and good tolerability, as evidenced by its effect on soft tissue edema and ossification

development according to CT and MRI data [43]. Furthermore, the combination of palovarotene with glucocorticoids has indicated the prospect of combination therapy in FOP, as evidenced by the observed synergistic effect [44]. Currently, palovarotene has received official authorization for use in FOP in several countries [45].

F.S. Kaplan et al. analyzed a number of new therapeutic applications, both pathogenetically and etiologically justified. These include the blocking of mutant gene activity through signal transduction inhibitors, blocking of allele-specific ribonucleic acid, and blocking of monoclonal antibodies. They also discussed the potential therapeutic applications of antibodies to the mutant receptor, blocking of mutant receptor ligands, blocking of monoclonal antibodies to activin A, suppression of mastocyte and macrophage activity, suppression of ossificate-forming progenitor cells, and targeting of suppression of hypoxia-induced factor-1 α activity [46].

The discovery of *ACVR1* mutation permitted the creation of mutant animal lines, which expanded the opportunities for study of FOP pathogenesis and the search for effective methods of diagnosis and treatment [47–49].

In the 2010s, research on the use of viral vectors in monogenic diseases and tumors intensified [50]. The results allowed for a more optimistic outlook on the clinical use of this method in the future, particularly in FOP [51]. Consequently, in a mouse model of FOP, the parenteral administration of adeno-associated viral vectors tropic to muscle and bone tissue with a healthy recombinant gene prevented the development of heterotopic ossifications caused by traumatic impact [48].

In an experimental setting, monoclonal antibodies to activin A impeded heterotopic ossification formation in a murine model of FOP. This suggests the promising development of this therapeutic option. In clinical settings, the administration of monoclonal antibodies to activin A (garectosmab) reduced the severity and number of cases of inflammatory infiltration in patients with FOP. Furthermore, 18F-NaF PET-CT confirmed the inhibition of heterotopic ossification during treatment [53].

In an FOP model, the low-molecular-weight protein kinase inhibitor saracatinib at therapeutic doses blocked *ACVR1* mutation induced by activin A exposure and halted the formation of heterotopic ossifications caused by muscle damage. In addition, the drug exhibited no adverse effects on the growth of experimental animals or their weight gain. Saracatinib is currently being considered a promising drug for the treatment of patients with FOP, which will require clinical trials [54, 55].

In recent years, several drugs with a pathogenetically based mechanism of action are undergoing phase 1–3 clinical trials, indicating a rapid expansion of the therapeutic arsenal of physicians treating patients with FOP.

Emergency orthopedic surgical interventions in combination with pathogenetic drug therapy with

palovarotene and glucocorticoids have been tested in clinical conditions. Despite the proven efficacy of palovarotene in reducing heterotopic bone formation, the pharmacological effect did not completely prevent the formation of heterotopic ossifications in the area of surgery. This still limits the indications for surgical treatment and indicates the need to choose the most sparing techniques in patients with FOP [56].

CONCLUSIONS

FOP is a rare genetic disorder that affects the musculoskeletal system. It is characterized by progressive bone tissue formation in soft tissues, leading to severe functional impairment, profound disability, and a significantly reduced life expectancy. Despite the onset of clinical manifestations in childhood, early diagnosis is challenging, and incorrect therapeutic measures often result in disease progression and complications.

The identification of *ACVR1* mutation and the study of FOP pathogenesis have provided the foundation for the current development of several potentially effective drugs that can slow disease progression and improve the quality of life of patients.

A significant factor contributing to success is the transition from single case studies to multicenter trials, which can involve hundreds of patients and leverage the power of evidence-based medicine. The establishment of international communities of physicians and patients with rare diseases, such as FOP, also directs scientific efforts and raises awareness among medical professionals and patients, improving treatment outcomes and facilitating greater social adaptation.

Furthermore, the knowledge gained from studying rare genetic diseases is not an end in itself. Elucidating the etiology and pathogenesis of these diseases can provide insight into the mechanisms underlying the development of more common diseases. This, in turn, enables the creation of more sophisticated research technologies, development of novel therapeutic approaches based on an etiopathogenetic understanding of diseases, and a significant multiplicative effect on the medical and social spheres of society.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. The authors state that there is no external funding when conducting the research and preparing the publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. The patient gave his written consent for publication of his medical data.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

REFERENCES

1. De Brasi D, Orlando F, Gaeta V, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1187. doi: 10.3390/genes12081187
2. Pignolo RJ, Hsiao EC, Baujat G, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):350–7. doi: 10.1186/s13023-021-01983-2
3. Zatsepin ST. *Bone pathology in adults*. Moscow: Meditsina; 2001. P. 128–131. (In Russ).
4. Kovalenko-Klychkova NA, Klychkova IYu, Kenis VM, Melchenko EV. Fibrodysplasia ossificans progressiva in children (review and clinical analysis of 5 case reports). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2014;1(71):102–109. EDN: SANLYX
5. Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):650–6. doi: 10.1002/jbmr.2728
6. Kaplan FS, Mukaddam MA, Baujat G, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP*. 2021;2:1–128. Available from: <https://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2022/01/GUIDELINES-v4-updated-Jan-2022.pdf>
7. Al Kaissi A, Kenis V, Ben Ghachem M, et al. The Diversity of the Clinical Phenotypes in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Clin Med Res*. 2016;8(3):246–53. doi: 10.14740/jocmr2465w
8. Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, et al. Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. *Bone*. 2020;134:115274. doi: 10.1016/j.bone.2020.115274
9. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Stanley A, Towler OW, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A disorder of osteochondrogenesis. *Bone*. 2020;140:115539. doi: 10.1016/j.bone.2020.115539
10. Bauer AH, Bonham J, Gutierrez L, Hsiao EC, Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. *Skeletal Radiol*. 2018;47(8):1043–1050. doi: 10.1007/s00256-018-2889-5
11. Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone*. 2020;130:115116. doi: 10.1016/j.bone.2019.115116
12. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80
13. Smilde BJ, Botman E, de Ruiter RD, et al. Monitoring and Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Perspectives. *Orthop Res Rev*. 2022;14:113–120. doi: 10.2147/ORR.S337491
14. Botman E, Smilde BJ, Hoebink M, et al. Deterioration of pulmonary function: An early complication in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Bone Rep*. 2021;14:100758. doi: 10.1016/j.bonr.2021.100758
15. Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, et al. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):686–91. doi: 10.2106/JBJS.I.00705
16. Hasegawa K, Tanaka H, Futagawa N, Miyahara H, Tsukahara H. Rapid Progression of Heterotopic Ossification in Severe Variant of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva with p.Arg258Gly in ACVR1: A Case Report and Review of Clinical Phenotypes. *Case Rep Genet*. 2022;2022:5021758. doi: 10.1155/2022/5021758
17. Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. *Biosci Rep*. 2019;39(8):BSR20190377. doi: 10.1042/BSR20190377
18. Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;49:30–6. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.12.013
19. Huang Y, Wang X, Zhou D, et al. Macrophages in heterotopic ossification: from mechanisms to therapy. *NPJ Regen Med*. 2021;6(1):70. doi: 10.1038/s41536-021-00178-4
20. Grgurević L, Novak R, Trkulja V, et al. Elevated plasma RANTES in fibrodysplasia ossificans progressiva — A novel therapeutic target? *Med Hypotheses*. 2019;131:109313. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109313
21. Barruet E, Morales BM, Cain CJ, et al. NF-κB/MAPK activation underlies ACVR1-mediated inflammation in human heterotopic ossification. *JCI Insight*. 2018;3(22):e122958. doi: 10.1172/jci.insight.122958
22. Pignolo RJ, McCarrick-Walmsley R, Wang H, et al. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory States. *J Bone Miner Res*. 2022;37(3):475–483. doi: 10.1002/jbmr.4492
23. de Ruiter RD, Smilde BJ, Pals G, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: What Have We Achieved and Where Are We Now? Follow-up to the 2015 Lorentz Workshop. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:732728. doi: 10.3389/fendo.2021.732728
24. Lindborg CM, Brennan TA, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral ossification (HEO) in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2018;109:153–157. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.016
25. Stanley A, Heo SJ, Mauck RL, Mourikioti F, Shore EM. Elevated BMP and Mechanical Signaling Through YAP1/RhoA Poises FOP Mesenchymal Progenitors for Osteogenesis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(10):1894–1909. doi: 10.1002/jbmr.3760
26. Al Mukaddam M, Rajapakse CS, Pignolo RJ, Kaplan FS, Smith SE. Imaging assessment of fibrodysplasia ossificans progressiva:

- Qualitative, quantitative and questionable. *Bone*. 2018;109:147–152. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.011
27. Botman E, Teunissen BP, Raijmakers P, et al. Diagnostic Value of Magnetic Resonance Imaging in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *JBMR Plus*. 2020;4(6):e10363. doi: 10.1002/jbm4.10363
28. Warner SE, Kaplan FS, Pignolo RJ, et al. Whole-body Computed Tomography Versus Dual Energy X-ray Absorptiometry for Assessing Heterotopic Ossification in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(6):615–625. doi: 10.1007/s00223-021-00877-6
29. Eekhoff EMW, Botman E, Coen Netelenbos J, et al. [¹⁸F]NaF PET/CT scan as an early marker of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone*. 2018;109:143–146. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.012
30. Botman E, Raijmakers PGHM, Yaqub M, et al. Evolution of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva: An [¹⁸F]NaF PET/CT study. *Bone*. 2019;124:1–6. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.009
31. Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Bone*. 2018;109:111–114. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.014
32. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2017;101:123–128. doi: 10.1016/j.bone.2017.04.015
33. Botman E, Treurniet S, Lubbers WD, et al. When Limb Surgery Has Become the Only Life-Saving Therapy in FOP: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:570. doi: 10.3389/fendo.2020.00570
34. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318–28.
35. Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):92. doi: 10.1186/s12969-023-00856-1
36. Haviv R, Moshe V, De Benedetti F, et al. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):84. doi: 10.1186/s12969-019-0386-6
37. Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. *Bone*. 2018;109:276–280. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.019
38. Hino K, Zhao C, Horigome K, et al. An mTOR Signaling Modulator Suppressed Heterotopic Ossification of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Stem Cell Reports*. 2018;11(5):1106–1119. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.10.007
39. Kaplan FS, Zeitlin L, Dunn SP, et al. Acute and chronic rapamycin use in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A report of two cases. *Bone*. 2018;109:281–284. doi: 10.1016/j.bone.2017.12.011
40. Pacifici M. Retinoid roles and action in skeletal development and growth provide the rationale for an ongoing heterotopic ossification prevention trial. *Bone*. 2018;109:267–275. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.010
41. Huang J, Lin J, Li C, Tang B, Xiao H. Palovarotene Can Attenuate Heterotopic Ossification Induced by Tendon Stem Cells by Downregulating the Synergistic Effects of Smad and NF- κ B Signaling Pathway following Stimulation of the Inflammatory Microenvironment. *Stem Cells Int*. 2022;2022:1560943. doi: 10.1155/2022/1560943
42. Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, et al. Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1(R206H) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation. *J Bone Miner Res*. 2016;31(9):1666–75. doi: 10.1002/jbmr.2820
43. Pignolo RJ, Baujat G, Hsiao EC, et al. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial. *J Bone Miner Res*. 2022;37(10):1891–1902. doi: 10.1002/jbmr.4655
44. Sinha S, Uchibe K, Usami Y, Pacifici M, Iwamoto M. Effectiveness and mode of action of a combination therapy for heterotopic ossification with a retinoid agonist and an anti-inflammatory agent. *Bone*. 2016;90:59–68. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.008
45. Hoy SM. Palovarotene: First Approval. *Drugs*. 2022;82(6):711–716. doi: 10.1007/s40265-022-01709-z
46. Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):291–294. doi: 10.1080/21678707.2017.1304211
47. Chakkalakal SA, Shore EM. Heterotopic Ossification in Mouse Models of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Methods Mol Biol*. 2019;1891:247–255. doi: 10.1007/978-1-4939-8904-1_18
48. Yang YS, Kim JM, Xie J, et al. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery. *Nat Commun*. 2022;13(1):6175. doi: 10.1038/s41467-022-33956-9
49. Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1^{R206H} Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):269–282. doi: 10.1002/jbmr.3304
50. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6
51. Eekhoff EMW, de Ruiter RD, Smilde BJ, et al. Gene Therapy for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Feasibility and Obstacles. *Hum Gene Ther*. 2022;33(15–16):782–788. doi: 10.1089/hum.2022.023
52. Wentworth KL, Masharani U, Hsiao EC. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1180–1187. doi: 10.1111/bcp.13823
53. Rocco MD, Forleo-Neto E, Pignolo R, et al. Garetosmab, an inhibitor of activin A, reduces heterotopic ossification and flare-ups in adults with fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo controlled phase 2 trial. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.11.23284254v2>. doi: 10.1101/2023.01.11.23284254
54. Williams E, Bagarova J, Kerr G, et al. Saracatinib is an efficacious clinical candidate for fibrodysplasia ossificans progressiva. *JCI Insight*. 2021;6(8):e95042. doi: 10.1172/jci.insight.95042
55. Smilde BJ, Stockklauser C, Keen R, et al. Protocol paper: a multi-center, double-blinded, randomized, 6-month, placebo-controlled study followed by 12-month open label extension to evaluate the safety and efficacy of Saracatinib in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (STOPFOP). *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):519. doi: 10.1186/s12891-022-05471-x
56. Singh S, Kidane J, Wentworth KL, et al. Surgical management of bilateral hip fractures in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva treated with the RAR- γ agonist palovarotene: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):204. doi: 10.1186/s12891-020-03240-2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Brasi D., Orlando F., Gaeta V., et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 12, № 8. P. 1187. doi: 10.3390/genes12081187
2. Pignolo R.J., Hsiao E.C., Baujat G., et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization // *Orphanet J Rare Dis*. 2021. Vol. 16, № 1. P. 350–7. doi: 10.1186/s13023-021-01983-2
3. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. Москва: Медицина, 2001. С. 128–131.
4. Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Кенис В.М., Мельченко Е.В. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ 5 клинических случаев) // *Травматология и ортопедия России*. 2014. № 1(71). С. 102–109. EDN: SANLYX
5. Pignolo R.J., Bedford-Gay C., Liljeström M., et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment // *J Bone Miner Res*. 2016. Vol. 31, № 3. P. 650–6. doi: 10.1002/jbmr.2728
6. Kaplan F.S., Mukaddam M.A., Baujat G., et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations // *Proc Intl Clin Council FOP*. 2021. Vol. 2. P. 1–128. Режим доступа: <https://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2022/01/GUIDELINES-v4-updated-Jan-2022.pdf>
7. Al Kaissi A., Kenis V., Ben Ghachem M., et al. The Diversity of the Clinical Phenotypes in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *J Clin Med Res*. 2016. Vol. 8, № 3. P. 246–53. doi: 10.14740/jocmr2465w
8. Pignolo R.J., Cheung K., Kile S., et al. Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry // *Bone*. 2020. Vol. 134. P. 115274. doi: 10.1016/j.bone.2020.115274
9. Kaplan F.S., Al Mukaddam M., Stanley A., Towler O.W., Shore E.M. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A disorder of osteochondrogenesis // *Bone*. 2020. Vol. 140. P. 115539. doi: 10.1016/j.bone.2020.115539
10. Bauer A.H., Bonham J., Gutierrez L., Hsiao E.C., Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings // *Skeletal Radiol*. 2018. Vol. 47, № 8. P. 1043–1050. doi: 10.1007/s00256-018-2889-5
11. Towler O.W., Shore E.M., Kaplan F.S. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva // *Bone*. 2020. Vol. 130. P. 115116. doi: 10.1016/j.bone.2019.115116
12. Pignolo R.J., Shore E.M., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects // *Orphanet J Rare Dis*. 2011. Vol. 6. P. 80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80
13. Smilde B.J., Botman E., de Ruiter R.D., et al. Monitoring and Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Perspectives // *Orthop Res Rev*. 2022. Vol. 14. P. 113–120. doi: 10.2147/ORR.S337491
14. Botman E., Smilde B.J., Hoebink M., et al. Deterioration of pulmonary function: An early complication in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Bone Rep*. 2021. Vol. 14. P. 100758. doi: 10.1016/j.bonr.2021.100758
15. Kaplan F.S., Zasloff M.A., Kitterman J.A., et al. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressive // *J Bone Joint Surg Am*. 2010. Vol. 92, № 3. P. 686–91. doi: 10.2106/JBJS.I.00705
16. Hasegawa K., Tanaka H., Futagawa N., Miyahara H., Tsukahara H. Rapid Progression of Heterotopic Ossification in Severe Variant of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva with p.Arg258Gly in ACVR1: A Case Report and Review of Clinical Phenotypes // *Case Rep Genet*. 2022. Vol. 2022. P. 5021758. doi: 10.1155/2022/5021758
17. Lin H., Shi F., Gao J., Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator // *Biosci Rep*. 2019. Vol. 39, № 8. P. BSR20190377. doi: 10.1042/BSR20190377
18. Kaplan F.S., Pignolo R.J., Shore E.M. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act // *Semin Cell Dev Biol*. 2016. Vol. 49. P. 30–6. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.12.013
19. Huang Y., Wang X., Zhou D., et al. Macrophages in heterotopic ossification: from mechanisms to therapy // *NPJ Regen Med*. 2021. Vol. 6, № 1. P. 70. doi: 10.1038/s41536-021-00178-4
20. Grgurević L., Novak R., Trkulja V., et al. Elevated plasma RANTES in fibrodysplasia ossificans progressiva — A novel therapeutic target? // *Med Hypotheses*. 2019. Vol. 131. P. 109313. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109313
21. Barruet E., Morales B.M., Cain C.J., et al. NF-κB/MAPK activation underlies ACVR1-mediated inflammation in human heterotopic ossification // *JCI Insight*. 2018. Vol. 3, № 22. P. e122958. doi: 10.1172/jci.insight.122958
22. Pignolo R.J., McCarrick-Walmsley R., Wang H., et al. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory States // *J Bone Miner Res*. 2022. Vol. 37, № 3. P. 475–483. doi: 10.1002/jbmr.4492
23. de Ruiter R.D., Smilde B.J., Pals G., et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: What Have We Achieved and Where Are We Now? Follow-up to the 2015 Lorentz Workshop // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 732728. doi: 10.3389/fendo.2021.732728
24. Lindborg C.M., Brennan T.A., Wang H., Kaplan F.S., Pignolo R.J. Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral ossification (HEO) in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 153–157. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.016
25. Stanley A., Heo S.J., Mauck R.L., Mourikioti F., Shore E.M. Elevated BMP and Mechanical Signaling Through YAP1/RhoA Poises FOP Mesenchymal Progenitors for Osteogenesis // *J Bone Miner Res*. 2019. Vol. 34, № 10. P. 1894–1909. doi: 10.1002/jbmr.3760
26. Al Mukaddam M., Rajapakse C.S., Pignolo R.J., Kaplan F.S., Smith S.E. Imaging assessment of fibrodysplasia ossificans progressiva: Qualitative, quantitative and questionable // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 147–152. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.011
27. Botman E., Teunissen B.P., Raijmakers P., et al. Diagnostic Value of Magnetic Resonance Imaging in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *JBMR Plus*. 2020. Vol. 4, № 6. P. e10363. doi: 10.1002/jbmr.10363
28. Warner S.E., Kaplan F.S., Pignolo R.J., et al. Whole-body Computed Tomography Versus Dual Energy X-ray Absorptiometry for Assessing Heterotopic Ossification in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Calcif Tissue Int*. 2021. Vol. 109, № 6. P. 615–625. doi: 10.1007/s00223-021-00877-6

29. Eekhoff E.M.W., Botman E., Coen Netelenbos J., et al. [18F] NaF PET/CT scan as an early marker of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 143–146. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.012
30. Botman E., Raijmakers P.G.H.M., Yaqub M., et al. Evolution of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva: An [18F]NaF PET/CT study // *Bone*. 2019. Vol. 124. P. 1–6. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.009
31. Pignolo R.J., Kaplan F.S. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 111–114. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.014
32. Kaplan F.S., Al Mukaddam M., Pignolo R.J. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // *Bone*. 2017. Vol. 101. P. 123–128. doi: 10.1016/j.bone.2017.04.015
33. Botman E., Treurniet S., Lubbers W.D., et al. When Limb Surgery Has Become the Only Life-Saving Therapy in FOP: A Case Report and Systematic Review of the Literature // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 570. doi: 10.3389/fendo.2020.00570
34. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Vol. 34, № 2. P. 318–28.
35. Nikishina I.P., Arsenyeva S.V., Matkava V.G., et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023. Vol. 21, № 1. P. 92. doi: 10.1186/s12969-023-00856-1
36. Haviv R., Moshe V., De Benedetti F., et al. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019. Vol. 17, № 1. P. 84. doi: 10.1186/s12969-019-0386-6
37. Kaplan F.S., Andolina J.R., Adamson P.C., et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 276–280. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.019
38. Hino K., Zhao C., Horigome K., et al. An mTOR Signaling Modulator Suppressed Heterotopic Ossification of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Stem Cell Reports*. 2018. Vol. 11, № 5. P. 1106–1119. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.10.007
39. Kaplan F.S., Zeitlin L., Dunn S.P., et al. Acute and chronic rapamycin use in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A report of two cases // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 281–284. doi: 10.1016/j.bone.2017.12.011
40. Pacifici M. Retinoid roles and action in skeletal development and growth provide the rationale for an ongoing heterotopic ossification prevention trial // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 267–275. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.010
41. Huang J., Lin J., Li C., Tang B., Xiao H. Palovarotene Can Attenuate Heterotopic Ossification Induced by Tendon Stem Cells by Downregulating the Synergistic Effects of Smad and NF- κ B Signaling Pathway following Stimulation of the Inflammatory Microenvironment // *Stem Cells Int*. 2022. Vol. 2022. P. 1560943. doi: 10.1155/2022/1560943
42. Chakkalakal S.A., Uchibe K., Convente M.R., et al. Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1(R206H) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation // *J Bone Miner Res*. 2016. Vol. 31, № 9. P. 1666–75. doi: 10.1002/jbmr.2820
43. Pignolo R.J., Baujat G., Hsiao E.C., et al. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial // *J Bone Miner Res*. 2022. Vol. 37, № 10. P. 1891–1902. doi: 10.1002/jbmr.4655
44. Sinha S., Uchibe K., Usami Y., Pacifici M., Iwamoto M. Effectiveness and mode of action of a combination therapy for heterotopic ossification with a retinoid agonist and an anti-inflammatory agent // *Bone*. 2016. Vol. 90. P. 59–68. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.008
45. Hoy SM. Palovarotene: First Approval // *Drugs*. 2022. Vol. 82, № 6. P. 711–716. doi: 10.1007/s40265-022-01709-z
46. Kaplan F.S., Pignolo R.J., Al Mukaddam M.M., Shore E.M. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017. Vol. 5, № 4. P. 291–294. doi: 10.1080/21678707.2017.1304211
47. Chakkalakal S.A., Shore E.M. Heterotopic Ossification in Mouse Models of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Methods Mol Biol*. 2019. Vol. 1891. P. 247–255. doi: 10.1007/978-1-4939-8904-1_18
48. Yang Y.S., Kim J.M., Xie J., et al. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, № 1. P. 6175. doi: 10.1038/s41467-022-33956-9
49. Convente M.R., Chakkalakal S.A., Yang E., et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1^{R206H} Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *J Bone Miner Res*. 2018. Vol. 33, № 2. P. 269–282. doi: 10.1002/jbmr.3304
50. Bulcha J.T., Wang Y., Ma H., Tai P.W.L., Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape // *Signal Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6, № 1. P. 53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6
51. Eekhoff E.M.W., de Ruiter R.D., Smilde B.J., et al. Gene Therapy for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Feasibility and Obstacles // *Hum Gene Ther*. 2022. Vol. 33, № 15–16. P. 782–788. doi: 10.1089/hum.2022.023
52. Wentworth K.L., Masharani U., Hsiao E.C. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva // *Br J Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 85, № 6. P. 1180–1187. doi: 10.1111/bcp.13823
53. Rocco M.D., Forleo-Neto E., Pignolo R., et al. Garetoismab, an inhibitor of activin A, reduces heterotopic ossification and flare-ups in adults with fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo controlled phase 2 trial. Режим доступа: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.11.23284254v2> doi: 10.1101/2023.01.11.23284254
54. Williams E., Bagarova J., Kerr G., et al. Saracatinib is an efficacious clinical candidate for fibrodysplasia ossificans progressiva // *JCI Insight*. 2021. Vol. 6, № 8. P. e95042. doi: 10.1172/jci.insight.95042
55. Smilde B.J., Stockklauser C., Keen R., et al. Protocol paper: a multi-center, double-blinded, randomized, 6-month, placebo-controlled study followed by 12-month open label extension to evaluate the safety and efficacy of Saracatinib in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (STOPFOP) // *BMC Musculoskelet Disord*. 2022. Vol. 23(1). P. 519. doi: 10.1186/s12891-022-05471-x
56. Singh S., Kidane J., Wentworth K.L., et al. Surgical management of bilateral hip fractures in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva treated with the RAR- γ agonist palovarotene: a case report // *BMC Musculoskelet Disord*. 2020. Vol. 21, № 1. P. 204. doi: 10.1186/s12891-020-03240-2

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr F. Kolondaeв**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 10 Priorova str., 115172 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4216-8800;
eLibrary SPIN: 5388-2606;
e-mail: osteopathology6@mail.ru

Svetlana S. Rodionova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-2726-8758;
eLibrary SPIN: 3529-8052;
e-mail: rod06@inbox.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Колондаев Александр Фёдорович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;
ORCID: 0000-0002-4216-8800;
eLibrary SPIN: 5388-2606;
e-mail: osteopathology6@mail.ru

Родионова Светлана Семёновна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-2726-8758;
eLibrary SPIN: 3529-8052;
e-mail: rod06@inbox.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623841>

Отдалённые результаты аллопластики и эндопротезирования коленного сустава при опухолевом поражении дистального конца бедренной кости. Клиническое наблюдение (к 100-летию со дня рождения профессора А.С. Имамалиева)

И.Г. Чемянов, М.В. Паршиков, Н.В. Ярыгин, Г.И. Чемянов

Российский университет медицины, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Аллопластика суставных концов костей консервированными трансплантатами при опухолевом поражении имеет длинную историю и стала активно применяться в 60–80-х годах прошлого века. Важную роль в этом сыграли фундаментальные исследования А.С. Имамалиева по заготовке, консервации костных трансплантатов и их применению в клинической практике. Одним из перспективных направлений развития данного метода стало использование трансплантата суставного конца кости в комбинации с эндопротезом. По мере развития и совершенствования эндопротезирования суставов современные конструкции онкологических эндопротезов заменили применение алло-трансплантатов суставных концов костей. Несмотря на постоянное усовершенствование конструкций онкологических эндопротезов и техники хирургического вмешательства, частота развития в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, нестабильности и механических повреждений эндопротеза остаётся высокой. Цель работы — проследить на примере клинического наблюдения длительностью 45 лет сложный путь аллопластики суставных костей при опухолевом поражении — от замещения консервированным трансплантатом до применения онкологического эндопротеза и провести анализ встретившихся трудностей и осложнений. На основании изучения историй болезни и рентгенограмм прослежены результаты лечения пациента с гигантоклеточной опухолью дистального конца бедренной кости с 1979 по 2023 год.

Описание клинического случая. Применение массивных трансплантатов суставных концов костей для замещения дефектов кости при опухолевом поражении восстанавливает анатомическую форму и нормальное взаиморасположение окружающих её тканей. Сращение трансплантата с костью наступает через 6–12 месяцев после операции. Однако прочного соединения трансплантата с костью, восстановления стабильности в суставе, возможности раннего начала движений и нагрузки на оперированную конечность добиться трудно. Перестройка трансплантата снижает его механическую прочность и может стать причиной перелома трансплантата, что требует его удаления. Комбинированное применение аллотрансплантата, армированного межмышечковым эндопротезом, позволило сразу после операции начать нагрузку на оперированную конечность и движение в суставе. Функция сустава и опороспособность конечности восстановились, однако отмечались переломы ножек эндопротеза, их расшатывание в костях, потребовавшие нескольких ревизионных вмешательств.

Заключение. Комбинированное применение имплантатов, выполненных из композитных материалов, армированных современными конструкциями высокопрочных износостойких эндопротезов, позволит улучшить результаты лечения пациентов с дефектами суставных концов костей.

Ключевые слова: аллотрансплантат; эндопротезирование; опухоли костей; коленный сустав.

Как цитировать:

Чемянов И.Г., Паршиков М.В., Ярыгин Н.В., Чемянов Г.И. Отдалённые результаты аллопластики и эндопротезирования коленного сустава при опухолевом поражении дистального конца бедренной кости. Клиническое наблюдение (к 100-летию со дня рождения профессора А.С. Имамалиева) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 217–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623841>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623841>

Long-term results of alloplasty and endoprosthetics of the knee joint with a tumor lesion of the distal end of the femur. Clinical observation (to the 100th anniversary of the birth of Professor A.S. Imamaliev)

Ivan G. Chemyanov, Mikhail V. Parshikov, Nikolay V. Yarygin, Georgiy I. Chemyanov

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Alloplasty of the articular ends of bones in cases of tumor lesion with canned grafts was actively used in 1960–1980. A study by A.S. Imamaliev on obtaining and preserving bone grafts and their application in clinical practice played a crucial role. A prospective direction for the development of this method was the use of a graft of the articular end of the bone combined with an endoprosthesis. With the development and improvement of joint replacement, modern designs of oncological endoprostheses have replaced the use of allografts of the articular ends of bones. Despite continuous improvements in the designs of oncological endoprostheses and surgical intervention techniques, the incidence of infectious complications, instability, and mechanical damage of the endoprosthesis in the postoperative period remains high. Aim: to investigate the complex path of alloplasty of articular bones in a tumor lesion from replacement with a preserved transplant to the use of an oncological endoprosthesis and analyze the difficulties and complications encountered using a clinical observation lasting 45 years. Based on the study of medical histories and radiographs, the results of treatment of a patient with a giant cell tumor of the distal end of the femur were traced from 1979 to 2023.

CLINICAL CASE DESCRIPTION: The use of massive grafts of the articular ends of bones to replace bone defects in cases of tumor lesions restores the anatomical shape and normal interposition of the surrounding tissues. Fusion of the graft with the bone occurs 6–12 months postoperatively. However, achieving a strong connection of the graft with the bone, restoring stability in the joint, and early onset of movements and operated limb loading are challenging. Reconstruction of the graft reduces its mechanical strength and can cause a fracture of the graft, which requires its removal. The combined use of an allograft reinforced and interstitial endoprosthesis enabled operated limb loading and joint movement immediately after the operation. The function of the joint and ability to support the limb were restored; however, fractures in the legs of the endoprosthesis and their loosening in the bones were observed, which required several revision interventions.

CONCLUSION: The use of implants made of composite materials reinforced with modern designs of high-strength wear-resistant endoprostheses will improve the results of treatment of patients with defects in the articular ends of bones.

Keywords: allograft; endoprosthetics; bone tumors; knee joint.

To cite this article:

Chemyanov IG, Parshikov MV, Yarygin NV, Chemyanov GI. Long-term results of alloplasty and endoprosthetics of the knee joint with a tumor lesion of the distal end of the femur. Clinical observation (to the 100th anniversary of the birth of Professor A.S. Imamaliev). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):217–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623841>

ВВЕДЕНИЕ

Замещение суставных концов костей консервированными трансплантатами при опухолевом поражении имеет длинную историю и стало активно применяться в 60–80-х годах прошлого века [1–3]. Одним из перспективных направлений развития этого метода считалось комбинированное использование трансплантата, армированного эндопротезом [4, 5]. По мере развития и совершенствования эндопротезирования суставов современные конструкции онкологических эндопротезов почти полностью заменили применение аллотрансплантатов суставных концов костей [6–10]. В то же время их комбинированное использование не утратило своего значения. Несмотря на постоянное усовершенствование конструкций онкологических эндопротезов и техники хирургического вмешательства, частота развития в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, нестабильности и механических повреждений эндопротеза остаётся высокой и продолжает увеличиваться в последующие годы после операции [7, 9–12].

Целью нашей работы было проследить на примере клинического наблюдения длительностью 45 лет сложный путь аллопластики суставных костей при опухолевом поражении — от замещения консервированным трансплантатом до применения онкологических эндопротезов. Анализ встретившихся на этом пути трудностей и осложнений поможет хирургам избежать ошибок при лечении пациентов с данной патологией.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

На основании изучения историй болезни и рентгенограмм прослежены результаты лечения пациента с гигантоклеточной опухолью дистального конца бедренной кости с 1979 по 2023 год.

История, о которой пойдет речь, началась в феврале 1979 года, когда молодой человек 27 лет поскользнулся на льду и упал, ударившись коленным суставом. По месту жительства в Липецкой области диагностировали повреждение внутреннего мениска левого коленного сустава. Проводились иммобилизация коленного сустава, физиотерапевтическое лечение, занятия лечебной физкультурой (ЛФК). Однако эффекта от лечения не было, боли в области сустава сохранялись и усиливались. На рентгенограммах коленного сустава, выполненных в ноябре 1979 г., выявлена опухоль, поражающая весь дистальный суставной конец левой бедренной кости. От предложенной ампутации пациент отказался и был направлен на обследование в Москву.

В Центральном институте травматологии и ортопедии (ЦИТО) им. Н.Н. Приорова была диагностирована остеобластокластома дистального отдела левой бедренной кости (по современной классификации — гигантоклеточная опухоль) (рис. 1а), и пациента госпитализировали в городскую клиническую больницу № 59 г. Москвы, в клинику травматологии и ортопедии, которую возглавлял лауреат Государственной премии СССР профессор Айдын Саларович Имамалиев, заведовавший кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко и лабораторией консервации органов и тканей ЦИТО им. Н.Н. Приорова.

Одним из основных направлений научной деятельности А.С. Имамалиева были исследования по консервации и трансплантации костной ткани в эксперименте и клинике. Их результаты, опубликованные в монографиях, изданных на нескольких языках, стали классикой ортопедии в этом направлении [1]. Будучи главным ортопедом Минздрава РСФСР, А.С. Имамалиев способствовал активному внедрению в клиническую практику сохранных операций при опухолевых поражениях костей.

11 декабря 1979 года пациенту была произведена резекция дистального суставного конца левой бедренной



Рис. 1. Рентгенограммы коленного сустава: а — до, б — после аллопластики дистального конца бедренной кости.

Fig. 1. Radiographs of the knee joint: a — before, b — after alloplasty of the distal end of the femur.

кости на протяжении 12 см с замещением дефекта аналогичным аллотрансплантатом, консервированным при температуре минус 70 градусов. Как показали экспериментальные исследования и клинические наблюдения, проведённые А.С. Имамалиевым, этот режим консервации был наиболее благоприятным для сохранения биологических свойств трансплантата, его сращения с материнской костью, предотвращения лизиса и сохранения прочности. Трансплантат зафиксировали к материнской кости внутрикостно кортикальным штифтом (рис. 1b). Связочный аппарат сустава восстановили с помощью лавсановой ленты. В послеоперационном периоде 3 дня осуществляли дренирование области операции, а после заживления раны был проведён курс ЛФК на функциональной шине. Через 3 недели после операции пациенту наложили кокситную гипсовую повязку и выписали его на лечение по месту жительства с рекомендацией продолжить иммобилизацию до 6 месяцев.

Согласно имевшимся клиническим наблюдениям, в эти сроки наступало сращение материнской кости с трансплантатом, после чего пациентам разрешали дозированную нагрузку с костылями до года, а затем ещё полгода — ходьбу с тростью. В результате опорность конечности восстанавливалась. Сгибание в суставе достигало 120–90 градусов. Болей в суставе не было. Такой результат сохранялся у больных до нескольких десятилетий. Но, к сожалению, так лечение заканчивалось не всегда.

Через 6 месяцев гипсовая повязка у пациента была снята. На контрольных рентгенограммах отмечались слабые признаки намечавшегося сращения трансплантата с костью, и повязка была наложена вновь. Но сращение не наступило. Образовалась угловая деформация на стыке трансплантата и кости. В 1982 г. в г. Ельце произведена резекция концов трансплантата и бедренной кости. Конечность фиксировали гипсовой повязкой. Сращение не наступило. Пациент передвигался с помощью костылей. Обратился на консультацию к профессору Г.А. Илизарову. Рекомендована повторная аллопластика дистального конца бедренной кости в комбинации с эндопротезированием коленного сустава в клинике, возглавляемой профессором А.С. Имамалиевым.

В этом фрагменте из истории болезни пациента хорошо прослеживаются трудности, которые сопровождали аллопластику суставных костей. Среди них хочется отметить следующие. Нередко после аллопластики отмечалась реакция мягкотканного ложа на трансплантат в виде экссудата и повышения температуры тела на протяжении 5–7 дней, что создавало угрозу нагноения. Эти явления мы перестали отмечать, когда с 1980 года стали применять проточно-промывное дренирование раны после операции. Данная методика позволила контролировать и при необходимости активно вмешиваться в процесс заживления раны. При «чистых» ортопедических операциях проточно-промывное дренирование области вмешательства было применено впервые в нашей стране. Сложной задачей

являлась фиксация аллотрансплантата суставного конца к материнской кости. Применения накостного остеосинтеза избегали, опасаясь нагноения в области пластины, а также возможности лизиса трансплантата и снижения его прочности в местах проведения винтов. Аппараты внешней фиксации грозили инфицированием мягких тканей и трансплантата по ходу спиц. Внутрикостный остеосинтез четырёхгранным штифтом не обеспечивал прочную фиксацию, а ретроградное введение штифта через коленный сустав и его блокирование были предложены позже. Добиться восстановления стабильности в суставе было трудно, так как боковые и крестообразные связки нередко приходилось удалять вместе с опухолью. Наблюдались случаи перелома трансплантата.

Для решения этих проблем в 1978 г. Айдын Саларович предложил разработать имплантат, связывающий бедренную и большеберцовую кость, располагающийся в области межмыщелковой ямки и межмыщелкового возвышения костей, не затрагивая суставные поверхности мыщелков, и обеспечивающий стабильность в суставе. Эта идея стала прообразом предложенной в 1980 г. конструкции межмыщелкового эндопротеза коленного сустава А.С. Имамалиева и И.Г. Чемянова (авторское свидетельство № 990214). Эндопротез состоял из бедренного и большеберцового компонентов, полиэтиленового вкладыша и соединительного пальца (рис. 2). Конструкция эндопротеза обеспечивала возможность движений в суставе от 185 градусов разгибания до 45 градусов сгибания и ротационных движений, амплитуда которых увеличивалась от 0 градусов в положении разгибания до 30 градусов в положении сгибания. Соединение компонентов с помощью соединительного пальца обеспечивало суставу стабильность и полицентрический характер движений. Компоненты эндопротеза устанавливали в области межмыщелковой ямки бедренной и межмыщелкового возвышения большеберцовой кости, не затрагивая суставные

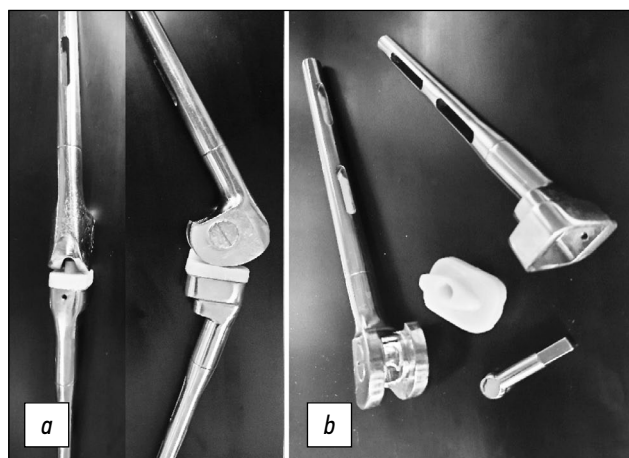


Рис. 2. Межмыщелковый эндопротез коленного сустава: а — в сборе, б — в разобранном виде.

Fig. 2. Intercondylar knee joint replacement: a — assembled, b — disassembled.

поверхности мыщелков. Эндопротез фиксировали к костям с помощью конусных ножек с окнами для врастания костной ткани. Расположение ножек обеспечивало физиологический вальгус в суставе. Эндопротез изготавливали из сплава титана BT5-1. В узле трения эндопротеза были использованы боковые вставки и соединительный палец из кобальт-хром-молибденового сплава и вкладыш из полиамида 12, который впоследствии был заменён на высокомолекулярный полиэтилен. Конструкция узла подвижности была разборной, что позволяло легко соединить компоненты эндопротеза после установки в костях, а в случае необходимости замены полимерного вкладыша или соединительного элемента — легко разобрать конструкцию, не извлекая компоненты из кости. На период разработки эндопротеза аналогичных конструкций в мире не существовало. Созданию эндопротеза предшествовали исследования рентгеноанатомии и кинематики коленного сустава [13]. Эти исследования были отражены в диссертационной работе И.Г. Чемянова «Эндопротезирование коленного сустава межмышцелковым эндопротезом (экспериментальное исследование)» в 1985 г.

Межмышцелковый эндопротез коленного сустава, изготовленный с удлинённой ножкой, был впервые применён нами для фиксации трансплантата суставного конца кости при замещении дефекта, образующегося после резекции поражённого опухолью суставного конца бедренной кости, в 1980 г. (авторское свидетельство № 1171017).

Применение аллотрансплантата суставного конца кости, армированного межмышцелковым эндопротезом, позволило решить много накопившихся проблем.

Удлинённая конусная ножка эндопротеза обеспечивала надёжное соединение трансплантата с костью,

не требующее дополнительной внешней фиксации гипсовой повязкой. В то же время трансплантат защищал эндопротез от контакта с окружающими его тканями. Конструкция узла подвижности эндопротеза обеспечивала стабильность в суставе, полицентрический характер сгибания-разгибания и ротационных движений в физиологических пределах. Предполагалось, что эндопротез разгрузит трансплантат и защитит его от разрушения. В то же время суставные поверхности трансплантата, соприкасаясь с суставными поверхностями сочленяющейся с ним кости, уменьшат нагрузку на эндопротез.

В 1984 г. больной вновь был госпитализирован в отделение ортопедии нашей клиники, и ему была выполнена операция замены аллотрансплантата дистального конца бедренной кости в комбинации с межмышцелковым эндопротезированием коленного сустава (рис. 3).

Сразу после операции восстановлена полная стабильность сустава и начата разработка движений, которые достигли 180–70 градусов. Пациент передвигался с помощью костылей, дозированно нагружая оперированную конечность. Через полгода наступило сращение трансплантата с костью и разрешена ходьба без дополнительных средств опоры. Боли в суставе не беспокоили.

В 1988 году пациент в результате аварии получил чрезвертельно-подвертельный перелом левой бедренной кости. Лечился скелетным вытяжением по месту жительства. Смещение отломков устранено не было. Перелом сросся с укорочением бедренной кости на 8 см. При этом нарушения функции сустава пациент не отмечал. Укорочение компенсировал обувью.

В 1990 г. в результате падения у больного наступил перелом мыщелков трансплантата с незначительным



Рис. 3. Рентгенограммы коленного сустава: *a* — до, *b* — после имплантации аллотрансплантата дистального конца бедренной кости и межмышцелкового эндопротезирования коленного сустава.

Fig. 3. Radiographs of the knee joint: *a* — before, *b* — after implantation of an allograft of the distal end of the femur and interstitial knee replacement.

смещением, но боли в суставе не беспокоили, сохранялась стабильность, и пациент не стал обращаться за помощью. Через 6 месяцев при ходьбе отметил нестабильность в суставе. Обратился в клинику. Выявлены перелом мыщелков трансплантата, перелом соединительного элемента эндопротеза и износ полимерного вкладыша. Была выполнена операция — фиксация мыщелков эндопротеза серпялочной проволокой, замена соединительного элемента и вкладыша эндопротеза. Послеоперационный период протекал без осложнений. Стабильность в суставе восстановлена. Амплитуда движений достигла 90 градусов.

В 2003 г., спустя 13 лет после предыдущей операции, пациент упал на льду. На рентгенограммах выявлены смещение мыщелков трансплантата, их лизис, износ полиэтиленового вкладыша эндопротеза (рис. 4а).

Учитывая сложившуюся ситуацию, было принято решение удалить трансплантат и межмыщелковый эндопротез и имплантировать эндопротез коленного сустава Сиваша с удлинённой ножкой бедренного компонента. Данная конструкция относилась к связанным шарнирным эндопротезам.

06.05.2004 г., через 20 лет после имплантации межмыщелкового эндопротеза, пациенту выполнили операцию удаления эндопротеза и разрушенного трансплантата с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава Сиваша с удлинённой ножкой бедренного компонента (рис. 4б). Большеберцовый компонент эндопротеза фиксировали в проксимальном отделе большеберцовой кости костным цементом. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 3 месяца после операции больной ходил с полной нагрузкой на оперированную конечность.

Мы уже имели опыт аналогичной операции у пациентки с хорошим отдалённым результатом. Но, как выяснилось позже на примере этого больного, при длительной нагрузке может наступить усталостный перелом ножки эндопротеза в месте крепления к узлу подвижности эндопротеза. Такое повреждение произошло у него при падении через два года после имплантации эндопротеза Сиваша.

На опытно-экспериментальном предприятии ЦИТО был изготовлен онкологический вариант ножки бедренного компонента эндопротеза Сиваша, усиливающий соединение ножки с узлом подвижности эндопротеза и заполняющий дефект дистального суставного конца бедренной кости.

В 2006 г. была выполнена операция по замене повреждённого бедренного компонента эндопротеза на онкологический вариант с цементной фиксацией ножки в бедренной кости (рис. 5). Послеоперационный период протекал без осложнений. Девять лет пациент передвигался без дополнительных средств опоры. Боли не беспокоили.

Следующее обращение больного за помощью произошло в 2015 году, когда он после дорожно-транспортного происшествия отметил умеренную нестабильность в боковых направлениях в коленном суставе. На рентгенограммах выявлен перелом большеберцового компонента эндопротеза внутри окружающей его цементной мантии в месте соединения ножки с узлом подвижности эндопротеза. Но болей в суставе не было. Движения сохранялись в объёме 90 градусов. Нестабильность пациент компенсировал тупатором и за помощью обращаться не стал.

В 2017 году вновь упал, резко согнув ногу в коленном суставе. Отметил сильную боль и выраженное ограничение



Рис. 4. Рентгенограммы: *a* — до, *b* — после удаления межмыщелкового эндопротеза и имплантации эндопротеза коленного сустава Сиваша с удлинённой ножкой бедренного компонента.

Fig. 4. Radiographs: *a* — before, *b* — after removal of the intercondylar endoprosthesis and implantation of the endoprosthesis of the Sivash knee joint with an elongated leg of the femoral component.

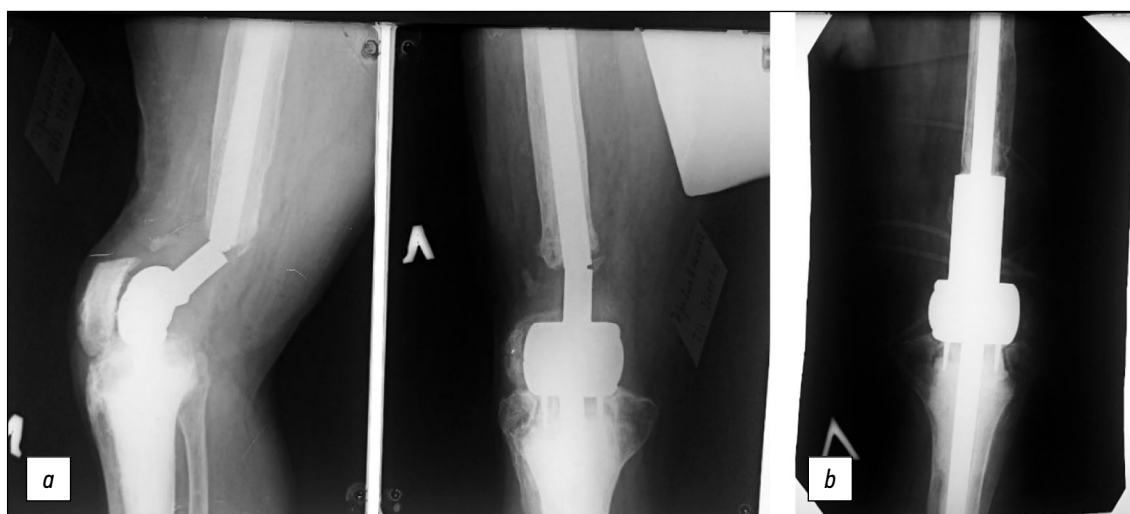


Рис. 5. Рентгенограммы: *a* — до, *b* — после замены удлинённой ножки бедренного компонента эндопротеза Сиваша на её усиленный вариант.

Fig. 5. Radiographs: *a* — before, *b* — after replacing the elongated leg of the femoral component of the Sivash endoprosthesis with its reinforced version.

движений в суставе. На рентгенограммах выявлена миграция большеберцовой части узла подвижности эндопротеза из цементной мантии, окружающей ножку (рис. 6*a*). Больному был изготовлен большеберцовый компонент эндопротеза с дополнительной втулкой, усиливающей место соединения узла подвижности с ножкой.

В июле 2017 г. выполнена замена повреждённого большеберцового компонента эндопротеза Сиваша на усиленную конструкцию с её цементной фиксацией в проксимальном отделе большеберцовой кости (рис. 6*b*).

Пять лет больной был полностью удовлетворён результатом операции, но осенью 2022 года при езде на велосипеде был сбит скутером, после чего появились боли в проксимальном отделе левой голени при нагрузке и движениях. Пациент был вынужден передвигаться с помощью костылей, ограничивая нагрузку на конечность.

На рентгенограммах выявлена резорбция кости вокруг цементной мантии, фиксирующей ножку эндопротеза в проксимальном отделе большеберцовой кости. В связи с нарушением фиксации в кости этот компонент необходимо было заменить (рис. 7*a*).

Был изготовлен большеберцовый компонент эндопротеза Сиваша с удлинённой ножкой и в июне 2023 года осуществлены удаление нестабильного большеберцового компонента эндопротеза вместе с цементной мантией и установка изготовленного компонента с удлинённой ножкой (рис. 7*b*). Компонент фиксирован в кости с помощью костного цемента и дистальных блокирующих винтов. Через две недели после операции пациент был выписан на амбулаторное наблюдение по месту жительства с рекомендацией дозированной нагрузки на конечность сроком до трёх месяцев. Через три месяца



Рис. 6. Рентгенограммы: *a* — до, *b* — после замены большеберцового компонента эндопротеза коленного сустава Сиваша.

Fig. 6. Radiographs: *a* — before, *b* — after replacement of the tibial component of the Sivash knee joint endoprosthesis.



Рис. 7. Рентгенограммы: *a* — до, *b* — после имплантации удлинённой ножки эндопротеза коленного сустава.

Fig. 7. Radiographs: *a* — before, *b* — after implantation of the elongated leg of the knee joint endoprosthesis.

после операции ходит с помощью трости. Боли в суставе не беспокоят. Амплитуда движений в суставе от 180 до 90 градусов. Устроился на работу сторожем на одном из предприятий г. Геленджика. Несмотря на весь трагизм истории нашего пациента и переживаний врачей о планировании и исходе его многочисленных операций, сам пациент результатом лечения во всех случаях был доволен.

7 июля 2023 года исполнилось 97 лет со дня рождения А.С. Имамалиева. В этот день сотрудники кафедры посещают Троекуровское кладбище и возлагают цветы на могилу дорогого Учителя, талантливого учёного, хирурга, организатора и руководителя, много сделавшего для развития ортопедии и травматологии в нашей стране.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя результаты прослеженного клинического наблюдения, хочется отметить следующее.

Применение массивных трансплантатов суставного конца кости позволяет восстановить анатомическую форму кости и нормальное взаиморасположение окружающих её тканей. При надёжном соединении трансплантата с костью их сращение наступает через 6–12 месяцев. Это требует длительной иммобилизации конечности гипсовой повязкой, после снятия которой наступает ограничение движений в суставе.

Удаляя трансплантат во время ревизионных вмешательств, мы в отдельных случаях наблюдали прочное соединение тканей с костью в виде их врастания в кортикальную пластинку, но чаще отмечали плотное прилегание тканей к трансплантату, образующих вокруг него капсулу. В то же время, несмотря на хорошее взаимодействие с окружающими тканями и прочное соединение с костью, массивный трансплантат не перестраивается, оставаясь

«мёртвой» костью. Механические свойства консервированного трансплантата ниже прочности «живой» кости, выдерживающей значительное напряжение и способной адаптироваться к изменяющимся условиям и нагрузке, а также восстанавливаться после случайного повреждения. Трансплантат лишён этих свойств, и в случае перелома требуется его удаление.

При аллопластике суставного конца кости возникают трудности восстановления стабильности в суставе. Хочется подчеркнуть, что наблюдение некоторых пациентов через 30 лет после аллопластики коленного сустава показало следующее: несмотря на развитие признаков выраженного артроза, болей в суставе не отмечалось или они были незначительными.

Несмотря на вышеуказанные проблемы, применение трансплантатов суставных концов кости при опухолевых поражениях позволило сохранить конечность и восстановить её функцию многим десяткам больных.

Эндопротезирование коленного сустава для замещения дефектов суставных концов костей при опухолевом поражении в нашей стране стали применять в середине 70–80-х годов прошлого столетия. Онкологические эндопротезы изготавливали на базе шарнирного эндопротеза коленного сустава Сиваша, узел подвижности которого был выполнен из сплава кобальт-хром-молибдена, а конусные ножки — из сплава титана BT5-1. Онкологический вариант эндопротеза выполняли с удлинённой ножкой, в соответствии с размером дефекта кости. Конструкция узла подвижности эндопротеза обеспечивала моноцентрический характер движений в суставе и требовала для его установки резекцию кости на протяжении 3 см. Эндопротез не восстанавливал физиологический вальгус в суставе. Конусные ножки плотно вбивали в костномозговой канал кости без применения костного цемента. Последнее особенно важно в случае возможного ревизионного вмешательства. Установка эндопротеза обеспечивала восстановление стабильности в суставе, возможность раннего начала движений и полной нагрузки на оперированную конечность уже через 3–4 месяца после операции. В то же время замещение дефекта эндопротезом нарушало нормальное взаиморасположение окружающих тканей, а значительное количество металла, вводимого в коленный сустав, плохо защищённый тканями, ухудшало заживление раны и способствовало развитию воспаления. Возникновению осложнений способствовало также значительное различие биомеханики и кинематики эндопротеза и естественного сустава. Применяя эндопротез Сиваша, мы неоднократно отмечали усталостные переломы в месте соединения узла подвижности эндопротеза с ножкой. После предложенного нами усиления места соединения компонентов втулкой эти осложнения больше не наблюдались. Применение сплава титана BT5-1 для изготовления ножек в первых конструкциях эндопротеза нередко провоцировало развитие металлоза в окружающих тканях, после замены его на сплав BT6 эти явления не отмечались.

Предложенная нами методика замещения дефекта суставного конца кости аллотрансплантатом, армированным межмышечковым эндопротезом, позволила объединить положительные стороны аллопластики суставных концов костей и эндопротезирования коленного сустава. Конструкция межмышечкового эндопротеза с удлинённой ножкой обеспечивала прочную фиксацию трансплантата к кости, разгружала трансплантат и уменьшала опасность его повреждения. Имплантация оригинальной конструкции эндопротеза восстанавливала стабильность в суставе, физиологический объём и характер движений, вальгусную ориентацию оси бедренной и большеберцовой кости. В то же время аналогичный трансплантат защищал эндопротез от контакта с мягкими тканями, восстанавливал анатомическую форму суставного конца кости и правильное взаиморасположение окружающих его тканей, позволял при необходимости фиксировать к нему сухожилия мышц и связки. Комбинированное применение аллотрансплантата и эндопротеза позволяло уже через несколько дней после операции начать разработку движений в суставе и дозированную нагрузку на конечность без дополнительной внешней иммобилизации.

Отдалённые наблюдения показали наряду с очевидными преимуществами предложенной методики комбинированного применения аллотрансплантата и эндопротеза и недостатки, присущие их изолированному использованию для замещения дефекта кости, образующегося после резекции поражённого опухолью суставного конца кости.

Среди осложнений был отмечен износ полиэтиленового вкладыша межмышечкового эндопротеза, наступивший через 6 лет после операции. Это привело к увеличению нагрузки на суставные поверхности трансплантата и соединительный палец эндопротеза, в результате наступил перелом мыщелка трансплантата, а затем — усталостное разрушение соединительного пальца эндопротеза. После замены соединительного пальца и полиэтиленового вкладыша, несмотря на сохранявшийся перелом трансплантата, функция сустава и опорность конечности восстановились полностью. Боли пациента не беспокоили. И только через 6 лет после полного разрушения суставных поверхностей трансплантата и износа вкладыша эндопротеза комплекс аллотрансплантата и эндопротеза был удалён и заменён на конструкцию Сиваша.

Небольшие поперечные размеры эндопротеза, располагавшегося в области межмышечковой ямки бедренной кости и межмышечкового возвышения большеберцовой кости, не затрагивая суставные поверхности мыщелков, увеличивали нагрузку на трущиеся поверхности вкладыша и приводили к их повышенному износу.

Современные конструкции связанных эндопротезов, отдалённо напоминающие предложенный нами в 1979 году межмышечковый эндопротез коленного сустава, имеют широкие суставные поверхности, замещающие суставные поверхности мыщелков, а современные технологии и материалы, используемые для их изготовления,

обеспечивают конструкциям высокую износостойкость и прочность.

Некоторые клиники применяют массивные трансплантаты суставного конца кости в комбинации с современными конструкциями онкологических эндопротезов, резецируя суставные поверхности трансплантата и используя его как втулку, улучшающую контакт с окружающими тканями.

Однако нам кажется, что будущее при замещении дефектов суставных концов костей принадлежит использованию эндопротезов в комбинации с имплантатом, выполненным из современных композитных материалов и позволяющим, как и костный трансплантат, восстановить анатомическую форму резецированного суставного конца кости, хороший контакт с окружающими тканями и костью, легко поддающимся обработке во время операции в соответствии с размерами дефекта кости, образовавшегося после удаления опухоли, но обладающим, в отличие от трансплантата, достаточной механической прочностью. Применение современных технологий 3D-моделирования и печати могло бы значительно улучшить и индивидуализировать изготовление таких имплантатов.

И хочется вспомнить А.С. Имамалиева, который ещё в конце 70-х годов прошлого века предлагал использовать как альтернативу трансплантату имплантат суставного конца кости, выполненный из метилметакрилата, смешанного с измельчённой костной крошкой, армированный металлическим стержнем для фиксации к кости и изготовленный в пресс-форме суставного конца кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное применение имплантатов, выполненных из композитных материалов, армированных современными конструкциями высокопрочных износостойких эндопротезов, позволит улучшить результаты лечения пациентов с дефектами суставных концов костей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.Г. Чемянов — разработка идеи, концепции, дизайна исследования, обзор материала по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи; М.В. Паршиков — разработка концепции, дизайна исследования, научное редактирование рукописи; Н.В. Ярыгин — научное редактирование текста рукописи; Г.И. Чемянов — обзор материала по теме статьи, сбор и обработка материала.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию его медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The greatest contribution is distributed as follows:

I.G. Chemyanov — development of the idea, concept, design of the study, review of the material on the topic of the article, collection and processing of the material, writing the text of the manuscript; M.V. Parshikov — development of the concept, design of the study, scientific editing of the manuscript; N.V. Yarygin — scientific editing of the text of the manuscript; G.I. Chemyanov — review of the material on the topic of the article, collection and processing of the material.

Funding source. The authors state that there is no external funding when conducting the research and preparing the publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. The patient gave his written consent for publication of his medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Имамалиев А.С. Гомопластика суставных концов костей. Москва: Медицина, 1964. 175 с.
2. Зацепин С.Т. Сохранные операции при опухолях костей. Москва: Медицина, 1984. 287 с.
3. Hwang J.S., Mehta A.D., Yoon R.S., Beebe K.S. From amputation to limb salvage reconstruction: evolution and role of the endoprosthesis in musculoskeletal oncology // *J Orthopaed Traumatol.* 2014. Vol. 15, № 2. P. 81–86. doi: 10.1007/s10195-013-0265-8
4. Имамалиев А.С., Чемянов И. Г., Дадашев Х.Д. Эндопротезирование коленного сустава при сохранных операциях. В кн.: Опухоли опорно-двигательного аппарата: Сборник научных трудов ВОНЦ АМН СССР. Под ред. Трапезникова Н.Н., Ерёминой Л.А. Москва: Б. И., 1984. С. 54–58.
5. Имамалиев А.С., Чемянов И.Г. Металлополимерный разборный межмышечковый эндопротез коленного сустава и методика его имплантации // *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1984. № 10. С. 48–50.
6. Балберкин А.В., Шавырин Д.А. Органосохраняющие реконструктивные операции замещения дефектов костей, образующих коленный сустав // *Травматология и ортопедия России.* 2011. Т. 17, № 3. С. 13–18. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-13-18
7. Засульский Д.Ю., Куляба Т.А., Пташников Д.А., Григорьев П.В., Михайлов И.М. Анализ осложнений после эндопротезирования коленного сустава по поводу опухолевых поражений (20-летний опыт) // *Травматология и ортопедия России.* 2013. Т. 19, № 4. С. 24–32. doi: 10.21823/2311-2905-2013-4-24-32
8. Бовкис Г.Ю., Куляба Т.А., Корнилов Н.Н. Компенсация дефектов метаэпифизов бедренной и большеберцовой костей при ревизионном эндопротезировании коленного сустава — способы и результаты их применения (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России.* 2016. Т. 22, № 2. С. 101–113. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-101-113
9. Capanna R., Scoccianti G., Frenos F., et al. What was the survival of megaprotheses in lower limb reconstructions after tumor resections? // *Clin Orthop Relat Res.* 2015. Vol. 473, № 3. P. 820–830. doi: 10.1007/s11999-014-3736-1
10. Pala E., Trovarelli G., Calabrò T., et al. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results, and a Comparative Statistical Analysis // *Clin Orthop Relat Res.* 2015. Vol. 473, № 3. P. 891–899. doi: 10.1007/s11999-014-3699-2
11. Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., Ерин Д.А. Результаты онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов с первичными и метастатическими опухолями бедренной и большеберцовой костей // *Гений ортопедии.* 2020. Т. 26, № 3. С. 347–352. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-347-352
12. Henderson E.R., O'Connor M.I., Ruggieri P., et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours // *Bone Joint J.* 2014. Vol. 96-B, № 11. P. 1436–1440. doi: 10.1302/0301-620X.96B11.34747
13. Имамалиев А.С., Чемянов И.Г. Некоторые биомеханические параметры коленного сустава, необходимые для создания его эндопротеза // *Медицинская биомеханика.* 1986. Т. 4. С. 570–576.

REFERENCES

1. Imamaliev AS. *Homoplasty of articular ends of bones.* Moscow: Medicina; 1964. 175 p. (In Russ).
2. Zatsepin ST. *Preservation operations for bone tumors.* Moscow: Medicina; 1984. 287 p. (In Russ).
3. Hwang JS, Mehta AD, Yoon RS, Beebe KS. From amputation to limb salvage reconstruction: evolution and role of the endoprosthesis in musculoskeletal oncology. *J Orthopaed Traumatol.* 2014;15(2):81–86. doi: 10.1007/s10195-013-0265-8
4. Imamaliev AS, Chemyanov IG, Dadashev HD. Knee arthroplasty during safe operations. In: *Tumors of the musculoskeletal system: Collection of scientific papers WONC of the USSR Academy of Medical Sciences.* Trapeznikov NN, Eremina LA, editors. Moscow: B. I.; 1984. P. 54–58. (In Russ).
5. Imamaliev AS, Chemyanov IG. Metal-polymer collapsible intercondylar knee joint endoprosthesis and its implantation technique. *Orthopedics, traumatology and prosthetics.* 1984;(10):48–50. (In Russ).
6. Balberkin AV, Shavyrin DA. Organ-preserving reconstructive operations for the replacement of bone defects forming the knee joint. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2011;7(3):13–18. (In Russ). doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-13-18
7. Zasulsky DYU, Kulyaba TA, Ptashnikov DA, Grigoriev PV, Mikhailov IM. Analysis of complications after knee replacement due to tumor

lesions (20-year experience). *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2013;19(4):24–32. (In Russ). doi: 10.21823/2311-2905-2013-4-24-32

8. Bovkis GYu, Kulyaba TA, Kornilov NN. Compensation of defects of femoral and tibial metaepiphyses during revision knee replacement — methods and results of their application (literature review). *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2016;22(2):101–113. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-101-113

9. Capanna R, Scoccianti G, Frenos F, et al. What was the survival of megaprotheses in lower limb reconstructions after tumor resections? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(3):820–830. doi: 10.1007/s11999-014-3736-1

10. Pala E, Trovarelli G, Calabrò T, et al. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results,

and a Comparative Statistical Analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(3):891–899. doi: 10.1007/s11999-014-3699-2

11. Derzhavin VA, Bukharov AV, Yadrina AV, Erin DA. Results of oncological knee replacement in patients with primary and metastatic tumors of the femur and tibia. *Genius of orthopedics*. 2020;26(3):347–352. (In Russ). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-347-352

12. Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours. *Bone Joint J*. 2014;96-B(11):1436–1440. doi: 10.1302/0301-620X.96B11.34747

13. Imamaliev AS, Chemyanov IG. Some biomechanical parameters of the knee joint necessary for the creation of its endoprosthesis. *Medical biomechanics*. 1986;4:570–576. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Чемянов Иван Григорьевич**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 1127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, дом 4;
ORCID: 0000-0002-2775-9530;
e-mail: ivanchemianov@gmail.com

Паршиков Михаил Викторович, д-р мед. наук,
профессор РАН;
ORCID: 0000-0003-4201-4577;
eLibrary SPIN: 5838-4366;
e-mail: parshikovmikhail@gmail.com

Ярыгин Николай Владимирович, д-р мед. наук, профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0003-4322-6985;
eLibrary SPIN: 3258-4436;
e-mail: jarigin@msmsu.ru

Чемянов Георгий Иванович, канд. мед. наук;
e-mail: georgic@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Ivan G. Chemyanov**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
address: 4 Dolgorukovskaya str., 115172 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-2775-9530;
e-mail: ivanchemianov@gmail.com

Mikhail V. Parshikov, MD, Dr. Sci. (Med.), professor
of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-4201-4577
eLibrary SPIN: 5838-4366;
e-mail: parshikovmikhail@gmail.com

Nikolay V. Yarygin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding
member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-4322-6985;
eLibrary SPIN: 3258-4436;
e-mail: jarigin@msmsu.ru

Georgiy I. Chemyanov, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: georgic@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624147>

Лекарственное лечение первичных злокачественных опухолей кости. Достижения и перспективы развития

Г.Н. Мачак

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Химиотерапия в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством является золотым стандартом лечения сарком кости высокой степени злокачественности. Число излечиваемых пациентов за последние десятилетия не изменилось. Около 30% больных со IIB стадией, 70% — с IIIB стадией и более 80% больных с рецидивирующими саркомами кости резистентны к современным схемам химиотерапии и в конечном счёте умирают от прогрессирования заболевания. Доступные в настоящее время таргетные препараты, преимущественно ингибиторы нескольких тирозинкиназ (мульти таргетные препараты), не излечивают пациента, однако у значительной части больных с генерализованными саркомами достигается стабилизация. Это открывает возможность комбинирования местного и системного лечения для консолидации клинического ответа, снижения опухолевой нагрузки и продления периода без прогрессирования. Оптимальное сочетание системных и местных методов (хирургия, лучевая терапия, радиохирургия) позволяет в ряде случаев эффективно воздействовать на метастатические очаги, переводя распространённый опухолевый процесс из прогрессирующего заболевания в хроническое. Раннее выявление рецидива может оказать положительное влияние на результаты системного лечения за счёт низкой опухолевой нагрузки и менее развитых механизмов резистентности. Перспективы улучшения результатов лечения распространённых сарком кости связаны с разработкой персонализированных подходов и дальнейшим изучением биологии этих новообразований с использованием омиксных технологий.

Ключевые слова: саркома кости; химиотерапия; таргетная терапия; гигантоклеточная опухоль кости; деносумаб.

Как цитировать:

Мачак Г.Н. Лекарственное лечение первичных злокачественных опухолей кости. Достижения и перспективы развития // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 229–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624147>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624147>

Current status and future directions of systemic therapy in high-grade bone sarcomas

Gennady N. Machak

Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedic, Moscow, Russia

ABSTRACT

Chemotherapy combined with radical surgery is the gold standard treatment for high-grade bone sarcomas. The number of cured patients has remained unchanged over the past decades. Approximately 30% of patients with stage IIB tumors, 70% with stage IIIB tumors, and more than 80% of recurrent bone sarcomas are resistant to currently used chemotherapy regimens and ultimately die from the disease. Currently available targeted therapies, mainly multiple tyrosine kinase inhibitors, are not curative, but a significant proportion of patients with advanced sarcomas achieve disease stabilization. This opens up the possibility of combining local and systemic treatments to consolidate clinical response, reduce tumor burden, and prolong progression-free interval. The optimal combination of systemic and local treatment methods (surgery, radiation therapy, radiosurgery) makes it possible to impact metastatic lesions, transforming an advanced tumor process into a chronic disease in responding patients. Early detection of relapse may improve the effectiveness of systemic treatment due to low tumor burden and lack of established resistance mechanisms. Future directions in the field of advanced sarcoma include the development of personalized treatment approaches and further studies of tumor biology based on “omics” technologies.

Keywords: high grade bone sarcoma; chemotherapy; targeted therapy; giant cell tumor of bone; denosumab.

To cite this article:

Machak GN. Current status and future directions of systemic therapy in high-grade bone sarcomas. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):229–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624147>

ВВЕДЕНИЕ

Первичные злокачественные опухоли кости представляют собой редкую и гетерогенную группу новообразований, которые составляют около 1% в общей структуре заболеваемости раком. Современная концепция лечения этих заболеваний основывается на учёте биологии (гистогенеза) и стадии. Доброкачественные опухоли и высокодифференцированные саркомы лечатся преимущественно хирургически, в то время как агрессивные, склонные к гематогенной диссеминации — комбинированными подходами. К агрессивным саркомам относятся конвенциональная и низкодифференцированные юстакортикальные остеосаркомы, недифференцированные мелкокруглоклеточные опухоли (семейство саркомы Юинга), низкодифференцированные хондросаркомы (ХС): конвенциональная G3, дедифференцированная и мезенхимальная, недифференцированная плеоморфная саркома кости (прежнее название — злокачественная фиброзная гистиоцитома) и низкодифференцированные хордомы. Эти новообразования в обязательном порядке требуют сочетания радикальной хирургии с полихимиотерапией, поскольку только такой подход гарантирует в большинстве случаев благоприятный исход с хорошим функциональным результатом. Отдельно среди новообразований кости стоит гигантоклеточная опухоль (ГКО), которая относится к локально агрессивным и редко метастазирующим процессам, занимая промежуточное положение между доброкачественными опухолями и саркомами.

В данном обзоре будут рассмотрены вопросы системной терапии сарком кости высокой степени злокачественности и ГКО, отражены достижения и пути дальнейшего развития этого направления в клинической онкологии. Без понимания биологии опухолевого роста невозможны разработка новых подходов и улучшение результатов лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вначале остановимся на различных аспектах патогенеза наиболее часто встречаемых новообразований этой группы.

Биология и патогенез опухолей кости

Как правило, генетические и эпигенетические нарушения, лежащие в основе патогенеза сарком кости, активируют онкогенные программы, которые отличаются, во-первых, разнообразием функционирующих аутокринных и паракринных механизмов регуляции, а во-вторых, эволюционной изменчивостью активных сигнальных путей под прессингом проводимой терапии. С точки зрения клиники, наиболее привлекательными мишенями для таргетной терапии являются тирозинкиназы (ТК), поэтому они вызывают наибольший интерес исследователей. В настоящее время описано 90 ТК, из них 32 — не связанные

с рецепторами (для передачи внутриклеточных сигналов) и 58 — рецепторные (РТК, для передачи паракринных сигналов) [1]. Онкогенные программы в саркомах кости активируют оба вида ТК, что вносит многочисленные и сложные изменения в нормальное функционирование внутриклеточных молекулярных механизмов. Итогом этих нарушений являются неконтролируемый рост опухолевых клеток, их репликативное бессмертие, уход от апоптоза и иммунного ответа, инвазия и метастазирование.

Современные технологии изучения генома пока не смогли выявить клинически значимые мутации в саркомах кости, что существенно затрудняет патогенетическую/таргетную терапию. Данную группу новообразований принято считать «умными и креативными» опухолями, поскольку их невозможно контролировать блокадой одного сигнального пути или одной молекулы, как это происходит, например, при нелеченой гастроинтестинальной стромальной опухоли, отвечающей на монотерапию иматинибом. Кроме этого, под влиянием таргетной терапии опухоли нередко активируются альтернативные каскады, в том числе за счёт вторичных мутаций, что в итоге позволяет им продолжить рост. Ниже остановимся на частных аспектах патогенеза наиболее распространённых сарком кости.

Остеосаркома

Данная опухоль отличается крайне сложным и нестабильным геномом, а также отсутствием специфических драйверных мутаций. Современные технологии позволили открыть в остеосаркомах поистине геномный хаос на уровне хромосом в виде их дупликаций, хромотрипсиса или катаэзиса [2]. В большинстве случаев остеосаркома характеризуется повреждением гена *TP53*, инактивацией гена *RB1* и редко — амплификацией гена *MDM2* (5%). Геном данной опухоли содержит большое количество структурных вариантов (>200) в виде внутри- и межхромосомных транслокаций [3] и отличается низким потенциалом репарации поломок ДНК [4]. В целом генетические нарушения в остеосаркомах в большей степени сводятся к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста (*TP53*, *RB1*, *PTEN*).

Программа онкогенеза опухоли сложна и многогранна, что делает её чрезвычайно сложным объектом для таргетной терапии, поскольку в ней не показано наличие клинически значимых драйверных мутаций и активированных онкогенов [3]. Молекулярно-генетические нарушения приводят к aberrантной транскрипционной деятельности десятков генов, дающей ей преимущества в пролиферации, устойчивости к апоптозу, неоангиогенезу, ускользанию от иммунного ответа, инвазии, метастазированию. Тем не менее получены данные о наличии потенциально таргетируемых сигнальных каскадов примерно у 20% пациентов. Они связаны с амплификацией генов *CDK4* и/или *MDM2*, мутацией/делецией генов *BRCA2* и *PTCH1*, а также амплификацией генов *KIT*, *KDR*, *PDGFRA* и *VEGFA*

[5]. Кроме того, среди потенциальных мишеней для таргетирования на уровне клеточной мембраны выделяют следующие молекулы: VEGFR, Ephrin, AXL, IGF-1R, FGFR1/2, MET, PDGFR и RET, а также ACK, FAK, SRC и каскад PI3K/AKT/mTOR — на уровне цитоплазмы [6].

Саркома Юинга

Драйверной соматической мутацией в саркоме Юинга является структурная хромосомная перестройка в результате транслокации *FET-ETS* (около 85% случаев составляют *EWSR1/FLI1* и около 10% — *EWSR1-ERG*). На оставшиеся 5% приходится другие партнёры транслокации гена *EWSR1*: гены *ETV-1*, *FEV*, *E1AF*, *ERG* и др., всего около 13 [7]. Дополнительные мутации могут наблюдаться с разной частотой в генах *STAG2* (15–22%), *CDKN2A* (12%) и *TP53* (7%). В результате транслокаций синтезируются химерные транскрипционные факторы, которые участвуют в регулировании экспрессии тысяч других генов, важных для онкогенеза саркомы Юинга, как, например, гены, ответственные за пролиферацию, дифференцировку, восстановление поломок ДНК, апоптоз, клеточный цикл и межклеточный диалог. Результатом геномных нарушений при саркоме Юинга является активация генов *NKX2*, *TOPK*, регуляторов дифференцировки *SOX2* и *E2H2*, подавление экспрессии генов *IGFBP3*, *p57kip*, *p21* и *TGFB2*, ответственных за клеточный цикл и апоптоз. В данной опухоли показана активация киназ семейства SRC, а также DDR2 и FAK. С точки зрения таргетной терапии представляют интерес конститутивная активация рецепторных тирозинкиназ IGF-1R, INSR, MER, RET, ERBB4, EPHA2/3, EPHB3/4 и нижестоящий по каскаду медиатор ERK [6].

Поскольку нормальные клетки человека не могут быть трансформированы *in vitro* химерным белком *EWSR1-FLI1*, сделан вывод о существовании дополнительных патогенетических событий, необходимых для реализации этой онкогенной программы. В частности, речь идёт о мутациях в p53 и/или других каскадах: тирозинкиназы, INK4A, IGF-1/IGF-1R, bFGF, CD99, Wnt, а также некоторых микроРНК [7].

В последние годы среди сарком Юинга стали выделять редкую группу недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком без специфической транслокации. Речь идёт о саркомах с транслокацией генов *CIC*, *BCOR* и *EWSR1-ne-ETS*, биология которых отличается от классической саркомы Юинга.

Хондросаркома

Хондросаркомы характеризуются анеупloidией и сложным кариотипом. Около 50–60% опухолей имеют мутации в генах *IDH1* и *IDH2*, которые кодируют изоцитрат дегидрогеназы. Ген *TP53* мутирован в 20–49% случаев. Мутации в гене *COL2A1*, кодирующем альфа-цепь коллагеновых волокон II типа, одного из главных компонентов хрящевого матрикса, наблюдаются примерно в 45% случаев центральных хондросарком. В опухолях высокой

степени злокачественности примерно в 75% случаев отмечается увеличение количества копий гена *CDKN2A*, а в 86% случаев — дисфункция гена *RB1*. Дополнительные мутации касаются генов *YEATS2* (12,3%), *EGFR* (19%), *NRAS* (p.Gln61Lys и p.Gln61His; <12%) и *IHH* (18%) [8].

Геномные нарушения вызывают активацию ряда сигнальных путей и молекул, в числе которых RET, MET, FGFR, c-KIT, Hedgehog, VEGF-A, PI3k-AKT-mTOR, SRC, HIF, CDK4, матриксные металлопротеиназы и метаболический каскад, что, в свою очередь, приводит к биологическим эффектам в виде неконтролируемой пролиферации, ухода от апоптоза и иммунного ответа, стимуляции ангиогенеза, инвазии и метастазирования [6, 9–11]. В результате мутации в гене *IDH1* в клетках повышается уровень онкометаболита 2-гидроксиглутарата (2-HG), который блокирует дифференцировку опухолевых клеток, сохраняя их злокачественный потенциал. Вышеуказанные каскады и молекулы рассматриваются как потенциальные мишени для таргетной терапии.

Хордома

В хордомах отмечается гиперэкспрессия эмбрионального белка brachyury, кодируемого геном *TBXT* [12, 13]: в 27% случаев это связано с увеличением числа копий *TBXT*, фактора транскрипции, необходимого для развития хорды [14, 15]. Аналогичная tandemная дупликация *TBXT* лежит в основе семейной хордомы [15, 16]. Выраженная корреляция между однонуклеотидным полиморфизмом rs2305089 в гене *TBXT* и возникновением хордомы является убедительным доказательством того, что это изменение ДНК вносит существенный вклад в патогенез хордом [17]. Brachyury также действует как главный регулятор сложной онкогенной транскрипционной сети, охватывающей различные пути передачи сигналов, включая компоненты клеточного цикла и внеклеточный матрикс [18]. Остановка роста и старение клеточных линий хордомы при инактивации *TBXT* ещё раз доказывают ключевую патогенетическую роль гена *TBXT* [14]. Также описаны мутации, связанные с передачей сигналов посредством PI3K (в 16% случаев), и мутации (всегда инактивирующие) в гене *LKST* (10% случаев) [15]. Фосфорилированный и общий EGFR (HER1), по-видимому, также играет важную роль в развитии заболевания, поскольку он экспрессируется в 47 и 67% хордом соответственно, а ингибиторы EGFR (HER1) снижают выживаемость опухолевых клеток [19, 20]. Кроме того, в качестве мишеней используются PDGFR, c-KIT, VEGFR и каскад PI3K/AKT/mTOR.

Гигантоклеточная опухоль кости

ГКО представлена тремя основными клеточными компонентами: опухолевыми стромальными клетками остеобластической природы, одноклеточными моноцитами и реактивными гигантскими многоядерными клетками, которые являются ответственными за остеоклазию. Около 95% опухолевых клеток характеризуются типичной

мутацией в гене *H3-3A (H3F3A)*. Из них подавляющее большинство (90%) составляют мутации в гене *H3.3 p.Gly34Trp (G34W)*, а на остальные приходятся такие редкие варианты, как *p.Gly34Leu*, *p.Gly34Met*, *p.Gly34Arg* и *p.Gly34Val* [21]. В злокачественных вариантах ГКО, которые могут экспрессировать белок G34W, в саркоматозном компоненте выявляются дополнительные мутации, в частности в генах *TP53* и *HRAS*. Стромальные опухолевые клетки экспрессируют маркеры преостеобластов, *RUNX2*, *SP7 (osterix)*, и *SATB2*. Совместно с клетками миеломакрофагальной линии они формируют на уровне микроокружения порочный круг, который стимулирует остеокластогенез и костную деструкцию за счёт избытка лиганда *RANKL* и дефицита остеопротегерина. В свою очередь, *RANK*-позитивные гигантские многоядерные клетки блокируют терминальную дифференцировку опухолевых клеток, удерживая их в лиганд-синтезирующем и активно пролиферирующем состоянии, а также в состоянии неспособности синтезировать и минерализовать костный матрикс. Разрыв этого порочного круга является сегодня основным методом влияния на патогенез ГКО.

Общие принципы лекарственной терапии сарком кости

Лекарственная терапия является частью комбинированного лечения сарком кости с высокой локальной агрессивностью или склонных к гематогенной диссеминации [22]. Она показана в качестве предоперационного/неоадьювантного, адьювантного или профилактического лечения, а также при прогрессировании и генерализации после ранее проведённого программного лечения. В рамках современной концепции комбинированного лечения лекарственное воздействие на саркомы кости условно подразделяют на следующие методы:

- химиотерапия;
- патогенетическая/таргетная терапия;
- иммунотерапия и воздействие на микроокружение опухоли.

В данной статье остановимся на первых двух методах лечения, а иммунному профилю и иммунотерапии сарком кости будет посвящён отдельный обзор.

Химиотерапия сарком кости

Химиотерапия направлена на решение нескольких важных клинических задач. Во-первых, она оказывает воздействие на первичную опухоль, как правило, вызывая массивный некроз неопластических клеток, а также уменьшает размеры новообразования, отграничивает его от внескелетных тканей и тем самым создаёт условия для радикального и в то же время органосохраняющего хирургического вмешательства. Во-вторых, предоперационная химиотерапия влияет на гематогенные метастазы, которые формируются на начальных этапах развития агрессивных сарком кости. В-третьих, адьювантная химиотерапия консолидирует противоопухолевый эффект

путём продолженного воздействия на клетки, которые потенциально могут остаться в организме после индукционного этапа. Строгое соблюдение данной парадигмы позволяет достичь не только стойкой ремиссии, но и хороших функциональных результатов у большинства пациентов. Химиотерапия также применяется при рецидивах заболевания, главным образом в случае прогрессирования отдалённых метастазов. Ниже остановимся на общих аспектах химиотерапии наиболее распространённых новообразований данной группы.

Остеосаркома

Неоадьювантная и адьювантная химиотерапия в сочетании с радикальным хирургическим лечением позволяет достичь показателя общей пятилетней выживаемости около 70%, а при локализованной форме — приблизить его к 80% [23]. Активные цитостатики, их комбинации и режимы введения хорошо известны и подробно описаны в клинических рекомендациях [24], поэтому на этом останавливаться не будем. Отметим, что к стандартным комбинациям первой линии предоперационной химиотерапии относятся схемы AP (доксорубицин+цисплатин) и MAP (метотрексат в высоких дозах+доксорубицин+цисплатин). При проведении ответ-адаптированной предоперационной химиотерапии, в случае отсутствия клинико-рентгенологического эффекта, могут применяться режимы второй линии: высокие дозы ифосфамида или схема AP внутриартериально. Продолжительность предоперационного этапа составляет 3–4 месяца, после чего выполняется радикальное, чаще всего органосохраняющее хирургическое вмешательство.

Лечебный патоморфоз в виде процента некротизированных опухолевых клеток продолжает оставаться независимым фактором прогноза. При некрозе опухоли >90% безрецидивная выживаемость достигает 70–80%, а в альтернативной ситуации — около 45–57% [23, 25, 26].

Попытки улучшения прогноза при слабовыраженном гистологическом ответе за счёт альтернативных схем химиотерапии или добавления новых цитостатиков (схема IE — ифосфамид+этопозид) в целом оказались безуспешными [23]. В связи с этим при проведении адьювантной химиотерапии у данного контингента больных рекомендуется продолжение лечения теми же препаратами, как, например, в протоколе EURAMOS [23, 27]. Важно отметить, что адьювантная химиотерапия должна проводиться в полном объёме, независимо от степени лечебного патоморфоза, поскольку сокращение количества курсов значительно ухудшает прогноз [25, 28]. Таким образом, современное программное лечение остеосаркомы длится около года.

В настоящее время риск-адаптированное предоперационное лечение остеосаркомы с учётом стадии не разработано, поэтому режимы химиотерапии при локализованной и генерализованной формах совпадают [25]. Возможности стратификации пациентов до начала

лечения находятся на стадии изучения, в частности в качестве критерия выбора программы химиотерапии предлагается экспрессия опухолевыми клетками P-gp [29].

При остеосаркомах IIIB стадии определяющим моментом является локальное лечение отдалённых метастазов в качестве этапа программной терапии. Факторами, которые ассоциируются с лучшей выживаемостью у данного контингента больных, являются олигометастатическое поражение (1–2 метастаза в одном лёгком) и достижение полной хирургической ремиссии (удаление первичной опухоли+метастазэктомия) [30–32]. В последние годы активно изучаются альтернативные методы лечения изолированных отдалённых метастазов, в частности аблативная лучевая терапия [33].

Роль химиотерапии при рецидиве заболевания после программной терапии продолжает обсуждаться, при этом некоторые авторы склонны придавать ей второстепенное значение в силу низкой эффективности из-за селекции резистентных клонов [34]. По мнению многих исследователей, основные усилия в таких случаях должны быть направлены на достижение второй ремиссии путём хирургического удаления всех опухолевых образований [35] или применения аблативных методик. В то же время при прогрессировании в виде множественных метастазов, особенно в короткие сроки после завершения программной терапии, хирургическое лечение может быть проблематичным с технической точки зрения и неоправданным в контексте биологии роста сарком. В связи с этим у таких пациентов основные усилия должны быть направлены на стабилизацию процесса с помощью резервов лекарственной терапии, после которой необходимо консолидировать эффект различными методиками локального воздействия.

В качестве схем второй линии могут рассматриваться следующие варианты: высокие дозы ифосфамида, схема IE, если ранее не использовалась, CTX–TPT (циклофосфамид+топотекан) или CTX–VP-16 (циклофосфамид+этопозид), ICE (ифосфамид+карбоплатин+этопозид), GEM–TAX (гемцитабин+доцетаксел), таргетные препараты (см. раздел патогенетической терапии).

Саркома Юинга

Сравнение двух программ лечения саркомы Юинга, европейской (EUROEWING 2012: индукция VIDE (винкристин+ифосфамид+доксорибицин+этопозид) и консолидация VAC (винкристин+актиномицин Д+циклофосфамид)/VAI (винкристин+актиномицин Д+ифосфамид)/BuMel (бусульфан+мелфалан) и американской (COG-AEWS0031: индукция VDC (винкристин+доксорибицин+ифосфамид) и консолидация VC (винкристин+циклофосфамид), IE (ифосфамид+этопозид), VAI, BuMel)), показало преимущества последней с точки зрения как токсичности, так и отдалённых результатов [36]. Ранее было установлено, что уменьшение межкурсовых интервалов с трёх до двух недель улучшает результаты лечения без существенного

повышения токсичности [37]. Поэтому сегодня общепринятым стандартом индукционной химиотерапии являются 9 альтернирующих курсов VDC и IE с сокращёнными межкурсовыми интервалами. После локального лечения (хирургия+лучевая терапия) проводится риск-адаптированная (с учётом объёма опухоли и стадии) адъювантная химиотерапия: при низком риске это 5 альтернирующих курсов VC и IE, а при высоком — один курс VAI с последующей консолидацией по схеме BuMel. Продолжительность комбинированного лечения саркомы Юинга достигает, таким образом, около 10–12 месяцев. Следует подчеркнуть, что столь интенсивная терапия сопряжена с высокой частотой побочных эффектов III–V степени (около 90% на этапе индукции и около 67% на этапе консолидации), однако адекватно проведённая сопроводительная терапия позволяет избежать летальности, связанной с химиотерапией. При строгом следовании данной программе пятилетняя безметастатическая и общая выживаемость ожидается на уровне 70 и 75% соответственно. При метастатической саркоме Юинга выживаемость существенно ниже и не превышает 40%. Этот протокол применим и для взрослых пациентов, но с поправкой на возрастные изменения и повышенную вероятность побочных эффектов.

Несмотря на различия в биологии и клинических проявлениях, саркомы без типичной транслокации *EWSR1-ETS*, в частности опухоли с перестройкой гена *BCOR*, *CIC*, а также редкими слияниями *EWSR1-NFATC2*, *FUS-NFATC2* и *EWSR1-PATZ1*, пока продолжают включаться в протоколы лечения типичной саркомы Юинга.

В случае прогрессирования после ранее проведённой программной терапии прогноз остаётся крайне неблагоприятным, поскольку пятилетняя выживаемость не превышает 15%. Режимы второй линии химиотерапии, которые используются у данного контингента пациентов, пока не стандартизированы. В качестве альтернативных применяются следующие схемы: циклофосфамид+топотекан (частота объективных ответов — около 30%), иринотекан+темозоломид+винкристин (частота объективных ответов — около 38%), а также таргетные препараты (см. соответствующий раздел).

Хондросаркома

Стандартным методом лечения хондросарком остаётся радикальная операция. Необходимость в системном лечении возникает при агрессивных вариантах локализованной хондросаркомы (мезенхимальные, дедифференцированные), которые склоны к ранней гематогенной диссеминации, а также при генерализованных формах заболевания, когда неоадъювантная/адъювантная химиотерапия сочетается с локальными методами воздействия.

При конвенциональной хондросаркоме стандарты химиотерапии отсутствуют, однако чаще используются схемы на основе антрациклинов (доксорибицин) в комбинации с производными платины, ифосфамидом, этопозидом.

Данная саркома считается резистентной к цитостатикам по нескольким причинам: 1) низкая пролиферативная активность клеток; 2) высокая экспрессия продукта гена *MDR* — белка P-gp; 3) обилие хрящевого внеклеточного матрикса, затрудняющего доступ препаратов к опухолевым клеткам; 4) экспрессия антиапоптотических белков (Bcl-2); 5) индукция в условиях тканевой гипоксии экспрессии фактора HIF-1α.

Мезенхимальные хондросаркомы, как правило, лечат согласно протоколам саркомы Юинга, а дедифференцированные — по протоколам для остеосарком. Прогноз при неконвенциональных хондросаркомах остаётся неблагоприятным, особенно без химиотерапии. В качестве резервных вариантов лечения могут использоваться таргетные препараты (см. соответствующий раздел).

Гигантоклеточная опухоль

При типичной ГКО кости химиотерапия не показана. Лекарственная терапия цитостатиками применяется при первично малигнизированной форме опухоли или её вторичном озлокачествлении после лучевой терапии или лечения деносумабом [38, 39]. Основные противоопухолевые препараты и схемы совпадают с режимами лечения остеосаркомы. Пятилетняя выживаемость при комбинированном лечении первично злокачественной ГКО составляет около 60% [40]. При вторичной малигнизации выживаемость достигает 70% при комбинированном лечении, а без химиотерапии составляет лишь 40% [40].

Подводя итог этому разделу, отметим, что сегодня с помощью современных режимов полихимиотерапии в сочетании с хирургией и лучевой терапией удаётся достичь длительной ремиссии примерно у 70% пациентов с локализованной и около 30% с метастатической формой сарком кости высокой степени злокачественности (рис. 1).

В то же время внушительная доля больных с рефрактерными, рецидивными или метастатическими саркомами (~40%) продолжают оставаться в группе крайне высокого риска с прогнозом пятилетней выживаемости ниже 20%. Эти пациенты нуждаются в новых терапевтических подходах, среди которых — таргетная и/или иммунотерапия в монорежиме или в комбинации с локальными методами (хирургия, лучевая терапия, абляция, фотодинамическая терапия). О дополнительных возможностях лекарственного лечения сарком кости будет рассказано ниже.

Патогенетическая терапия опухолей кости

Таргетная терапия в онкологии начиналась с блокады отдельных РТК, что обосновывалось наличием драйверных мутаций и соответствующих им онкогенных программ. Первое поколение препаратов этого класса было направлено на ограниченное количество сигнальных путей (табл. 1).

По мере расширения знаний о биологии опухолей, накопления данных о сложных молекулярных механизмах онкогенеза, а также в условиях низкой клинической

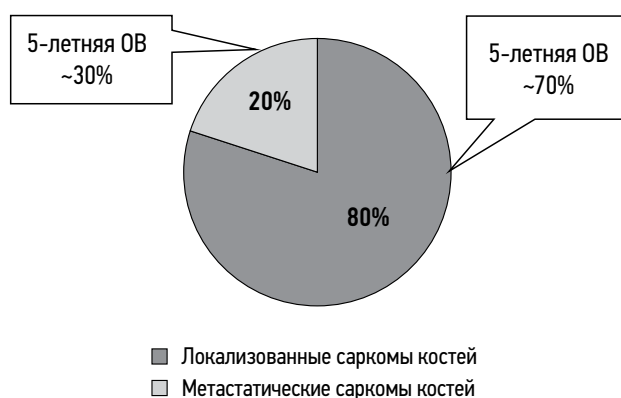


Рис. 1. Отдалённые результаты современных программ комбинированного лечения сарком кости высокой степени злокачественности. ОВ — общая выживаемость.

Fig. 1. Current survival rates in high-grade bone sarcomas. ОВ — overall survival.

эффективности пришло понимание необходимости комплексных подходов к таргетной терапии. Было разработано новое поколение лекарственных средств, позволяющих одновременно блокировать несколько РТК и внутриклеточных сигнальных путей (мультитаргетные препараты). В табл. 2 показаны основные представители данной группы, которые используются сегодня в лечении сарком кости.

Как указывалось выше, показаниями к таргетной терапии являются рецидивные, неоперабельные или метастатические опухоли у пациентов, ранее получавших хирургическое лечение или программную терапию. В качестве первой линии в монорежиме или в комбинации с химиотерапией данные препараты в качестве стандартного лечения не используются.

Для оценки эффективности таргетной терапии применяются критерии RECIST 1.1, при этом клинической пользой считаются любой ответ, кроме прогрессирования (частичный ответ (ЧО)+стабилизация заболевания (СЗ)),

Таблица 1. Первое поколение таргетных препаратов в лечении сарком кости

Table 1. Activity of first generation tyrosin kinase inhibitors

Препарат	Блокируемый фактор
Figitumumab	IGF-1R
Trastuzumab	HER2/neu
Bevacizumab	VEGF-A
Apatinib	VEGFR2
Everolimus	mTOR
Dasatinib	PDGFR, c-KIT, Src, EPHA2,
Imatinib	PDGFR, c-KIT
Nilotinib	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR, EGFR, M-CSF

Таблица 2. Спектр активности мультитаргетных препаратов [41, 42]

Table 2. Activity of multitargeted tirosin kinase inhibitors [41, 42]

Препарат	VEGFR			PDGFR		FGFR				c-KIT	RET	RAF	FLT-3	LTK	TIE-2	c-MET	AXL	M-CSF	Lck	sEH
	1	2	3	α	β	1	2	3	4											
Sunitinib	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+		+					+		
Pazopanib	+	+	+	+	+	+	–	+	–	+	–	–	–	+	–	–	–	+	+	
Sorafenib	+		+	–	+	–	–	–	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	+
Anlotinib		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	
Lenvatinib	+	+	+	+	–	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	
Regorafenib	+	+	+	+	–	+	–	–	+	+	+	+	–	–	+	–	–	–	–	+
Cabozantinib			+	–	–	–	–	–	–	+	+	–	+	–	–	+	+	–	–	

модифицированные критерии EORTC (с учётом опухолевого метаболизма по позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)), модифицированные критерии mChoi, медиана до прогрессирования и медиана выживаемости.

Актуальная проблема таргетной терапии — это её токсичность, особенно в сочетании с другими методами лечения. В большинстве случаев она является контролируемой и управляемой за счёт коррекции дозировки. По структуре наиболее частыми серьёзными побочными эффектами являются утомляемость (11–23%), артериальная гипертензия (7–23%), ладонно-подошвенная эритродизестезия (8–20%), диарея (35–58%), тошнота (27–54%) и потеря веса (22–48%) [41]. Данные побочные явления нередко требуют снижения дозы, прерывания или даже отмены лечения. В контексте степени выраженности следует отметить высокую частоту побочных эффектов III и IV (до 74%), а также V степени.

Одним из видов токсичности является спонтанный пневмоторакс, который возникает на фоне таргетной терапии в связи с некрозом субплевральных метастатических узлов. Такие явления наблюдаются, в частности, при лечении пазопанибом и левватинибом [43]. В этой ситуации важно не прерывать лечение, а как можно раньше дренировать плевральную полость и продолжить терапию, поскольку у всех пациентов, которым препарат отменили, как правило, наступало прогрессирование [44].

Важная для клиники особенность таргетной терапии — это возможность её комбинации с химиотерапией, иммунотерапией, лучевой и радионуклидной терапией. Тщательное планирование комбинированных схем лечения сарком кости предполагает учёт профиля побочных эффектов (с исключением перекрёстной токсичности), потенциального взаимодействия лекарств, графика введения, а при возможности — проведение фармакокинетического мониторинга [45].

Поскольку комбинированное лечение в целом более токсично, особое внимание необходимо уделять специфическим профилям токсичности препаратов. Например, регорафениб ассоциируется с повышенным риском гепатотоксичности, которая также является основным побочным эффектом метотрексата. Кроме того, антиангиогенные

соединения повышают риск развития кардиотоксичности, которая одновременно является побочным эффектом доксорубицина. Важно найти рациональные комбинации, которые не только приведут к улучшению терапевтического эффекта, но и будут хорошо переносимыми.

В подавляющем большинстве проведённых исследований таргетные препараты назначаются после неэффективности предыдущих линий химиотерапии. Поэтому неудивительно, что такие пациенты испытывают проблемы с переносимостью, даже с препаратами, которые, как правило, считаются менее токсичными, чем химиотерапия. Терапия мультитаргетными препаратами на более ранних стадиях заболевания может переноситься лучше, чем после многочисленных линий химиотерапии.

Следует признать, что сегодня таргетная терапия сарком кости практически не бывает ни персонифицированной, ни маркер-адаптированной, а основывается на данных экспериментальных и клинических исследований, а также рекомендованных стандартов.

Попытки таргетирования одного сигнального пути, несмотря на объективные ответы, показали неспособность отсрочить прогрессирование и существенно улучшить выживаемость при остеосаркоме, саркоме Юинга и хондросаркомах [6, 46–48]. Поэтому в настоящее время изучается преимущественно класс мультитаргетных препаратов с широким спектром ингибирования ТК. В то же время остаётся актуальной концепция сочетания монотаргетных препаратов с мультитаргетными, которая позволяет одновременно блокировать прохождение сигналов на разных уровнях и по разным каскадам, что в итоге может снизить дозы и токсичность лечения [48]. Далее остановимся на терапии наиболее часто встречаемых сарком кости.

Остеосаркома

Проведённые клинические исследования показали, что мультитаргетные препараты (пазопаниб, сорафениб, регорафениб, левватиниб) в режиме монотерапии обладают примерно одинаковым профилем активности. Это выражается в том, что опухоли редко регрессируют, чаще наступает стабилизация, соответственно, клиническая

польза составляет 50–80%, медиана выживаемости до прогрессирования варьирует в пределах 3–6 месяцев, а общей выживаемости — до одного года (табл. 3).

В сочетании с химиотерапией или другими таргетными препаратами удаётся повысить клиническую пользу, но в большей степени — за счёт увеличения процента стабилизаций [55, 59], а также некоторого увеличения интервала без прогрессирования [70]. В исследовании из США, которое включало пациентов с генерализованными процессами, комбинация пазопаниба с ингибиторами HDAC, mTOR, Her2 и MEK не привела к существенному улучшению выживаемости, при этом медиана до прогрессирования составила 2,5 месяца [71]. Более обнадеживающие результаты в монорежиме показал кабозантиниб, мишенями которого, помимо ангиогенеза, являются ключевые

молекулы онкогенеза остеосарком — RET, MET и AXL. Это отразилось на относительно высокой частоте частичных ответов (17%) и клинической пользе у 80% пациентов [66]. Эффективность данного перспективного и относительно малотоксичного препарата будет изучена в 7 планируемых протоколах [41].

Таргетирование при остеосаркоме таких мишеней, как SRC, ABL1, AURKA, в клинических протоколах оказалось безуспешным [72].

Таким образом, накопленный клинический опыт показал, что на сегодняшний день ключевой мишенью считается конститутивная активация PTK VEGFR, RET, MET, IGF-1R, и AXL, что диктует необходимость продолжения изучения данного направления в таргетной терапии остеосарком [6, 41, 42, 69].

Таблица 3. Клиническая эффективность таргетной терапии генерализованных остеосарком

Table 3. Clinical efficacy of targeted therapy of advanced osteosarcomas

Препарат	n	Объективные ответы	Клиническая польза, %	Медиана до прогрессирования	Ссылка
Pazopanib	6	2 СЗ+4 ПЗ	33	—	Seto et al., 2019 [49]
Pazopanib	3	1 ЧО+2 СЗ	100	6, 3 и >4 мес	Safwat et al., 2014 [50]
Pazopanib	15	1 ЧО+8 СЗ+6 ПЗ	60	6 мес	Longhi et al., 2019 [51]
Pazopanib	8	4 ЧО	50	5,45	Aggerholm-Pedersen et al., 2020 [52]
Pazopanib	2	1 СЗ+1 ЖПБ	50	5,45	Elete et al., 2020 [53]
Pazopanib	7	4 СЗ+3 ПЗ	57	—	Frankel et al., 2022 [54]
Pazopanib + Topotecan	28	1 ЧО+21 СЗ+6 ПЗ	79	4,5	Schulte et al., 2021 [55]
Sorafenib (SORA)	35	3 ЧО+14 СЗ+18 ПЗ	49	4	Grignani et al., 2012 [56]
Sorafenib	3	2 ЧО+1 СЗ	100	4	Raciborska et al., 2018 [57]
SORA+х/т	5	4 ЧО+1 СЗ	100	4	Raciborska et al., 2018 [57]
Sorafenib	1	1 ЧО	100	СЗ — 51 мес	Armstrong et al., 2019 [58]
SORA+everolimus	38	2 ЧО+22 СЗ+14 ПЗ	63	5	Grignani et al., 2015 [59]
SORA+everolimus	14	Чаще СЗ	Чаще СЗ	4,4	Fedenko et al., 2016 [60]
SORA+bevacizumab+х/т	3	2 СЗ+1 ПЗ	66	—	Federico et al., 2020 [61]
Regorafenib	26	2 ЧО+15 СЗ+9 ПЗ	65	4,1	Duffaud et al., 2019 [62]
Regorafenib	22	3 ЧО+8 СЗ+11 ПЗ	50	3,6	Davis et al., 2019 [63]
Regorafenib	1	1 ЧО на 3 мес.	—	—	Gliksberg et al., 2020 [64]
Cabozantinib	2	2 ПЗ	0	4,1	Chuk et al., 2018 [65]
Cabozantinib	41	4 ЧО+26 СЗ+8 ПЗ	80	6,7	Italiano et al., 2020 [66]
Anlotinib	29	2 ЧО+20 СЗ+9 ПЗ	76	4,8	Tang et al., 2022 [67]
Anlotinib	5	—	—	2,9	Yao et al., 2021 [68]
Anlotinib	13	1 ЧО+3 СЗ+10 ПЗ	31	2,7	Tian et al., 2020 [69]
Lenvatinib	30	2 ЧО+13 СЗ+9 ПЗ	50	3	Gaspar et al., 2021 [43]
Lenvatinib+х/т IE	30	1 ПО+4 ЧО+10 СЗ+15 ПЗ	50	8,7	Gaspar et al., 2021 [70]

Примечание. Х/т — химиотерапия, n — количество больных, ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания, ПЗ — прогрессирование заболевания, ЖПБ — жив с признаками болезни.

Note. Х/т — chemotherapy, n — number of patients, ПО — complete response, ЧО — partial response, СЗ — disease stabilization, ПЗ — disease progression, ЖПБ — alive with signs of disease.

Саркома Юинга

В связи с биологическими особенностями функционирования транскрипционного фактора EWS/FLI, обладающего признаками драйверности, попытки его таргетирования в клинических условиях пока не продемонстрировали убедительной эффективности [73]. Лечение митрамицином, который подавлял активность белка EWS/FLI *in vitro*, оказалось сопряжённым с высокой токсичностью и низкой клинической эффективностью [74]. В недавнем исследовании, включавшем пациентов с рецидивной саркомой Юинга, показано, что монотерапия лурбинектедином, селективным ингибитором транскрипции EWS/FLI, привела к 14,3% ЧО, 25% СЗ, которые оказались непродолжительными (медиана 4,2 месяца, а до прогрессирования — лишь 2,7 месяца) [75]. Другие стратегии подавления синтеза и функций химерного белка EWS/FLI также не смогли продемонстрировать убедительной клинической эффективности [76], поэтому сегодня больше внимания уделяется воздействию на другие мишени в онкогенной программе саркомы Юинга.

Эффективность таргетирования IGF-1R (Cixutumumab, фигитумумаб, R1507 и др.) оказалась невысокой, даже в комбинации с ингибитором mTOR эверолимусом [6, 77]. Фармакологическая блокада, нацеленная на отдельные PTK (PDGFR- α -KIT, EGFR, VEGFR), демонстрировала эффект только в эксперименте, в то время как в клинических исследованиях активность оказалась минимальной [76]. В связи с этим стало понятно, что дальнейший прогресс может быть достигнут за счёт мультитаргетных подходов (табл. 4).

Пазопаниб применялся у ограниченного количества пациентов с частичным эффектом и стабилизацией, но с короткими сроками наблюдения [49, 52, 78, 79].

Сорафениб изучался в рамках небольших групп и преимущественно в комбинации с химиотерапией и бевацизумабом, при этом чаще достигалась стабилизация [61].

Регорафениб показал умеренную активность при генерализованной саркоме Юинга. Несмотря на большой процент стабилизаций (60%) и ЧО (10%) в группе из 30 пациентов, медиана до прогрессирования составила 3,7 месяца, а медиана выживаемости — 13,3 месяца [80]. В целом аналогичные результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании REGOBONE, где также отмечен более высокий процент ответов и стабилизаций, чем в группе плацебо, однако медиана до прогрессирования составила лишь 2,9 месяца, а медиана выживаемости — 8,7 месяца (в группе плацебо — 7,6 месяца) [81]. Препарат изучается в текущих клинических протоколах.

Анлотиниб в монорежиме изучался в небольшой группе из троих пациентов, у двоих из которых отмечен ЧО, а у одного — СЗ, при этом срок до прогрессирования составил 8,1, 8,4 и 11,1 месяца [67]. У пациентов с рефрактерной/рецидивной саркомой Юинга препарат чаще комбинировали с химиотерапией (винкристин+иринотекан) [82]. В данном исследовании показана умеренная токсичность и обнадеживающая клиническая активность, поскольку частота объективных ответов составила 71%, а медиана выживаемости без прогрессирования — около 10 месяцев. Пока не представляется возможным судить об индивидуальном вкладе анлотиниба в окончательный результат, однако данная комбинация требует дальнейшего изучения.

Наиболее перспективным представляется мультитаргетный препарат кабозантиниб. Первый опыт оказался неудачным, поскольку в небольшой группе пациентов с саркомой Юинга в режиме монотерапии он не показал высокой активности: один случай СЗ и три прогрессирования [65]. В то же время в большом исследовании второй фазы отмечена существенно более высокая эффективность: 10 (27%) ЧО, 19 (51%) СЗ и только 8 прогрессирований (22%) [66]. Однако, несмотря на внушительную клиническую пользу (78%), медиана до прогрессирования

Таблица 4. Клиническая эффективность таргетной терапии генерализованных сарком Юинга

Table 4. Clinical efficacy of targeted therapy of advanced Ewing's sarcomas

Препарат	n	Объективные ответы	Клиническая польза, %	Медиана до прогрессирования	Ссылка
Pazopanib	3	2 СЗ+1 ПЗ	67	—	Seto et al., 2019 [49]
Pazopanib	3	1 ЧО+СЗ?+ПЗ?	?	5,45	Aggerholm-Pedersen et al., 2020 [52]
Pazopanib	1	ЧО	—	12	Tamura et al., 2019 [78]
Pazopanib	1	ЧО	—	4	Alcindor et al., 2015 [79]
Regorafenib	30	3 ЧО+18 СЗ+9 ПЗ	70	3,7	Attia et al., 2023 [80]
Regorafenib	23	5 ЧО+18 СЗ+ПЗ	—	2,9	Duffaud et al., 2020 [81]
Cabozantunib	37	10 ЧО+19 СЗ+8 ПЗ	78	4,4	Italiano et al., 2020 [66]

Примечание (здесь и в табл. 5). N — количество больных, ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания, ПЗ — прогрессирование заболевания.

Note (here and in Table 5). N — number of patients, ЧО — partial response, СЗ — disease stabilization, ПЗ — disease progression.

оказалась невысокой — 4,4 месяца, что указывает на непродолжительность эффекта, вероятно, в силу активации механизмов устойчивости. Тем не менее кабозантиниб в настоящее время рекомендован в качестве резервной опции при рефрактерных саркомах Юинга и продолжает изучаться в четырёх зарегистрированных клинических протоколах в монорежиме, а также в комбинациях с химио- или иммунотерапией.

Хондросаркома

Одним из направлений патогенетической терапии ХС является блокада белка 2-HG — продукта мутировавшего гена *IDH1*. В недавнем исследовании первой фазы показано, что использование блокатора 2-HG ивосидениба (Ivosidenib/AG-120) при хорошей переносимости позволяет стабилизировать процесс в 65% случаев преимущественно конвенциональных ХС с мутацией в гене *IDH1*, а медиана до прогрессирования составила 5,6 месяца [47]. Важно отметить, что при дедифференцированной ХС эффективность препарата в данном исследовании была ниже. Клиническая роль ивосидениба продолжает изучаться в исследованиях второй фазы.

Комбинация ингибитора mTOR сиролимуса с циклофосфамидом показала удовлетворительные результаты в виде клинической пользы 70% (10% ЧО+60% СЗ) [83]. Медиана до прогрессирования в этом исследовании составила 13,4 (2,8–30,3) месяца, а медиана выживаемости — 15,5 (3–35) месяца. Новых исследований с ингибиторами mTOR при ХС в настоящее время не проводится.

Другим направлением является таргетирование нескольких РТК (табл. 5).

Нилотиниб в комбинации с доксорубицином применили у 7 пациентов с метастатической ХС, при этом, несмотря на временную стабилизацию в 71% случаев и медиану до прогрессирования 14 месяцев, 5 пациентов умерли, а двое были из наблюдения [84].

В исследовании R.L. Jones с соавт. в группе из 8 пациентов с ХС у 7 была достигнута стабилизация более 6 месяцев на фоне применения пазопаниба [87]. Медиана до прогрессирования составила 22,6 месяца.

В другом клиническом наблюдении показано, что пазопаниб при метастатической ХС после прогрессирования

на фоне химиотерапии привёл к частичному эффекту, который сохранился на фоне лечения около 6 месяцев [88].

В самом большом на сегодняшний день исследовании показано, что пазопаниб у 42 пациентов с классической ХС на четвёртом месяце лечения привёл к одному случаю частичного эффекта и 30 СЗ, а у 11 больных было прогрессирование. Медиана до прогрессирования составила 7,9 месяца [85]. В настоящее время пазопаниб включён в стандарты лечения метастатической ХС.

Эффективность регорафениба изучалась в плацебо-контролируемом исследовании, показавшем, что он позволяет стабилизировать заболевание у 57% пациентов, увеличивает продолжительность интервала до прогрессирования в сравнении с плацебо и при этом не улучшает значимо общую выживаемость [86]. Препарат изучается в двух текущих протоколах.

Другой мультитаргетный препарат, анлотиниб, применили у 9 пациентов с ХС [67]. Максимальный клинический эффект состоял в СЗ у 78% пациентов, медиана выживаемости до прогрессирования составила 2,8 месяца, а общей выживаемости — до одного года.

Таким образом, таргетная терапия, включая препараты последнего поколения, пока демонстрирует скромные клинические эффекты, преимущественно в виде временных стабилизаций, не улучшая кардинально неблагоприятный прогноз у пациентов с метастатическими ХС. Использование в качестве альтернативных мишеней тирозинкиназы c-Src и каскада Hedgehog также оказалось неудачным в клинических условиях [89–91]. В настоящее время продолжается поиск новых уязвимостей в онкогенной программе ХС, в числе которых HDAC, рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR γ), CDK4, белок NEDD8 и транскрипционный фактор STAT3 [92].

Хордома

С учётом молекулярного профиля хордом наиболее часто используемыми таргетными препаратами первой линии являются ингибиторы PDGFR и c-KIT. Метаанализ литературных данных показал, что, согласно критериям RECIST 1.1, частота ЧО при лечении иматинибом составляет 2,2%, СЗ достигается в 73,5% случаев, а прогрессирование

Таблица 5. Клиническая эффективность таргетной терапии генерализованных хондросарком

Table 5. Clinical efficacy of targeted therapy of advanced chondrosarcomas

Препарат	n	Объективные ответы	Клиническая польза	Медиана до прогрессирования	Ссылка
Ivosidenib	17	11 СЗ+6 ПЗ	65	5,6	Tap et al., 2020 [47]
Nilotinib+DOX	7	5 СЗ+2 ПЗ	71	14	Aleman et al., 2018 [84]
Pazopanib	42	1 ЧО+30 СЗ+11 ПЗ	74	7,9	Chow et al., 2020 [85]
Regorafenib vs Placebo	23 16	2 ЧО+11 СЗ+10 ПЗ 0 ЧО+5 СЗ+11 ПЗ	57 31	5 2	Duffaud et al., 2021 [86]
Anlotinib	9	2 ЧО+15 СЗ+9 ПЗ	65	2,8	Tang et al., 2022 [67]

наступает у 24,3% пациентов [93]. При оценке эффекта с помощью ПЭТ-КТ с ФДГ частота частичных эффектов повышается до 38,8%. Медиана до прогрессирования варьирует в пределах 9–10 месяцев [94, 95].

Другим препаратом первой линии считается дазатиниб, который показал в исследовании второй фазы клиническую активность в виде 19% объективных ответов, медианы до прогрессирования 6,3 месяца и пятилетней выживаемости 18% [89].

Из мультитаргетных препаратов в качестве средства первой линии терапии используется сунитиниб. В исследовании второй фазы у 44% пациентов была достигнута СЗ, а медиана до прогрессирования составила 12 месяцев [96].

В случае отсутствия ответа на монотерапию препаратами первой линии возможны три подхода:

- добавление к иматинибу цитостатиков (цисплатин, циклофосфамид в метронном режиме) или mTOR-ингибиторов (сиролимус, эверолимус);
- переход на ингибиторы EGFR в монорежиме (цетуксимаб, эрлотиниб, а при доказанной экспрессии опухоли EGFR — лапатиниб) или в комбинации с другими таргетными препаратами (бевацизумаб, gefитиниб, линситиниб);
- применение мультитаргетных препаратов (сорафениб, пазопаниб).

В настоящее время изучается активность биспецифического ингибитора EGFR и HER2/неи афатиниба, мультитаргетного препарата нилотиниб, ингибитора CDK4 и CDK6 палбоциклиба, ингибитора фермента EZH2 таземостата, а также ингибиторов белка BRD9.

Гигантоклеточная опухоль

Показаниями к патогенетической, антирезорбтивной терапии ГКО являются неоперабельные случаи, а также местнораспространённые первичные (стадия III по классификации Кампаначи) и рецидивные опухоли [39]. В настоящее время основным препаратом, который позволяет разорвать порочный круг и повлиять на остеоклазию и костеобразование в ГКО, является деносумаб. Эффектом лечения является элиминация гигантских многоядерных клеток с последующим продвижением стромальных клеток (мутировавших и нормальных) в направлении более дифференцированных костеобразующих клеток [21]. В опухоли прекращается остеоклазия и начинаются процессы остеогенеза с формированием и минерализацией костных структур, которые хорошо видны рентгенологически [97].

В случае неоперабельного процесса рассматривается в первую очередь продолжительное введение деносумаба, поскольку после его отмены, несмотря на выраженный клинико-рентгенологический эффект в виде купирования болевого синдрома и оссификации патологического очага, часто наступает реактивация процесса [98]. В связи с этим при необходимости длительного применения деносумаба

для избегания кумулятивной токсичности рассматривается вариант с увеличением интервалов между введениями [99], а также лечение под контролем маркеров резорбции и современных методов визуализации с возобновлением терапии при появлении признаков реактивации процесса [100]. Повторная блокада оси RANKL-RANK при возобновлении остеоклазии оказывается успешной в большинстве случаев [100].

При опухолях III стадии, когда хирургия сопряжена с риском осложнений и функциональных потерь, цель предоперационного лечения деносумабом — перевести опухоль в резектабельную форму и выполнить менее травмирующую, функционально-сберегающую операцию [101].

В качестве перспективных подходов к патогенетической терапии ГКО изучаются различные варианты таргетирования популяции мутировавших клеток, которые всегда остаются после лечения деносумабом [102].

Современная таргетная терапия сарком кости, преимущественно ингибиторами тирозинкиназ (рецепторных и нерецепторных), характеризуется относительно скромными успехами. Несмотря на достижение объективных ответов или стабилизации у ранее леченных пациентов, выживаемость до прогрессирования и общая выживаемость, к сожалению, остаются непродолжительными. Более чем двадцатилетний клинический опыт таргетной терапии сарком кости позволяет обозначить ряд ключевых проблем, которые предстоит решить в будущем:

- несмотря на существенные и разнообразные геномные нарушения, в саркомах отсутствуют драйверные мутации, которые можно было бы подвергнуть таргетированию; в этих опухолях пока не установлены специфические устоявшиеся геномно-транскриптомные сигнатуры;
- ингибирование отдельных сигнальных путей оказалось неэффективным в силу существования множества пересекающихся или перекрывающих друг друга каскадов, что диктует мультитаргетные подходы;
- к большинству таргетных препаратов имеется либо первичная, либо (чаще) приобретённая резистентность за счёт многочисленных обходных/компенсаторных внутриклеточных каскадов;
- конститутивная внутриопухолевая гетерогенность: структурная, транскрипционная и метаболическая (ацидоз/гипоксия), а также клональная селекция на фоне терапии, детерминирующая вариабельную чувствительность к лечению;
- основной недостаток всех омических технологий — невозможность полноценного анализа опухоли и предсказания ответа на основании небольшого количества диагностического материала;
- отсутствие корреляции между молекулярным профилем (по данным иммуногистохимического исследования, геномного или транскриптомного секве-

нирования) и ответом на маркер-ориентированное лечение, отсутствие информативных предиктивных факторов при анализе чувствительности опухоли к терапии *in vitro* или *in vivo* (ксенотрансплантаты от пациента, органоиды);

- сложное и до конца не понятное взаимодействие опухолевых клеток с иммунными и другими мезенхимальными клетками микроокружения, а также с элементами внеклеточного матрикса;
- присутствие в опухоли стволовых раковых клеток, устойчивых к цитостатической, таргетной и лучевой терапии;
- сложности неинвазивного мониторинга и раннего выявления устойчивости к терапии;
- как правило, таргетную терапию используют у ранее леченных пациентов с рефрактерными или генерализованным процессами, то есть с большой опухолевой нагрузкой, стратегии более раннего применения данной группы препаратов находятся на ранней стадии разработки;
- токсичность, особенно в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, которая требует коррекции схемы лечения, а порой — его отмены.

В контексте вышесказанного перспективы повышения эффективности таргетной терапии сарком кости высокой степени злокачественности связаны со следующими основными направлениями:

- продолжение изучения молекулярных механизмов онкогенеза и лекарственной резистентности с использованием современных омиксных технологий;
- поиск новых таргетных препаратов, а также разработка персонифицированных комбинаций на основании молекулярно-генетического профиля;
- изучение роли и места таргетной терапии в комбинации с предоперационной химиотерапией при резектабельных, локализованных сарcomaх, то есть более раннее применение в программах комбинированного лечения;
- введение таргетной терапии в комплексные программы противоопухолевого лечения генерализованных и олигометастатических процессов, включающие также химиотерапию, иммунотерапию и локальные методы воздействия (метастазэктомии, аблативные режимы лучевой терапии и др.);
- разработка методологии мониторинга болезни с целью выявления ранних признаков прогрессирования, когда эффективность таргетной терапии может возрасти в условиях минимальной опухолевой нагрузки, при несформировавшихся механизмах резистентности.

При ГКО перспективы связаны с поиском новых подходов к таргетированию самих опухолевых клеток, которые остаются устойчивыми к современной антирезорбтивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основным методом локального и системного воздействия при сарcomaх кости высокой степени злокачественности на протяжении последних пяти десятилетий продолжает оставаться химиотерапия. Стандартные схемы химиотерапии в рамках программ комбинированного лечения позволяют достичь длительной ремиссии у 60–70% пациентов. Около 30–40% больных с локализованной формой, около 70% с метастатическими сарcomaми и более 80% с рецидивами заболевания резистентны к современным программам лекарственной терапии. Этот контингент больных нуждается в новых стратегиях и терапевтических подходах.

Что касается локализованных форм сарком, требующих системной терапии, то перспективным направлением представляется ранняя неинвазивная оценка эффекта уже на этапе предоперационной терапии, а также разработка алгоритмов выбора тактики лечения с учётом чувствительности опухоли.

Относительно скромные успехи таргетной терапии генерализованных сарком связаны со сложной биологией и недостаточным пониманием всего разнообразия механизмов онкогенеза сарком кости. Тем не менее резервные линии химиотерапии и патогенетическая терапия позволяют достичь временной стабилизации процесса в большом проценте наблюдений. Это открывает потенциальное окно для консолидации достигнутого эффекта за счёт включения в программу лечения локальных методов воздействия, что может способствовать циторедукции, дополнительному купированию клинических симптомов и продлению времени до прогрессирования. В этом контексте улучшения отдалённых результатов у данного контингента больных в ближайшей перспективе можно ожидать за счёт оптимизации комбинированных подходов, сочетающих системное и локальное лечение метастатической болезни. Обязательным условием также является совершенствование алгоритмов раннего выявления рецидива заболевания, когда опухолевая нагрузка невелика и механизмы резистентности к системной терапии ещё не успели развиться.

Сегодня терапия сарком ближе к стандартизованным подходам, однако нет сомнений, что будущие стратегии связаны с персонализацией терапии на основании комплексного и всестороннего изучения биологического профиля опухоли. Индивидуальное планирование лечения будет основываться на современных методиках визуализации, включая молекулярную, в сочетании с оценкой опухоли с помощью омиксных технологий (геномика, эпигеномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, радиомика и др.), а также изучении лекарственной чувствительности *ex vivo* (клеточные линии, ксенотрансплантаты от пациента, органоиды и др.). Целью этого является идентификация критических для опухоли мишеней и подбор соответствующей терапии. Безусловно,

для обработки и систематизации огромного объёма биологической информации будут применяться современные методики компьютерного анализа с использованием искусственного интеллекта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manning G., Plowman G.D., Hunter T., Sudarsanam S. Evolution of protein kinase signaling from yeast to man // *Trends Biochem Sci.* 2002. Vol. 27, № 10. P. 514–20. doi: 10.1016/s0968-0004(02)02179-5
2. Meltzer P.S., Helman L.J. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 385, № 22. P. 2066–2076. doi: 10.1056/NEJMr2103423
3. Chen X., Bahrami A., Pappo A., et al.; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma // *Cell Rep.* 2014. Vol. 7, № 1. P. 104–12. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.003
4. Kovac M., Blattmann C., Ribi S., et al. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 8940. doi: 10.1038/ncomms9940
5. Suehara Y., Alex D., Bowman A., et al. Clinical Genomic Sequencing of Pediatric and Adult Osteosarcoma Reveals Distinct Molecular Subsets with Potentially Targetable Alterations // *Clin Cancer Res.* 2019. Vol. 25, № 21. P. 6346–6356. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4032
6. Fordham A.M., Ekert P.G., Fleuren E.D.G. Precision medicine and phosphoproteomics for the identification of novel targeted therapeutic avenues in sarcomas // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021. Vol. 1876, № 2. P. 188613. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188613
7. Mishra M.N., Sharma R., Chandavarkar V., Premalatha B.P. Pathogenesis of Ewing sarcoma: Existing and emerging trends // *Advances in Cancer Biology — Metastasis.* 2021. Vol. 2, № 6. P. 100008. doi: 10.1016/j.adcanc.2021.100008
8. Bovée J.V., Bloem J.L., Flangan A.M., Nielsen G.P., Yoshida A. Central chondrosarcoma, grades 2 and 3. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO classification Soft Tissue and Bone Tumours.* 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020.
9. Bovée J.V., Cleton-Jansen A.M., Taminiau A.H., Hogendoorn P.C. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6, № 8. P. 599–607. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70282-5
10. Lin C.Y., Tzeng H.E., Li T.M., et al. WISP-3 inhibition of miR-452 promotes VEGF-A expression in chondrosarcoma cells and induces endothelial progenitor cells angiogenesis // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, № 24. P. 39571–39581. doi: 10.18632/oncotarget.17142

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. Author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The author declare that he has no competing interests.

11. Samuel A.M., Costa J., Lindskog D.M. Genetic alterations in chondrosarcomas — keys to targeted therapies? // *Cell Oncol.* 2014. Vol. 37, № 2. P. 95–105. doi: 10.1007/s13402-014-0166-8
12. Vujovic S., Henderson S., Presneau N., et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas // *J Pathol.* 2006. Vol. 209, № 2. P. 157–65. doi: 10.1002/path.1969
13. Tirabosco R., Mangham D.C., Rosenberg A.E., et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue // *Am J Surg Pathol.* 2008. Vol. 32, № 4. P. 572–80. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815b693a
14. Presneau N., Shalaby A., Ye H., et al. Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: a genetic and functional-based study // *J Pathol.* 2011. Vol. 223, № 3. P. 327–35. doi: 10.1002/path.2816
15. Tarpey P.S., Behjati S., Young M.D., et al. The driver landscape of sporadic chordoma // *Nat Commun.* 2017. Vol. 8, № 1. P. 890. doi: 10.1038/s41467-017-01026-0
16. Yang X.R., Ng D., Alcorta D.A., et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma // *Nat Genet.* 2009. Vol. 41, № 11. P. 1176–8. doi: 10.1038/ng.454
17. Pillay N., Plagnol V., Tarpey P.S., et al. A common single-nucleotide variant in T is strongly associated with chordoma // *Nat Genet.* 2012. Vol. 44, № 11. P. 1185–7. doi: 10.1038/ng.2419
18. Nelson A.C., Pillay N., Henderson S., et al. An integrated functional genomics approach identifies the regulatory network directed by brachyury (T) in chordoma // *J Pathol.* 2012. Vol. 228, № 3. P. 274–85. doi: 10.1002/path.4082
19. Shalaby A., Presneau N., Ye H., et al. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target // *J Pathol.* 2011. Vol. 223, № 3. P. 336–46. doi: 10.1002/path.2818
20. Scheipl S., Barnard M., Cottone L., et al. EGFR inhibitors identified as a potential treatment for chordoma in a focused compound screen // *J Pathol.* 2016. Vol. 239, № 3. P. 320–34. doi: 10.1002/path.4729
21. Flanagan A.M., Larousserie F., O'Donnell P.G., Yoshida A. Giant cell tumor of bone. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial*

Board: WHO classification Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020. P. 440–47.

22. Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Мачак Г.Н., и др. Лечение остеосаркомы конечностей на рубеже столетий. Полувековой опыт исследований // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. №9. С. 46–49.

23. Smeland S., Bielack S.S., Whelan J., et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort // *Eur J Cancer*. 2019. Vol. 109. P. 36–50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027

24. Моисеенко В.М. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Москва, 2021. С. 259–271.

25. Мачак Г.Н. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения остеосаркомы: автореферат дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007. 47 с. EDN: NJAREL

26. Bacci G., Mercuri M., Longhi A., et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution // *Eur J Cancer*. 2005. Vol. 41, № 14. P. 2079–85. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.036

27. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. 2016. Vol. 17, № 10. P. 1396–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5

28. Ferrari S., Meazza C., Palmerini E., et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide. An Italian Sarcoma Group study (ISG/OS-Oss) // *Tumori*. 2014. Vol. 100, № 6. P. 612–9. doi: 10.1700/1778.19262

29. Palmerini E., Meazza C., Tamburini A., et al. Phase 2 study for nonmetastatic extremity high-grade osteosarcoma in pediatric and adolescent and young adult patients with a risk-adapted strategy based on ABCB1/P-glycoprotein expression: An Italian Sarcoma Group trial (ISG/OS-2) // *Cancer*. 2022. Vol. 128, № 10. P. 1958–1966. doi: 10.1002/cncr.34131

30. Bacci G., Briccoli A., Ferrari S., et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide // *Oncol Rep*. 2000. Vol. 7, № 2. P. 339–46. doi: 10.3892/or.7.2.339

31. Daw N.C., Billups C.A., Rodriguez-Galindo C., et al. Metastatic osteosarcoma // *Cancer*. 2006. Vol. 106, № 2. P. 403–12. doi: 10.1002/cncr.21626

32. Kager L., Zoubek A., Pötschger U., et al.; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols // *J Clin Oncol*. 2003. Vol. 21, № 10. P. 2011–8. doi: 10.1200/JCO.2003.08.132

33. Virbel G., Cox D.G., Olland A., et al. Outcome of lung oligometastatic patients treated with stereotactic body irradiation // *Front Oncol*. 2022. Vol. 12. P. 945189. doi: 10.3389/fonc.2022.945189

34. Daw N.C., Chou A.J., Jaffe N., et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review // *Br J Cancer*. 2015. Vol. 112, № 2. P. 278–82. doi: 10.1038/bjc.2014.585

35. Kempf-Bielack B., Bielack S.S., Jürgens H., et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected

patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) // *J Clin Oncol*. 2005. Vol. 23, № 3. P. 559–68. doi: 10.1200/JCO.2005.04.063

36. Brennan B., Kirton L., Marec-Bérard P., et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet*. 2022. Vol. 400, № 10362. P. 1513–1521. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1

37. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group // *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30, № 33. P. 4148–54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703

38. Chawla S., Blay J.Y., Rutkowski P., et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2019. Vol. 20, № 12. P. 1719–1729. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1

39. Tsukamoto S., Mavrogenis A.F., Kido A., Errani C. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 15. P. 3647. doi: 10.3390/cancers13153647

40. Morii R., Tsukamoto S., Righi A., et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Localized Malignant Giant Cell Tumor of Bone: A Systematic Review // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 21. P. 5410. doi: 10.3390/cancers13215410

41. Fleuren E.D.G., Vlenterie M., van der Graaf W.T.A. Recent advances on anti-angiogenic multi-receptor tyrosine kinase inhibitors in osteosarcoma and Ewing sarcoma // *Front Oncol*. 2023. Vol. 13. P. 1013359. doi: 10.3389/fonc.2023.1013359

42. Long Z., Huang M., Liu K., et al. Assessment of Efficiency and Safety of Apatinib in Advanced Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Oncol*. 2021. Vol. 11. P. 662318. doi: 10.3389/fonc.2021.662318

43. Gaspar N., Campbell-Hewson Q., Gallego Melcon S., et al. Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050)[☆] // *ESMO Open*. 2021. Vol. 6, № 5. P. 100250. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100250

44. Nakahara Y., Fukui T., Katono K., et al. Pneumothorax during Pazopanib Treatment in Patients with Soft-Tissue Sarcoma: Two Case Reports and a Review of the Literature // *Case Rep Oncol*. 2017. Vol. 10, № 1. P. 333–338. doi: 10.1159/000463380

45. Groenland S.L., van Eerden R.A.G., Westerdijk K., et al.; Dutch Pharmacology Oncology Group (DPOG). Therapeutic drug monitoring-based precision dosing of oral targeted therapies in oncology: a prospective multicenter study // *Ann Oncol*. 2022. Vol. 33, № 10. P. 1071–1082. doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.010

46. Liu J.Y., Zhu B.R., Wang Y.D., Sun X. The efficacy and safety of Apatinib mesylate in the treatment of metastatic osteosarcoma patients who progressed after standard therapy and the VEGFR2 gene polymorphism analysis // *Int J Clin Oncol*. 2020. Vol. 25, № 6. P. 1195–1205. doi: 10.1007/s10147-020-01644-7

47. Tap W.D., Villalobos V.M., Cote G.M., et al. Phase I Study of the Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib: Safety and Clinical Activity in Patients with Advanced Chondrosarcoma // *J Clin Oncol*. 2020. Vol. 38, № 15. P. 1693–1701. doi: 10.1200/JCO.19.02492

48. Tian Z., Niu X., Yao W. Receptor Tyrosine Kinases in Osteosarcoma Treatment: Which Is the Key Target? // *Front Oncol*. 2020. Vol. 10. P. 1642. doi: 10.3389/fonc.2020.01642

49. Seto T., Song M.N., Trieu M., et al. Real-World Experiences with Pazopanib in Patients with Advanced Soft Tissue and Bone Sarcoma

- in Northern California // *Med Sci (Basel)*. 2019. Vol. 7, № 3. P. 48. doi: 10.3390/medsci7030048
- 50.** Safwat A., Boysen A., Lücke A., Rossen P. Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients // *Acta Oncol*. 2014. Vol. 53, № 10. P. 1451–4. doi: 10.3109/0284186X.2014.948062
- 51.** Longhi A., Paioli A., Palmerini E., et al. Pazopanib in relapsed osteosarcoma patients: report on 15 cases // *Acta Oncol*. 2019. Vol. 58, № 1. P. 124–128. doi: 10.1080/0284186X.2018.1503714
- 52.** Aggerholm-Pedersen N., Rossen P., Rose H., Safwat A. Pazopanib in the Treatment of Bone Sarcomas: Clinical Experience // *Transl Oncol*. 2020. Vol. 13, № 2. P. 295–299. doi: 10.1016/j.tranon.2019.12.001
- 53.** Elele K.R., Albritton K.H., Akers L.J., Basha R., Ray A. Response to Pazopanib in Patients with Relapsed Osteosarcoma // *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020. Vol. 42, № 4. P. e254–e257. doi: 10.1097/MPH.0000000000001375
- 54.** Frankel P., Ruel C. Uche A., et al. Pazopanib in Patients with Osteosarcoma Metastatic to the Lung: Phase 2 Study Results and the Lessons for Tumor Measurement // *J Oncol*. 2022. Vol. 2022. P. 3691025. doi: 10.1155/2022/3691025
- 55.** Schulte B., Mohindra N., Milhem M., et al. Phase II study of pazopanib with oral topotecan in patients with metastatic and non-resectable soft tissue and bone sarcomas // *Br J Cancer*. 2021. Vol. 125, № 4. P. 528–533. doi: 10.1038/s41416-021-01448-0
- 56.** Grignani G., Palmerini E., Dileo P., et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study // *Ann Oncol*. 2012. Vol. 23, № 2. P. 508–16. doi: 10.1093/annonc/mdr151
- 57.** Raciborska A., Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors // *Med Oncol*. 2018. Vol. 35, № 10. P. 126. doi: 10.1007/s12032-018-1180-x
- 58.** Armstrong A.E., Walterhouse D.O., Leavey P.J., Reichert J., Walz A.L. Prolonged response to sorafenib in a patient with refractory metastatic osteosarcoma and a somatic PDGFRA D846V mutation // *Pediatr Blood Cancer*. 2019. Vol. 66, № 1. P. e27493. doi: 10.1002/pbc.27493
- 59.** Grignani G., Palmerini E., Ferraresi V., et al.; Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial // *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16, № 1. P. 98–107. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2
- 60.** Fedenko A.A., Senzhapova E., Aliev M., Dzampaev A., Bokhyan B. Everolimus/sorafenib combination in the treatment of refractory pediatric osteosarcomas: Single center experience // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34(suppl). P. e22501.
- 61.** Federico S.M., Caldwell K.J., McCarville M.B., et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours // *Eur J Cancer*. 2020. Vol. 132. P. 35–42. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.010
- 62.** Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2019. Vol. 20, № 1. P. 120–133. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3
- 63.** Davis L.E., Bolejack V., Ryan C.W., et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma // *J Clin Oncol*. 2019. Vol. 37, № 16. P. 1424–1431. doi: 10.1200/JCO.18.02374
- 64.** Gliksberg A., Fraum A., Aguina M.M., Schmidt M.L., Kent P. Regorafenib for progressive relapsed metastatic osteosarcoma in an adolescent // 2020 CTOS Annual Meeting Final Program Abstracts. 2020.
- 65.** Chuk M.K., Widemann B.C., Minard C.G., et al. A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: Trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group // *Pediatr Blood Cancer*. 2018. Vol. 65, № 8. P. e27077. doi: 10.1002/pbc.27077
- 66.** Italiano A., Mir O., Mathoulin-Pelissier S., et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2020. Vol. 21, № 3. P. 446–455. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3
- 67.** Tang L., Niu X., Wang Z., et al. Anlotinib for Recurrent or Metastatic Primary Malignant Bone Tumor: A Multicenter, Single-Arm Trial // *Front Oncol*. 2022. Vol. 12. P. 811687. doi: 10.3389/fonc.2022.811687
- 68.** Yao W., Zhang P., Wang X., et al. Efficacy and safety of anlotinib hydrochloride in the treatment of advanced bone and soft tissue sarcoma after failure of first-line chemotherapy // *J Clin Oncol*. 2021. Vol. 39(15_suppl). P. e23504. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e23504
- 69.** Tian Z., Liu H., Zhang F., et al. Retrospective review of the activity and safety of apatinib and anlotinib in patients with advanced osteosarcoma and soft tissue sarcoma // *Invest New Drugs*. 2020. Vol. 38, № 5. P. 1559–69. doi: 10.1007/s10637-020-00912-7
- 70.** Gaspar N., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study // *Lancet Oncol*. 2021. Vol. 22, № 9. P. 1312–1321. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9
- 71.** Dembla V., Groisberg R., Hess K., et al. Outcomes of patients with sarcoma enrolled in clinical trials of pazopanib combined with histone deacetylase, mTOR, Her2, or MEK inhibitors // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 15963. doi: 10.1038/s41598-017-13114-8
- 72.** Gill J., Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma // *Nat Rev Clin Oncol*. 2021. Vol. 18, № 10. P. 609–624. doi: 10.1038/s41571-021-00519-8
- 73.** Flores G., Grohar P.J. One oncogene, several vulnerabilities: EWS/FLI targeted therapies for Ewing sarcoma // *J Bone Oncol*. 2021. Vol. 31. P. 100404. doi: 10.1016/j.jbo.2021.100404
- 74.** Grohar P.J., Glod J., Peer C.J., et al. A phase I/II trial and pharmacokinetic study of mithramycin in children and adults with refractory Ewing sarcoma and EWS-FLI1 fusion transcript // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017. Vol. 80, № 3. P. 645–652. doi: 10.1007/s00280-017-3382-x
- 75.** Subbiah V., Braña I., Longhi A., et al. Antitumor Activity of Lurbinectedin, a Selective Inhibitor of Oncogene Transcription, in Patients with Relapsed Ewing Sarcoma: Results of a Basket Phase II Study // *Clin Cancer Res*. 2022. Vol. 28, № 13. P. 2762–2770. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0696
- 76.** Casey D.L., Lin T.Y., Cheung N.V. Exploiting Signaling Pathways and Immune Targets Beyond the Standard of Care for Ewing Sarcoma // *Front Oncol*. 2019. Vol. 9. P. 537. doi: 10.3389/fonc.2019.00537
- 77.** Wagner L.M., Fouladi M., Ahmed A., et al. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: a report from the Children's Oncology Group // *Pediatr Blood Cancer*. 2015. Vol. 62, № 3. P. 440–4. doi: 10.1002/pbc.25334

78. Tamura A., Yamamoto N., Nino N., et al. Pazopanib maintenance therapy after tandem high-dose chemotherapy for disseminated Ewing sarcoma // *Int Cancer Conf J*. 2019. Vol. 8, № 3. P. 95–100. doi: 10.1007/s13691-019-00362-w
79. Alcindor T. Response of refractory Ewing sarcoma to pazopanib // *Acta Oncol*. 2015. Vol. 54, № 7. P. 1063–4. doi: 10.3109/0284186X.2014.971938
80. Attia S., Bolejack V., Ganjoo K.N., et al. A phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results // *Cancer Med*. 2023. Vol. 12, № 2. P. 1532–1539. doi: 10.1002/cam4.5044
81. Duffaud F., Blay J.Y., Mir O., et al. LBA68 results of the randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating the efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic relapsed Ewing sarcoma (ES), on behalf of the French sarcoma group (FSG) and UNICANCER // *Ann Oncol*. 2020. Vol. 31 (Suppl 4). P. S1199. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2309
82. Xu J., Xie L., Sun X., et al. Anlotinib, Vincristine, and Irinotecan for Advanced Ewing Sarcoma After Failure of Standard Multimodal Therapy: A Two-Cohort, Phase Ib/II Trial // *Oncologist*. 2021. Vol. 26, № 7. P. e1256–e1262. doi: 10.1002/onco.13726
83. Bernstein-Molho R., Kollender Y., Issakov J., et al. Clinical activity of mTOR inhibition in combination with cyclophosphamide in the treatment of recurrent unresectable chondrosarcomas // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012. Vol. 70, № 6. P. 855–60. doi: 10.1007/s00280-012-1968-x
84. Alemany R., Moura D.S., Redondo A., et al. Nilotinib as Coadjuvant Treatment with Doxorubicin in Patients with Sarcomas: A Phase I Trial of the Spanish Group for Research on Sarcoma // *Clin Cancer Res*. 2018. Vol. 24, № 21. P. 5239–5249. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0851
85. Chow W., Frankel P., Ruel C., et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma // *Cancer*. 2020. Vol. 126, № 1. P. 105–111. doi: 10.1002/cncr.32515
86. Duffaud F., Italiano A., Bompas E., et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study // *Eur J Cancer*. 2021. Vol. 150. P. 108–118. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.039
87. Jones R.L., Katz D., Loggers E.T., et al. Clinical benefit of antiangiogenic therapy in advanced and metastatic chondrosarcoma // *Med Oncol*. 2017. Vol. 34, № 10. P. 167. doi: 10.1007/s12032-017-1030-2
88. Tsavaris O., Economopoulou P., Kotsantis I., et al. Clinical Benefit of Pazopanib in a Patient with Metastatic Chondrosarcoma: A Case Report and Review of the Literature // *Front Oncol*. 2018. Vol. 8. P. 45. doi: 10.3389/fonc.2018.00045
89. Schuetze S.M., Bolejack V., Choy E., et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor // *Cancer*. 2017. Vol. 123, № 1. P. 90–97. doi: 10.1002/cncr.30379
90. Grignani G., Palmerini E., Stacchiotti S., et al. A phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with recurrent nonresectable chondrosarcomas expressing platelet-derived growth factor receptor- α or - β : An Italian Sarcoma Group study // *Cancer*. 2011. Vol. 117, № 4. P. 826–31. doi: 10.1002/cncr.25632
91. Polychronidou G., Karavasilis V., Pollack S.M., et al. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma // *Future Oncol*. 2017. Vol. 13, № 7. P. 637–648. doi: 10.2217/fon-2016-0226
92. Miwa S., Yamamoto N., Hayashi K., et al. Therapeutic Targets and Emerging Treatments in Advanced Chondrosarcoma // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 3. P. 1096. doi: 10.3390/ijms23031096
93. Meng T., Jin J., Jiang C., et al. Molecular Targeted Therapy in the Treatment of Chordoma: A Systematic Review // *Front Oncol*. 2019. Vol. 9. P. 30. doi: 10.3389/fonc.2019.00030
94. Hindi N., Casali P.G., Morosi C., et al. Imatinib in advanced chordoma: A retrospective case series analysis // *Eur J Cancer*. 2015. Vol. 51, № 17. P. 2609–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.038
95. Stacchiotti S., Longhi A., Ferraresi V., et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma // *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30, № 9. P. 914–20. doi: 10.1200/JCO.2011.35.3656
96. George S., Merriam P., Maki R.G., et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas // *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27, № 19. P. 3154–60. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9890
97. Branstetter D.G., Nelson S.D., Manivel J.C., et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone // *Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 18, № 16. P. 4415–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0578
98. Palmerini E., Chawla N.S., Ferrari S., et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? // *Eur J Cancer*. 2017. Vol. 76. P. 118–124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.028
99. Sambri A., Medellin M.R., Errani C., et al. Denosumab in giant cell tumour of bone in the pelvis and sacrum: Long-term therapy or bone resection? // *J Orthop Sci*. 2020. Vol. 25, № 3. P. 513–519. doi: 10.1016/j.jos.2019.05.003
100. Gaston C.L., Grimer R.J., Parry M., et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone // *Clin Sarcoma Res*. 2016. Vol. 6, № 1. P. 15. doi: 10.1186/s13569-016-0056-0
101. Rutkowski P., Ferrari S., Grimer R.J., et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone // *Ann Surg Oncol*. 2015. Vol. 22, № 9. P. 2860–8. doi: 10.1245/s10434-015-4634-9
102. Venneker S., van Eenige R., Kruisselbrink A.B., et al. Histone Deacetylase Inhibitors as a Therapeutic Strategy to Eliminate Neoplastic “Stromal” Cells from Giant Cell Tumors of Bone // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 19. P. 4708. doi: 10.3390/cancers14194708

REFERENCES

1. Manning G, Plowman GD, Hunter T, Sudarsanam S. Evolution of protein kinase signaling from yeast to man. *Trends Biochem Sci*. 2002;27(10):514–20. doi: 10.1016/s0968-0004(02)02179-5
2. Meltzer PS, Helman LJ. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2066–2076. doi: 10.1056/NEJMr2103423
3. Chen X, Bahrami A, Pappo A, et al.; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. *Cell Rep*. 2014;7(1):104–12. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.003

4. Kovac M, Blattmann C, Ribi S, et al. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun.* 2015;6:8940. doi: 10.1038/ncomms9940
5. Suehara Y, Alex D, Bowman A, et al. Clinical Genomic Sequencing of Pediatric and Adult Osteosarcoma Reveals Distinct Molecular Subsets with Potentially Targetable Alterations. *Clin Cancer Res.* 2019;25(21):6346–6356. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4032
6. Fordham AM, Ekert PG, Fleuren EDG. Precision medicine and phosphoproteomics for the identification of novel targeted therapeutic avenues in sarcomas. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1876(2):188613. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188613
7. Mishra MN, Sharma R, Chandavarkar V, Premalatha BP. Pathogenesis of Ewing sarcoma: Existing and emerging trends. *Advances in Cancer Biology — Metastasis.* 2021;2(6):100008. doi: 10.1016/j.adcanc.2021.100008
8. Bovée JV, Bloem JL, Flangan AM, Nielsen GP, Yoshida A. Central chondrosarcoma, grades 2 and 3. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO classification Soft Tissue and Bone Tumours.* 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020.
9. Bovée JV, Cleton-Jansen AM, Taminiau AH, Hogendoorn PC. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):599–607. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70282-5
10. Lin CY, Tzeng HE, Li TM, et al. WISP-3 inhibition of miR-452 promotes VEGF-A expression in chondrosarcoma cells and induces endothelial progenitor cells angiogenesis. *Oncotarget.* 2017;8(24):39571–39581. doi: 10.18632/oncotarget.17142
11. Samuel AM, Costa J, Lindskog DM. Genetic alterations in chondrosarcomas — keys to targeted therapies? *Cell Oncol.* 2014;37(2):95–105. doi: 10.1007/s13402-014-0166-8
12. Vujovic S, Henderson S, Presneau N, et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J Pathol.* 2006;209(2):157–65. doi: 10.1002/path.1969
13. Tirabosco R, Mangham DC, Rosenberg AE, et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):572–80. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815b693a
14. Presneau N, Shalaby A, Ye H, et al. Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: a genetic and functional-based study. *J Pathol.* 2011;223(3):327–35. doi: 10.1002/path.2816
15. Tarpey PS, Behjati S, Young MD, et al. The driver landscape of sporadic chordoma. *Nat Commun.* 2017;8(1):890. doi: 10.1038/s41467-017-01026-0
16. Yang XR, Ng D, Alcorta DA, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. *Nat Genet.* 2009;41(11):1176–8. doi: 10.1038/ng.454
17. Pillay N, Plagnol V, Tarpey PS, et al. A common single-nucleotide variant in T is strongly associated with chordoma. *Nat Genet.* 2012;44(11):1185–7. doi: 10.1038/ng.2419
18. Nelson AC, Pillay N, Henderson S, et al. An integrated functional genomics approach identifies the regulatory network directed by brachyury (T) in chordoma. *J Pathol.* 2012;228(3):274–85. doi: 10.1002/path.4082
19. Shalaby A, Presneau N, Ye H, et al. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target. *J Pathol.* 2011;223(3):336–46. doi: 10.1002/path.2818
20. Scheipl S, Barnard M, Cottone L, et al. EGFR inhibitors identified as a potential treatment for chordoma in a focused compound screen. *J Pathol.* 2016;239(3):320–34. doi: 10.1002/path.4729
21. Flanagan AM, Larousserie F, O'Donnell PG, Yoshida A. Giant cell tumor of bone. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO classification Soft Tissue and Bone Tumours.* 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020. P. 440–47.
22. Trapeznikov NN, Aliyev MD, Machak GN, et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities at the turn of the century. Half a century of research experience. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk.* 2001;(9):46–49. (In Russ).
23. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer.* 2019;109:36–50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027
24. Moiseenko VM. *Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology.* Moscow; 2021. P. 259–271. (In Russ).
25. Machak GN. *Modern possibilities and prospects of combined treatment of osteosarcoma* [dissertation abstract]. Moscow; 2007. 47 p. EDN: NJAREL
26. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2079–85. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.036
27. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1396–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5
28. Ferrari S, Meazza C, Palmerini E, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide. An Italian Sarcoma Group study (ISG/OS-Oss). *Tumori.* 2014;100(6):612–9. doi: 10.1700/1778.19262
29. Palmerini E, Meazza C, Tamburini A, et al. Phase 2 study for nonmetastatic extremity high-grade osteosarcoma in pediatric and adolescent and young adult patients with a risk-adapted strategy based on ABCB1/P-glycoprotein expression: An Italian Sarcoma Group trial (ISG/OS-2). *Cancer.* 2022;128(10):1958–1966. doi: 10.1002/cncr.34131
30. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep.* 2000;7(2):339–46. doi: 10.3892/or.7.2.339
31. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer.* 2006;106(2):403–12. doi: 10.1002/cncr.21626
32. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al.; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2011–8. doi: 10.1200/JCO.2003.08.132
33. Virbel G, Cox DG, Olland A, et al. Outcome of lung oligometastatic patients treated with stereotactic body irradiation. *Front Oncol.* 2022;12:945189. doi: 10.3389/fonc.2022.945189

34. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer*. 2015;112(2):278–82. doi: 10.1038/bjc.2014.585
35. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*. 2005;23(3):559–68. doi: 10.1200/JCO.2005.04.063
36. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10362):1513–1521. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1
37. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148–54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703
38. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1719–1729. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1
39. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Kido A, Errani C. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3647. doi: 10.3390/cancers13153647
40. Morii R, Tsukamoto S, Righi A, et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Localized Malignant Giant Cell Tumor of Bone: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5410. doi: 10.3390/cancers13215410
41. Fleuren EDG, Vletterie M, van der Graaf WTA. Recent advances on anti-angiogenic multi-receptor tyrosine kinase inhibitors in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Front Oncol*. 2023;13:1013359. doi: 10.3389/fonc.2023.1013359
42. Long Z, Huang M, Liu K, et al. Assessment of Efficiency and Safety of Apatinib in Advanced Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:662318. doi: 10.3389/fonc.2021.662318
43. Gaspar N, Campbell-Hewson Q, Gallego Melcon S, et al. Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050)^{*}. *ESMO Open*. 2021;6(5):100250. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100250
44. Nakahara Y, Fukui T, Katono K, et al. Pneumothorax during Pazopanib Treatment in Patients with Soft-Tissue Sarcoma: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2017;10(1):333–338. doi: 10.1159/000463380
45. Groenland SL, van Eerden RAG, Westerdijk K, et al.; Dutch Pharmacology Oncology Group (DPOG). Therapeutic drug monitoring-based precision dosing of oral targeted therapies in oncology: a prospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1071–1082. doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.010
46. Liu JY, Zhu BR, Wang YD, Sun X. The efficacy and safety of Apatinib mesylate in the treatment of metastatic osteosarcoma patients who progressed after standard therapy and the VEGFR2 gene polymorphism analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(6):1195–1205. doi: 10.1007/s10147-020-01644-7
47. Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, et al. Phase I Study of the Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib: Safety and Clinical Activity in Patients with Advanced Chondrosarcoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):1693–1701. doi: 10.1200/JCO.19.02492
48. Tian Z, Niu X, Yao W. Receptor Tyrosine Kinases in Osteosarcoma Treatment: Which Is the Key Target? *Front Oncol*. 2020;10:1642. doi: 10.3389/fonc.2020.01642
49. Seto T, Song MN, Trieu M, et al. Real-World Experiences with Pazopanib in Patients with Advanced Soft Tissue and Bone Sarcoma in Northern California. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(3):48. doi: 10.3390/medsci7030048
50. Safwat A, Boysen A, Lücke A, Rossen P. Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients. *Acta Oncol*. 2014;53(10):1451–4. doi: 10.3109/0284186X.2014.948062
51. Longhi A, Paioli A, Palmerini E, et al. Pazopanib in relapsed osteosarcoma patients: report on 15 cases. *Acta Oncol*. 2019;58(1):124–128. doi: 10.1080/0284186X.2018.1503714
52. Aggerholm-Pedersen N, Rossen P, Rose H, Safwat A. Pazopanib in the Treatment of Bone Sarcomas: Clinical Experience. *Transl Oncol*. 2020;13(2):295–299. doi: 10.1016/j.tranon.2019.12.001
53. Elete KR, Albritton KH, Akers LJ, Basha R, Ray A. Response to Pazopanib in Patients with Relapsed Osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(4):e254–e257. doi: 10.1097/MPH.0000000000001375
54. Frankel P, Ruel C, Uche A, et al. Pazopanib in Patients with Osteosarcoma Metastatic to the Lung: Phase 2 Study Results and the Lessons for Tumor Measurement. *J Oncol*. 2022;2022:3691025. doi: 10.1155/2022/3691025
55. Schulte B, Mohindra N, Milhem M, et al. Phase II study of pazopanib with oral topotecan in patients with metastatic and non-resectable soft tissue and bone sarcomas. *Br J Cancer*. 2021;125(4):528–533. doi: 10.1038/s41416-021-01448-0
56. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol*. 2012;23(2):508–16. doi: 10.1093/annonc/mdr151
57. Raciborska A, Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors. *Med Oncol*. 2018;35(10):126. doi: 10.1007/s12032-018-1180-x
58. Armstrong AE, Walterhouse DO, Leavey PJ, Reichert J, Walz AL. Prolonged response to sorafenib in a patient with refractory metastatic osteosarcoma and a somatic PDGFRA D846V mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(1):e27493. doi: 10.1002/pbc.27493
59. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, et al.; Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):98–107. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2
60. Fedenko AA, Senzhapova E, Aliev M, Dzampaev A, Bokhyan B. Everolimus/sorafenib combination in the treatment of refractory pediatric osteosarcomas: Single center experience. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl):e22501.
61. Federico SM, Caldwell KJ, McCarville MB, et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours. *Eur J Cancer*. 2020;132:35–42. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.010
62. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):120–133. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3

63. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1424–1431. doi: 10.1200/JCO.18.02374
64. Gliksberg A, Fraum A, Aguina MM, Schmidt ML, Kent P. Regorafenib for progressive relapsed metastatic osteosarcoma in an adolescent. *2020 CTOS Annual Meeting Final Program Abstracts*. 2020.
65. Chuk MK, Widemann BC, Minard CG, et al. A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: Trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27077. doi: 10.1002/pbc.27077
66. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):446–455. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3
67. Tang L, Niu X, Wang Z, et al. Anlotinib for Recurrent or Metastatic Primary Malignant Bone Tumor: A Multicenter, Single-Arm Trial. *Front Oncol*. 2022;12:811687. doi: 10.3389/fonc.2022.811687
68. Yao W, Zhang P, Wang X, et al. Efficacy and safety of anlotinib hydrochloride in the treatment of advanced bone and soft tissue sarcoma after failure of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):e23504. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e23504
69. Tian Z, Liu H, Zhang F, et al. Retrospective review of the activity and safety of apatinib and anlotinib in patients with advanced osteosarcoma and soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs*. 2020;38(5):1559–69. doi: 10.1007/s10637-020-00912-7
70. Gaspar N, Venkatramani R, Hecker-Nolting S, et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(9):1312–1321. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9
71. Dembla V, Groisberg R, Hess K, et al. Outcomes of patients with sarcoma enrolled in clinical trials of pazopanib combined with histone deacetylase, mTOR, Her2, or MEK inhibitors. *Sci Rep*. 2017;7(1):15963. doi: 10.1038/s41598-017-13114-8
72. Gill J, Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(10):609–624. doi: 10.1038/s41571-021-00519-8
73. Flores G, Grohar PJ. One oncogene, several vulnerabilities: EWS/FLI targeted therapies for Ewing sarcoma. *J Bone Oncol*. 2021;31:100404. doi: 10.1016/j.jbo.2021.100404
74. Grohar PJ, Glod J, Peer CJ, et al. A phase I/II trial and pharmacokinetic study of mithramycin in children and adults with refractory Ewing sarcoma and EWS-FLI1 fusion transcript. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(3):645–652. doi: 10.1007/s00280-017-3382-x
75. Subbiah V, Braña I, Longhi A, et al. Antitumor Activity of Lurbinectedin, a Selective Inhibitor of Oncogene Transcription, in Patients with Relapsed Ewing Sarcoma: Results of a Basket Phase II Study. *Clin Cancer Res*. 2022;28(13):2762–2770. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0696
76. Casey DL, Lin TY, Cheung NV. Exploiting Signaling Pathways and Immune Targets Beyond the Standard of Care for Ewing Sarcoma. *Front Oncol*. 2019;9:537. doi: 10.3389/fonc.2019.00537
77. Wagner LM, Fouladi M, Ahmed A, et al. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):440–4. doi: 10.1002/pbc.25334
78. Tamura A, Yamamoto N, Nino N, et al. Pazopanib maintenance therapy after tandem high-dose chemotherapy for disseminated Ewing sarcoma. *Int Cancer Conf J*. 2019;8(3):95–100. doi: 10.1007/s13691-019-00362-w
79. Alcindor T. Response of refractory Ewing sarcoma to pazopanib. *Acta Oncol*. 2015;54(7):1063–4. doi: 10.3109/0284186X.2014.971938
80. Attia S, Bolejack V, Ganjoo KN, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results. *Cancer Med*. 2023;12(2):1532–1539. doi: 10.1002/cam4.5044
81. Duffaud F, Blay JY, Mir O, et al. LBA68 results of the randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating the efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic relapsed Ewing sarcoma (ES), on behalf of the French sarcoma group (FSG) and UNICANCER. *Ann Oncol*. 2020;31 Suppl 4:S1199. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2309
82. Xu J, Xie L, Sun X, et al. Anlotinib, Vincristine, and Irinotecan for Advanced Ewing Sarcoma After Failure of Standard Multimodal Therapy: A Two-Cohort, Phase Ib/II Trial. *Oncologist*. 2021;26(7):e1256–e1262. doi: 10.1002/onco.13726
83. Bernstein-Molho R, Kollender Y, Issakov J, et al. Clinical activity of mTOR inhibition in combination with cyclophosphamide in the treatment of recurrent unresectable chondrosarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70(6):855–60. doi: 10.1007/s00280-012-1968-x
84. Alemany R, Moura DS, Redondo A, et al. Nilotinib as Coadjuvant Treatment with Doxorubicin in Patients with Sarcomas: A Phase I Trial of the Spanish Group for Research on Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5239–5249. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0851
85. Chow W, Frankel P, Ruel C, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer*. 2020;126(1):105–111. doi: 10.1002/cncr.32515
86. Duffaud F, Italiano A, Bompas E, et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study. *Eur J Cancer*. 2021;150:108–118. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.039
87. Jones RL, Katz D, Loggers ET, et al. Clinical benefit of antiangiogenic therapy in advanced and metastatic chondrosarcoma. *Med Oncol*. 2017;34(10):167. doi: 10.1007/s12032-017-1030-2
88. Tsavaris O, Economopoulou P, Kotsantis I, et al. Clinical Benefit of Pazopanib in a Patient with Metastatic Chondrosarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *Front Oncol*. 2018;8:45. doi: 10.3389/fonc.2018.00045
89. Schuetze SM, Bolejack V, Choy E, et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor. *Cancer*. 2017;123(1):90–97. doi: 10.1002/cncr.30379
90. Grignani G, Palmerini E, Stacchiotti S, et al. A phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with recurrent nonresectable chondrosarcomas expressing platelet-derived growth factor receptor- α or - β : An Italian Sarcoma Group study. *Cancer*. 2011;117(4):826–31. doi: 10.1002/cncr.25632
91. Polychronidou G, Karavasilis V, Pollack SM, et al. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma. *Future Oncol*. 2017;13(7):637–648. doi: 10.2217/fon-2016-0226

92. Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Therapeutic Targets and Emerging Treatments in Advanced Chondrosarcoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1096. doi: 10.3390/ijms23031096
93. Meng T, Jin J, Jiang C, et al. Molecular Targeted Therapy in the Treatment of Chordoma: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2019;9:30. doi: 10.3389/fonc.2019.00030
94. Hindi N, Casali PG, Morosi C, et al. Imatinib in advanced chordoma: A retrospective case series analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51(17):2609–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.038
95. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):914–20. doi: 10.1200/JCO.2011.35.3656
96. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3154–60. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9890
97. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res.* 2012;18(16):4415–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0578
98. Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? *Eur J Cancer.* 2017;76:118–124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.028
99. Sambri A, Medelli MR, Errani C, et al. Denosumab in giant cell tumour of bone in the pelvis and sacrum: Long-term therapy or bone resection? *J Orthop Sci.* 2020;25(3):513–519. doi: 10.1016/j.jos.2019.05.003
100. Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone. *Clin Sarcoma Res.* 2016;6(1):15. doi: 10.1186/s13569-016-0056-0
101. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2860–8. doi: 10.1245/s10434-015-4634-9
102. Venneker S, van Eenige R, Kruisselbrink AB, et al. Histone Deacetylase Inhibitors as a Therapeutic Strategy to Eliminate Neoplastic “Stromal” Cells from Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4708. doi: 10.3390/cancers14194708

ОБ АВТОРЕ

* **Мачак Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;
ORCID: 0000-0003-1222-5066;
eLibrary SPIN: 4020-1743;
e-mail: machak.gennady@mail.ru

AUTHOR'S INFO

* **Gennady N. Machak**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 10 Priorova str., 115172 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-1222-5066;
eLibrary SPIN: 4020-1743;
e-mail: machak.gennady@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto569070>

Современный подход к диагностике и лечению Hallux valgus. Обзор литературы

М.Н. Семенистый, А.А. Очкуренко, О.А. Семенистая, Д.И. Османов

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Hallux valgus является одной из наиболее распространённых деформаций переднего отдела стопы, имеющей широкий спектр клинических симптомов и снижающей качество жизни пациентов в широком возрастном периоде. Данный обзор подготовлен с использованием баз литературных сведений eLIBRARY.RU, Google Scholar и PubMed. Этот литературный обзор носит несистематический характер. Были проанализированы источники, описывающие различные аспекты диагностики, лечения и развития осложнений вальгусной деформации переднего отдела стопы. В статье широко освещаются инструментальная диагностика, критерии оценки стадии патологического процесса, подходы и методы оперативной коррекции деформации.

Ключевые слова: вальгусная деформация стопы; передний отдел стопы; Hallux valgus.

Как цитировать:

Семенистый М.Н., Очкуренко А.А., Семенистая О.А., Османов Д.И. Современный подход к диагностике и лечению Hallux valgus. Обзор литературы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 251–260. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto569070>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto569070>

Modern approach to diagnosis and treatment Hallux valgus. Review

Maksim N. Semenistyy, Alexander A. Ochkurenko, Oksana A. Semenistaya, Daniil I. Osmanov

N.N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedic, Moscow, Russia

ABSTRACT

Hallux valgus is a common deformity of the forefoot characterized by various clinical symptoms and reduces the quality of life of patients of various age groups. This literature review used the databases eLIBRARY.RU, Google Scholar, and PubMed and is a nonsystematic analysis. Studies describing various aspects of diagnosis, treatment, and development of complications of hallux valgus deformity of the forefoot were analyzed. The present article describes instrumental diagnostics, criteria for assessing the stage of the pathological process, and approaches and methods for surgical correction of deformity.

Keywords: valgus deformity of the foot; forefoot; Hallux valgus.

To cite this article:

Semenistyy MN, Ochkurenko AA, Semenistaya OA, Osmanov DI. Modern approach to diagnosis and treatment Hallux valgus. Review. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):251–260. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto569070>

Received: 05.09.2023

Accepted: 12.03.2024

Published online: 24.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в хирургии стопы самой распространённой деформацией является Hallux valgus (HV) [1]. Проблема вальгусной деформации переднего отдела стопы берёт своё начало с XIX века, когда преобладающее понимание этиологии проблемы было сконцентрировано на неудовлетворительной подгонке обуви, что приводило к мягкотканной деформации в виде уплотнения области первого плюснефалангового сустава (I ПФС) [2, 3]. Однако в 1871 году Carl Hueter описал эту деформацию в виде отдельной патологии, дав определение термину «Hallux valgus». Автор характеризует это состояние как статический подвывих I ПФС в совокупности с латерализацией первого пальца и медиализацией первой плюсневой кости [4]. Однако в современном понимании патогенеза деформации таковым принято считать наличие отведения и пронации первой фаланги, сопровождающееся аддукцией и пронацией первой плюсневой кости, латеральной капсулярной ретракцией плюснефалангового сустава [5].

В XX веке была предпринята попытка систематизации порядка 100 оперативных методик разного уровня сложности, однако все они были направлены на восстановление анатомического и функционального состояния переднего отдела стопы [2]. В современной ортопедии проблема вальгусной деформации стопы затрагивает порядка 23% взрослого населения планеты и до 36% пациентов пожилого возраста. Среди всей популяции наиболее подвержены HV лица женского пола. Стоит отметить, что с увеличением возрастного периода растёт стадия патологического процесса, что приводит к росту дисфункции стопы и прогрессированию болевого синдрома [6, 7]. Основными этиологическими факторами, предрасполагающими к возникновению и прогрессированию деформации, являются генетические факторы, нарушения биомеханики стопы (такие как продольное плоскостопие, деформация заднего отдела стопы, гипермобильность связочного аппарата стопы) и контрактура ахиллова сухожилия [1, 8]. Также отмечена взаимосвязь с профессиональными навыками у артистов балета [1, 6, 8]. В нашем литературном обзоре, являющемся несистематизированным анализом источников, мы предоставили наиболее актуальные аспекты диагностики, классификации, лечения и реабилитации пациентов с данной патологией.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск и отбор источников проведены с использованием баз данных медицинской литературы и поисковых ресурсов eLIBRARY.RU, PubMed (MEDLINE), Google Scholar по ключевым словам «Hallux valgus», «вальгусная деформация стопы», «метатарзалгия».

Критериями включения стали рандомизированные исследования, клинические случаи, систематические обзоры и метаанализ.

В критерии исключения вошли статьи без полнотекстового представления, дублирующиеся публикации.

ОБСУЖДЕНИЕ

При развитии HV необходимо учитывать вовлечённость и степень ограничения движений в плюснефаланговом суставе, значительно ограничивающие подбор обуви, а развитие болевого синдрома способствует снижению функциональной активности [9]. Некоторые авторы обращают внимание на семейный анамнез, ранее проводимые консервативные и оперативные методы лечения, их эффективность и удовлетворённость пациента с течением времени [1, 8]. Необходимо акцентировать внимание на походке пациента, как в обуви, так и без неё. Оцениваются болезненность в области I ПФС, гиперкератозы и их состояние — воспаление в зоне контакта с обувью. При осмотре необходимо оценить состояние межфалангового сустава, степень его подвижности, деформацию. Некоторые авторы считают, что клинически значимая мобильность плюсне-клиновидного сустава, тенденция к подвывиху могут изменить тактику дальнейшего лечения [10]. А другие говорят о необходимости оценки состояния ахиллова сухожилия, и наиболее оптимальным методом является тест Silfverskiold, который позволяет дифференцировать укорочение икроножной мышцы или контрактуры камбаловидной мышцы [8].

Наиболее объективным инструментальным методом обследования является рентгенография стоп стоя в прямой (плантарной) и боковой проекциях. При оценке рентгенограмм основополагающими критериями выступают дистальный плюсневый угол DMAA, угол вальгусной деформации HVA и межплюсневый угол IMA [10]. Авторы считают необходимым оценивать состояние суставной поверхности плюснефалангового сустава, межфаланговых суставов, а также положение сесамовидных костей, их дегенеративные изменения и степень подвывиха (рис. 1) [10–12].

Оценка степени деформации, проведённая с учётом данных углов, что позволяет определить степень деформации переднего отдела стопы, представлена в табл. 1 [8].

По мнению авторов, в современной ортопедии консервативные методы лечения вальгусной деформации переднего отдела стопы рассматриваются исключительно как симптоматические [13, 14]. Убедительных литературных данных о длительной эффективной консервативной терапии не предоставлено. Однако с целью улучшения качества жизни стоит прибегать к физиотерапии, которая способна уменьшить деформацию первого луча [3, 15]. При болевом синдроме на начальных стадиях заболевания у молодых пациентов показаны курсовое применение нестероидных противовоспалительных средств, местных препаратов и подбор специализированной обуви [13]. Стоит отметить ношение корректирующих ортезов, ретрактирующих первый луч. Однако длительного стойкого эффекта такая терапия не оказывает [8].

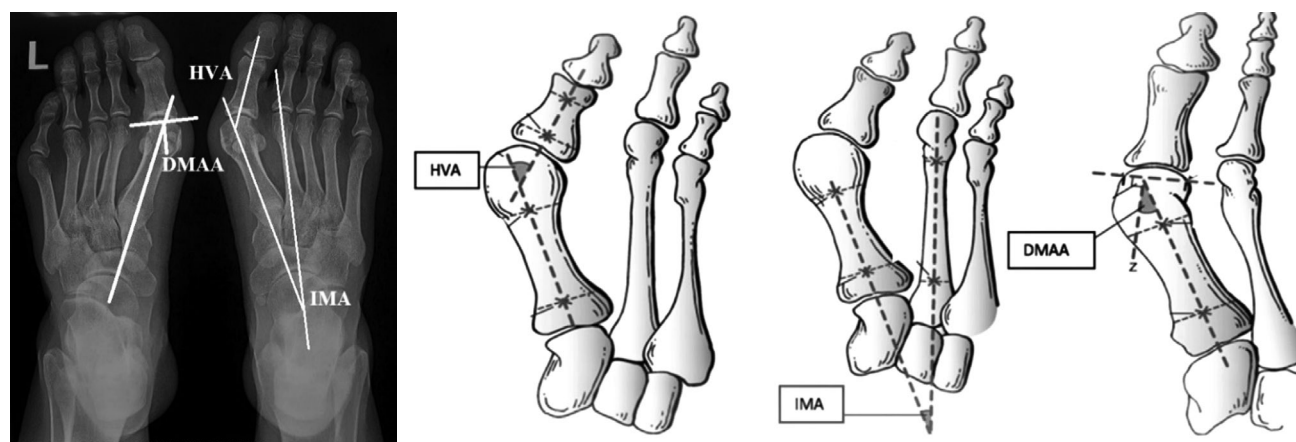


Рис. 1. Построение углов DMAA, HVA и IMA.

Примечание. DMAA — дистальный плюсневый угол, HVA — угол вальгусной деформации, IMA — межплюсневый угол.

Fig. 1. Construction of DMAA, HVA and IMA angles.

Note. DMAA — distal metatarsal articular angle, HVA — Hallux valgus angle, IMA — intermetatarsal angle.

Таблица 1. Классификация степени деформации переднего отдела стопы

Table 1. Classification of forefoot deformity degree

Угол	Степень деформации, °		
	Лёгкая	Умеренная	Тяжёлая
IMA	11–15	16–20	>20
HVA	21–30	31–40	>40

Примечание. IMA — межплюсневый угол, HVA — угол вальгусной деформации.

Note. IMA — intermetatarsal angle, HVA — Hallux valgus angle.

Метод хирургической коррекции HV зависит от степени деформации [16]. Многие авторы считают, что при лёгкой и средней степени деформации стоит применять дистальную остеотомию I плюсневой кости, в то же время деформации тяжёлой степени требуют вмешательства на проксимальной части плюсневой кости и плюсне-клиновидном суставе [14, 16].

В настоящее время известно более 100 оперативных вмешательств по поводу коррекции вальгусной деформации [17], однако общепризнанного золотого стандарта метода (или комплексной методики) не существует [17, 18]. Среди описанных методик имеются как сухожильные операции, так и различные виды остеотомии, артродезов и эндопротезирования [17]. Такие методики, как модифицированная операция McBride или бунизектомия, не имеют широкого практического применения в изолированной практике по причине большого процента рецидивов [17, 19]. Основной задачей оперативной коррекции можно считать остеотомию первой плюсневой кости, направленную на латерализацию головки, и деротационное воздействие с целью профилактики рецидива [20, 21]. Операции на мягких тканях (в частности, на сухожилии приводящей мышцы, капсуле сустава) применимы как дополнение к остеотомии [20, 22–24]. Их целью является профилактика дальнейших рецидивов деформации [20, 25, 26].

Из методик, относящихся к корригирующей остеотомии, можно выделить техники шевронной остеотомии, Z-образной остеотомии Scarf [27, 28], остеотомии Akin, техники Kramer и Boesch [17]. Наиболее часто используются техники шевронной остеотомии и остеотомии Scarf [14, 29, 30]. При шевронной остеотомии проводится доступ к головке плюсневой кости прямым разрезом в проекции I ПФС. Мобилизуются мягкие ткани, проводится косая подголовчатая остеотомия с открытым углом кзади. Головка смещается латерально, фиксация проводится при помощи винта, пина или спицы трансартикулярно [14]. Такой способ применим для деформаций лёгкой или средней степени тяжести [16]. Стоит отметить, что методика шевронной остеотомии перенесла ряд модификаций (рис. 2), что позволило улучшить результаты в долгосрочной перспективе [31]. Техника Scarf применима при деформации первого луча средней тяжести [14, 16]. В ходе коррекции производится Z-образная остеотомия плюсневой кости со смещением дистальной части латерально. Костные фрагменты фиксируются также при помощи винтов, пинов или спиц. Количество металлофиксаторов вариабельно, обычно 1–2. В сравнении с шевронной остеотомией методика Scarf обеспечивает большую коррекцию угла IMA, однако более травматична и имеет больший процент осложнений [32].

По мнению авторов, остеотомия Akin более применима для устранения межфаланговой деформации,

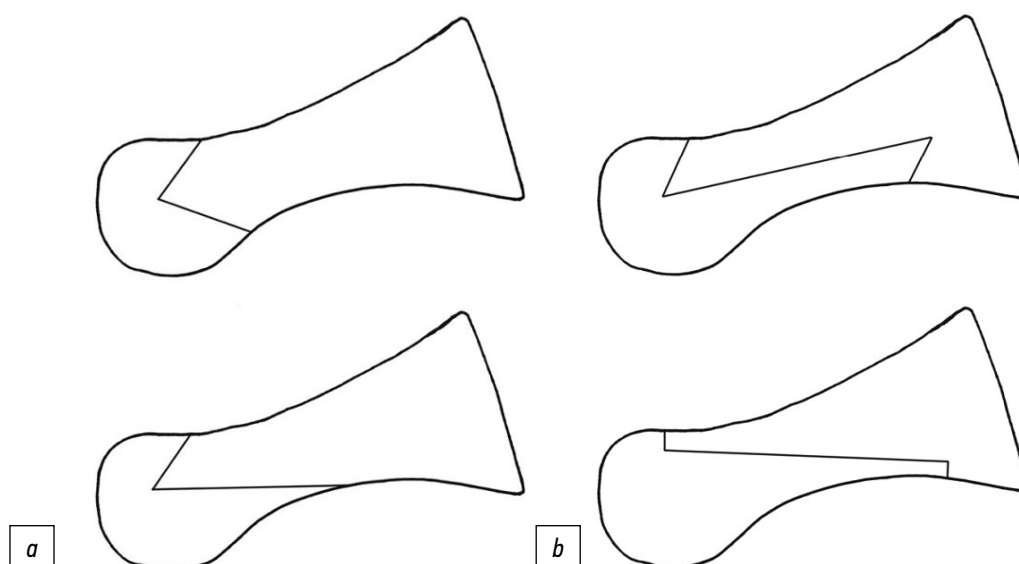


Рис. 2. Шевронная (а) и Scarf-остеотомия (b) [31].

Fig. 2. Chevron (a) and Scarf osteotomy (b) [31].

так называемой Hallux valgus interphalangeus [33, 34]. Чаще всего данная методика применяется для дополнительной коррекции в совокупности с техниками шевронной и Scarf-остеотомии [21]. В ходе операции производится остеотомия основной фаланги I пальца с открытым клином кнутри. Существует множество модификаций данного метода, однако все они выполняются без травматизации суставных поверхностей фаланги — как проксимальной, так и дистальной (рис. 3) [35].

Послеоперационное ведение таких пациентов включает в себя разгрузку переднего отдела стопы на срок до 6 недель (ортез по типу «туфли Барука»), закрытое ведение ран до снятия швов (на 14–16-е сутки). Активную реабилитацию можно начинать с 6-й недели после операции, как и ношение обуви со свободным передним

отделом. Также в послеоперационном периоде показано применение физиотерапии для снятия отёка и улучшения кровоснабжения. Контрольную рентгенографию стоит выполнять на 6-й неделе после проведённого оперативного лечения [36].

В современной хирургии стопы очень часто встаёт вопрос о коррекции двусторонней вальгусной деформации. Двусторонняя деформация, по данным литературы, встречается довольно часто — от 84 до 97% [37–39]. Однако существует мнение, что одновременная двусторонняя коррекция приводит к отрицательным результатам [40]. Во многих литературных источниках этот тезис не подтверждается, даже наоборот — результаты одновременной двусторонней корректирующей операции аналогичны результатам односторонней коррекции [37, 40, 41].

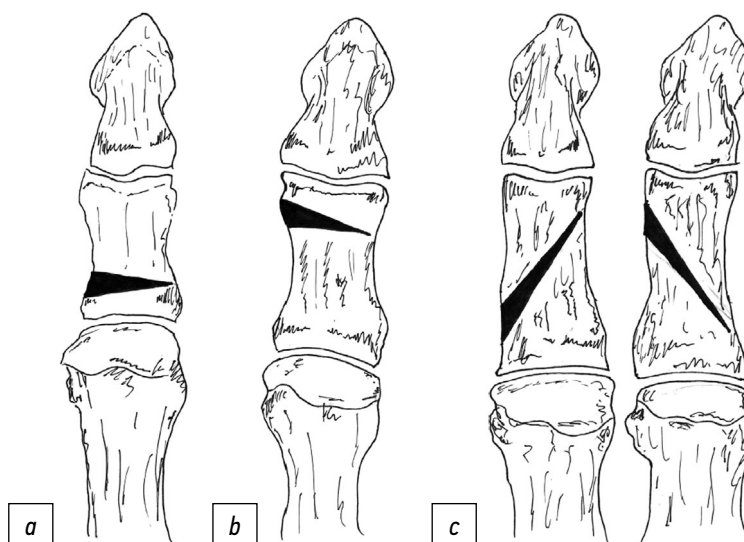


Рис. 3. Проксимальная (а), дистальная (b) и косая (c) остеотомия Akin [35].

Fig. 3. Proximal (a), distal (b) and oblique (c) osteotomies of Akin [35].

Преимуществами двусторонней коррекции можно считать уменьшение сроков лечения подобных пациентов, сокращение объёма и времени госпитального лечения и ранний срок реабилитации после проведённой терапии. Ряд авторов отмечают также снижение числа осложнений в послеоперационном периоде [40, 42].

Несмотря на распространённость и обилие методик в хирургии переднего отдела стопы, существует определённая статистика по осложнениям различной степени тяжести [43]. Необходимо понимать, что оценка коррекции деформации проводится как по объективным признакам (наличие воспалительных осложнений, рецидив деформации, рефрактура зоны остеотомии и пр.), так и по определению качества жизни и удовлетворённости пациента (различные шкалы и опросники). К наиболее частым осложнениям относят рецидив вальгусной деформации, варусную деформацию при гиперкоррекции [43–45], остаточные боли, метатарзалгию и необходимость ревизионных вмешательств на переднем отделе стопы [43, 46–48]. Ряд авторов отмечают необходимость удаления металлофиксаторов в 25% случаев [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вальгусная деформация стопы является актуальной проблемой и в настоящее время. Несмотря на описанные методы диагностики и лечения, в клинической практике отмечаются осложнения и неудовлетворительные результаты. Это многофакторная проблема, имеющая множество стимулов к развитию и прогрессированию деформации.

Основопологающим методом диагностики является рентгенография с нагрузкой в прямой и боковой проекциях, на основании которой выбираются метод и техника лечения. Применение консервативных методик зачастую не приводит к стойкому положительному эффекту, однако

может замедлить развитие деформации на начальной стадии.

Существует большое количество оперативных техник, каждая из которых имеет свои показания. Подбор методики производится индивидуально на основании проводимой диагностики. Осложнения при хирургическом лечении деформации имеют различные проявления и степень тяжести.

Результаты двусторонней коррекции аналогичны результатам при одностороннем вмешательстве.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. Author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The author declare that he have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hecht P.J., Lin T.J. Hallux valgus // *Medical Clinics of North America*. 2014. Vol. 98, № 2. P. 227–232. doi: 10.1016/j.mcna.2013.10.007
2. Galois L. History of surgical treatments for hallux valgus // *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2018. Vol. 28, № 8. P. 1633–1639. doi: 10.1007/s00590-018-2235-6
3. Гуди С.М., Епишин В.В., Корочкин С.Б., и др. Клинико-исторические аспекты лечения hallux valgus (часть I) // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2019. Т. 26, № 2. С. 60–66. doi: 10.17116/vto201902160
4. Усольцев И.В., Леонова С.Н. Проблемы диагностики и хирургического лечения вальгусного отклонения первого пальца стопы (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. Т. 2, № 6. С. 69–75. doi: 10.12737/article_5a0a869e6b7f52.08755802
5. Matar H.E., Platt S.R. Overview of randomised controlled trials in hallux valgus surgery (2,184 patients) // *Foot Ankle Surg.* 2021. Vol. 27, № 4. P. 351–356. doi: 10.1016/j.fas.2020.04.013
6. Menz H.B., Roddy E., Thomas E., Croft P.R. Impact of hallux valgus severity on general and foot-specific health-related quality of life // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011. Vol. 63, № 3. P. 396–404. doi: 10.1002/acr.20396
7. Shinohara M., Yamaguchi S., Ono Y., et al. Anatomical factors associated with progression of hallux valgus // *Foot Ankle Surg.* 2022. Vol. 28, № 2. P. 240–244. doi: 10.1016/j.fas.2021.03.019
8. Zirmgibl B., Grifka J., Baier C., Götz J. Hallux valgus: Ätiologie, diagnostische und therapeutische Prinzipien // *Orthopade*. 2017. Vol. 46, № 3. P. 283–296. doi: 10.1007/s00132-017-3397-3
9. Привалов А. Hallux valgus: причины возникновения и современные способы оперативного лечения // *Эстетическая медицина*. 2021. № 1. С. 93–96.
10. Heineman N., Liu G., Pacicco T., et al. Clinical and imaging assessment and treatment of hallux valgus // *Acta Radiologica*. 2020. Vol. 61, № 1. P. 56–66. doi: 10.1177/0284185119847675

11. Серова Н.С., Беляев А.С., Бобров Д.С., Терновой К.С. Современная рентгенологическая диагностика приобретённого плоскостопия взрослых // Вестник рентгенологии и радиологии. 2017. Т. 98, № 5. С. 275–280. doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-5-275-280
12. Welck M.J., Al-Khudairi N. Imaging of Hallux Valgus: How to Approach the Deformity // *Foot and Ankle Clinics*. 2018. Vol. 23, № 2. P. 183–192. doi: 10.1016/j.fcl.2018.01.002
13. Kim M.-H., Yi C.H., Weon J.H., et al. Effect of toe-spread-out exercise on hallux valgus angle and cross-sectional area of abductor hallucis muscle in subjects with hallux valgus // *J Phys Ther Sci*. 2015. Vol. 27, № 4. P. 1019–22. doi: 10.1589/jpts.27.1019
14. Schulze C., Böhme N., Hacke C., Gutcke A., Bergschmidt P. Kramer and Chevron Osteotomy for Hallux Valgus Deformity — Retrospective Comparison of Functional and Radiological Results // *Z Orthop Unfall*. 2019. Vol. 157, № 1. P. 29–34. doi: 10.1055/a-0631-4924
15. Hawson S.T. Physical therapy post-hallux abducto valgus correction // *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2014. Vol. 31, № 2. P. 309–322. doi: 10.1016/j.cpm.2014.01.002
16. Waizy H., Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOC). Hallux valgus. Version vom April 2014.
17. Smyth N.A., Ayier A.A. Introduction: Why Are There so Many Different Surgeries for Hallux Valgus? // *Foot and Ankle Clinics*. 2018. Vol. 23, № 2. P. 171–182. doi: 10.1016/j.fcl.2018.01.001
18. Easley M.E., Trnka H.J. Current concepts review: Hallux valgus part II: Operative treatment // *Foot Ankle Int*. 2007. Vol. 28, № 6. P. 748–758. doi: 10.3113/FAI.2007.0748
19. Kitaoka H.B., Franco M.G., Weaver A.L., Ilstrup D.M. Simple Bunionectomy with Medial Capsulorrhaphy // *Foot Ankle*. 1991. Vol. 12, № 2. P. 86–91. doi: 10.1177/107110079101200205
20. Izzo A., Vallefucio S., Basso M.A., et al. Role of lateral soft tissue release in percutaneous hallux valgus surgery: a systematic review and meta-analysis of the literature // *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022. Vol. 143, № 7. P. 3997–4007. doi: 10.1007/s00402-022-04693-x
21. Schneider W. Distal soft tissue procedure in hallux valgus surgery: Biomechanical background and technique // *International Orthopaedics*. 2013. Vol. 37, № 9. P. 1669–1675. doi: 10.1007/s00264-013-1959-5
22. Hromádka R., Barták V., Bek J., et al. Lateral Release in Hallux Valgus Deformity: From Anatomic Study to Surgical Tip // *Foot Ankle Surg*. 2013. Vol. 52, № 3. P. 298–302. doi: 10.1053/j.jfas.2013.01.003
23. Dalmau-Pastor M., Malagelada F., Cordier G., et al. Anatomical Study of Minimally Invasive Lateral Release Techniques for Hallux Valgus Treatment // *Foot Ankle Int*. 2020. Vol. 41, № 8. P. 984–992. doi: 10.1177/1071100720920863
24. Simons P., Klos K., Loracher C., et al. Lateral soft-tissue release through a medial incision: Anatomic comparison of two techniques // *Foot Ankle Surg*. 2015. Vol. 21, № 2. P. 113–118. doi: 10.1016/j.fas.2014.10.004
25. Seo J.H., Lee H.S., Choi Y.R., Park S.H. Distal chevron osteotomy with lateral release for moderate to severe hallux valgus patients aged sixty years and over // *Int Orthop*. 2020. Vol. 44, № 6. P. 1099–1105. doi: 10.1007/s00264-020-04562-5
26. Augoyard R., Largey A., Munoz M.A., Canovas F. Efficacy of first metatarsophalangeal joint lateral release in hallux valgus surgery // *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. 2013. Vol. 99, № 4. P. 425–431. doi: 10.1016/j.otsr.2013.01.009
27. Диваков М.Г., Осочук В.С. Остеотомия «scarf» в лечении больных с вальгусной деформацией I пальца стопы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2001. Т. 8, №3. С. 41–45. doi: 10.17816/vto100244
28. Гуди С.М., Епишин В.В., Корочкин С.Б., Кузнецов В.В., Самохин А.Г., Пахомов И.А. Клинико-исторические аспекты лечения hallux valgus (часть II) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2019. Т. 26, №3. С. 49–53. doi: 10.17116/vto201903149
29. Menz H.B., Munteanu S.E. Radiographic validation of the Manchester scale for the classification of hallux valgus deformity // *Rheumatology*. 2005. Vol. 44, № 8. P. 1061–1066. doi: 10.1093/rheumatology/keh687
30. Pinney S., Song K., Chou L. Surgical Treatment of Mild Hallux Valgus Deformity: The State of Practice Among Academic Foot and Ankle Surgeons // *Foot Ankle Int*. 2006. Vol. 27, № 11. P. 970–3. doi: 10.1177/107110070602701118
31. Smith S.E., Landorf K.B., Butterworth P.A., Menz H.B. Scarf versus Chevron Osteotomy for the Correction of 1–2 Intermetatarsal Angle in Hallux Valgus: A Systematic Review and Meta-analysis // *Foot Ankle Surg*. 2012. Vol. 51, № 4. P. 437–444. doi: 10.1053/j.jfas.2012.02.016
32. Coetzee J.C., Rippstein P. Surgical strategies: Scarf osteotomy for hallux valgus // *Foot Ankle Int*. 2007. Vol. 28, № 4. P. 529–535. doi: 10.3113/FAI.2007.0529
33. Kaufmann G., Hofer P., Braitto M., et al. Effect of Akin osteotomy on Hallux valgus correction after Scarf osteotomy with Hallux valgus interphalangeus // *Foot Ankle Int*. 2019. Vol. 40, № 10. P. 1182–1188. doi: 10.1177/1071100719855043
34. Lechler P., Feldmann C., Köck F.X., et al. Clinical outcome after Chevron-Akin double osteotomy versus isolated Chevron procedure: A prospective matched group analysis // *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012. Vol. 132, № 1. P. 9–13. doi: 10.1007/s00402-011-1385-3
35. Rettedal D., Lowery N.J. Proximal phalangeal osteotomies for hallux abductovalgus deformity // *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2014. Vol. 31, № 2. P. 213–220. doi: 10.1016/j.cpm.2013.12.003
36. Lenz C.G., Niehaus R., Knych I., Eid K., Borbas P. Scarf osteotomy for hallux valgus deformity: Radiological outcome, metatarsal length and early complications in 118 feet // *Foot Ankle Surg*. 2021. Vol. 27, № 1. P. 20–24. doi: 10.1016/j.fas.2020.01.002
37. Lim W.S.R., Rikhray I.S., Koo K.O.T. Simultaneous bilateral hallux valgus surgery: Percutaneous or conventional? Early results of a matched study from a tertiary institution // *Foot Ankle Surg*. 2021. Vol. 27, № 4. P. 377–380. doi: 10.1016/j.fas.2020.04.014
38. Coughlin M.J., Jones C.P. Hallux valgus: Demographics, etiology, and radiographic assessment // *Foot Ankle Int*. 2007. Vol. 28, № 7. P. 759–777. doi: 10.3113/FAI.2007.0759
39. Young K.W., Park Y.U., Kim J.S., Jegal H., Lee K.T. Unilateral hallux valgus: Is it true unilaterality, or does it progress to bilateral deformity? // *Foot Ankle Int*. 2013. Vol. 34, № 4. P. 498–503. doi: 10.1177/1071100712469333
40. Boychenko A.V., Solomin L.N., Parfeyev S.G., et al. Efficacy of bilateral simultaneous hallux valgus correction compared to unilateral // *Foot Ankle Int*. 2015. Vol. 36, № 11. P. 1339–1343. doi: 10.1177/1071100715589174
41. Carvalho P., Viana G., Flora M., Emanuel P., Diniz P. Percutaneous hallux valgus treatment: Unilaterally or bilaterally // *Foot Ankle Surg*. 2016. Vol. 22, № 4. P. 248–253. doi: 10.1016/j.fas.2015.11.002
42. Bettenhausen D.A., Cragel M. The offset-V osteotomy with screw fixation: A retrospective evaluation of unilateral versus bilateral surgery // *Foot Ankle Surg*. 1997. Vol. 36, № 6. P. 418–421. doi: 10.1016/s1067-2516(97)80092-0

43. Barg A., Harmer J.R., Presson A.P., et al. Unfavorable outcomes following surgical treatment of hallux valgus deformity: A systematic literature review // *Journal of Bone and Joint Surgery — American Volume*. 2018. Vol. 100, № 18. P. 1563–1573. doi: 10.2106/JBJS.17.00975

44. Givissis P., Karataglis D., Christodoulou A., Terzidis I., Pournaras J. Wilson osteotomy stabilised by means of internal fixation for the treatment of hallux valgus // *Acta Orthopaedica Belgica*. 2004. Vol. 70, № 1. P. 57–63.

45. Bock P., Kluger R., Kristen K.H., et al. The scarf osteotomy with minimally invasive lateral release for treatment of hallux valgus deformity intermediate and long-term results // *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2014. Vol. 97, № 15. P. 1238–1245. doi: 10.2106/JBJS.N.00971

46. Park Y.B., Lee K.B., Kim S.K., Seon J.K., Lee J.Y. Comparison of distal soft-tissue procedures combined with a distal chevron osteotomy for moderate to severe hallux valgus: First web-space versus transarticular approach // *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2013. Vol. 95, № 21. P. e158. doi: 10.2106/JBJS.L.01017

47. Glazebrook M., Copithorne P., Boyd G., et al. Proximal opening wedge osteotomy with wedge-plate fixation compared with proximal chevron osteotomy for the treatment of hallux valgus: A prospective, randomized study // *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2014. Vol. 96, № 19. P. 1585–1592. doi: 10.2106/JBJS.M.00231

48. Chen J.Y., Lee M.J., Rikhray K., et al. Effect of Obesity on Outcome of Hallux Valgus Surgery // *Foot Ankle Int*. 2015. Vol. 36, № 9. P. 1078–1083. doi: 10.1177/1071100715581449

REFERENCES

1. Hecht P.J., Lin T.J. Hallux valgus. *Medical Clinics of North America*. 2014;98(2):227–232. doi: 10.1016/j.mcna.2013.10.007

2. Galois L. History of surgical treatments for hallux valgus. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2018;28(8):1633–1639. doi: 10.1007/s00590-018-2235-6

3. Gudi S.M., Epishin V.V., Korochkin S.B., et al. Clinical historical aspects of treatment of hallux valgus (part I). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2019;26(2):60–66. doi: 10.17116/vto201902160

4. Usoltsev I.V., Leonova S.N. Problems of diagnosis and surgical treatment of Hallux valgus (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(6):69–75. doi: 10.12737/article_5a0a869e6b7f52.08755802

5. Matar H.E., Platt S.R. Overview of randomised controlled trials in hallux valgus surgery (2,184 patients). *Foot Ankle Surg*. 2021;27(4):351–356. doi: 10.1016/j.fas.2020.04.013

6. Menz H.B., Roddy E., Thomas E., Croft P.R. Impact of hallux valgus severity on general and foot-specific health-related quality of life. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):396–404. doi: 10.1002/acr.20396

7. Shinohara M., Yamaguchi S., Ono Y., et al. Anatomical factors associated with progression of hallux valgus. *Foot Ankle Surg*. 2022;28(2):240–244. doi: 10.1016/j.fas.2021.03.019

8. Zirngibl B., Grifka J., Baier C., Götz J. Hallux valgus: Etiology, diagnosis, and therapeutic principles. *Orthopade*. 2017;46(3):283–296. doi: 10.1007/s00132-017-3397-3

9. Privalov A. Hallux valgus: causes and modern methods of surgical treatment. *Eстетическая медицина*. 2021;(1):93–96. (in Russ).

10. Heineman N., Liu G., Pacicca T., et al. Clinical and imaging assessment and treatment of hallux valgus. *Acta Radiologica*. 2020;61(1):56–66. doi: 10.1177/0284185119847675

11. Serova N.S., Belyaev A.S., Bobrov D.S., Ternovoy K.S. Modern X-ray diagnosis of adult acquired flatfoot deformity. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2017;98(5):275–80. doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-5-275-280

12. Welck M.J., Al-Khudairi N. Imaging of Hallux Valgus: How to Approach the Deformity. *Foot and Ankle Clinics*. 2018;23(2):183–192. doi: 10.1016/j.fcl.2018.01.002

13. Kim M.-H., Yi C.H., Weon J.H., et al. Effect of toe-spread-out exercise on hallux valgus angle and cross-sectional area of abductor hallucis muscle in subjects with hallux valgus. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(4):1019–22. doi: 10.1589/jpts.27.1019

14. Schulze C., Böhme N., Hacke C., Gutcke A., Bergschmidt P. Kramer and Chevron Osteotomy for Hallux Valgus Deformity — Retrospective Comparison of Functional and Radiological Results. *Z Orthop Unfall*. 2019;157(1):29–34. doi: 10.1055/a-0631-4924

15. Hawson S.T. Physical therapy post-hallux abducto valgus correction. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2014;31(2):309–322. doi: 10.1016/j.cpm.2014.01.002

16. Waizy H. German Society of Orthopedics and Orthopedic Surgery (DGOC). *Hallux valgus*. Version of April 2014. (In German).

17. Smyth N.A., Aiyer A.A. Introduction: Why Are There so Many Different Surgeries for Hallux Valgus? *Foot and Ankle Clinics*. 2018;23(2):171–182. doi: 10.1016/j.fcl.2018.01.001

18. Easley M.E., Trnka H.J. Current concepts review: Hallux valgus part II: Operative treatment. *Foot Ankle Int*. 2007;28(6):748–758. doi: 10.3113/FAI.2007.0748

19. Kitaoka H.B., Franco M.G., Weaver A.L., Ilstrup D.M. Simple Bunionectomy with Medial Capsulorrhaphy. *Foot Ankle*. 1991;12(2):86–91. doi: 10.1177/107110079101200205

20. Izzo A., Vallefucio S., Basso M.A., et al. Role of lateral soft tissue release in percutaneous hallux valgus surgery: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022;143(7):3997–4007. doi: 10.1007/s00402-022-04693-x

21. Schneider W. Distal soft tissue procedure in hallux valgus surgery: Biomechanical background and technique. *International Orthopaedics*. 2013;37(9):1669–1675. doi: 10.1007/s00264-013-1959-5

22. Hromádka R., Barták V., Bek J., et al. Lateral Release in Hallux Valgus Deformity: From Anatomic Study to Surgical Tip. *Foot Ankle Surg*. 2013;52(3):298–302. doi: 10.1053/j.fas.2013.01.003

23. Dalmau-Pastor M., Malagelada F., Cordier G., et al. Anatomical Study of Minimally Invasive Lateral Release Techniques for Hallux Valgus Treatment. *Foot Ankle Int*. 2020;41(8):984–992. doi: 10.1177/1071100720920863

24. Simons P., Klos K., Loracher C., et al. Lateral soft-tissue release through a medial incision: Anatomic comparison of two techniques. *Foot Ankle Surg*. 2015;21(2):113–118. doi: 10.1016/j.fas.2014.10.004

25. Seo J.H., Lee H.S., Choi Y.R., Park S.H. Distal chevron osteotomy with lateral release for moderate to severe hallux valgus patients aged sixty years and over. *Int Orthop*. 2020;44(6):1099–1105. doi: 10.1007/s00264-020-04562-5

26. Augoyard R., Largey A., Munoz M.A., Canovas F. Efficacy of first metatarsophalangeal joint lateral release in hallux valgus surgery. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. 2013;99(4):425–431. doi: 10.1016/j.otsr.2013.01.009

27. Divakov MG, Osochuk VS. Osteotomy "scarf" in the treatment of patients with valgus deformity of the first toe. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2001;8(3):41–45. doi: 10.17816/vto100244
28. Gudi SM, Epishin VV, Korochkin SB, et al. Clinical historical aspects of treatment of *hallux valgus* (part II). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2019;26(3):49–53. doi: 10.17116/vto201903149
29. Menz HB, Munteanu SE. Radiographic validation of the Manchester scale for the classification of hallux valgus deformity. *Rheumatology*. 2005;44(8):1061–1066. doi: 10.1093/rheumatology/keh687
30. Pinney S, Song K, Chou L. Surgical Treatment of Mild Hallux Valgus Deformity: The State of Practice Among Academic Foot and Ankle Surgeons. *Foot Ankle Int*. 2006;27(11):970–3. doi: 10.1177/107110070602701118
31. Smith SE, Landorf KB, Butterworth PA, Menz HB. Scarf versus Chevron Osteotomy for the Correction of 1–2 Intermetatarsal Angle in Hallux Valgus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Foot Ankle Surg*. 2012;51(4):437–444. doi: 10.1053/j.jfas.2012.02.016
32. Coetzee JC, Rippstein P. Surgical strategies: Scarf osteotomy for hallux valgus. *Foot Ankle Int*. 2007;28(4):529–535. doi: 10.3113/FAI.2007.0529
33. Kaufmann G, Hofer P, Braito M, et al. Effect of Akin osteotomy on Hallux valgus correction after Scarf osteotomy with Hallux valgus interphalangeus. *Foot Ankle Int*. 2019;40(10):1182–1188. doi: 10.1177/1071100719855043
34. Lechler P, Feldmann C, Köck FX, et al. Clinical outcome after Chevron-Akin double osteotomy versus isolated Chevron procedure: A prospective matched group analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132(1):9–13. doi: 10.1007/s00402-011-1385-3
35. Rettedal D, Lowery NJ. Proximal phalangeal osteotomies for hallux abductovalgus deformity. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2014;31(2):213–220. doi: 10.1016/j.cpm.2013.12.003
36. Lenz CG, Niehaus R, Knysch I, Eid K, Borbas P. Scarf osteotomy for hallux valgus deformity: Radiological outcome, metatarsal length and early complications in 118 feet. *Foot Ankle Surg*. 2021;27(1):20–24. doi: 10.1016/j.fas.2020.01.002
37. Lim WSR, Rikhray IS, Koo KOT. Simultaneous bilateral hallux valgus surgery: Percutaneous or conventional? Early results of a matched study from a tertiary institution. *Foot Ankle Surg*. 2021;27(4):377–380. doi: 10.1016/j.fas.2020.04.014
38. Coughlin MJ, Jones CP. Hallux valgus: Demographics, etiology, and radiographic assessment. *Foot Ankle Int*. 2007;28(7):759–777. doi: 10.3113/FAI.2007.0759
39. Young KW, Park YU, Kim JS, Jegal H, Lee KT. Unilateral hallux valgus: Is it true unilaterality, or does it progress to bilateral deformity? *Foot Ankle Int*. 2013;34(4):498–503. doi: 10.1177/1071100712469333
40. Boychenko AV, Solomin LN, Parfeyev SG, et al. Efficacy of bilateral simultaneous hallux valgus correction compared to unilateral. *Foot Ankle Int*. 2015;36(11):1339–1343. doi: 10.1177/1071100715589174
41. Carvalho P, Viana G, Flora M, Emanuel P, Diniz P. Percutaneous hallux valgus treatment: Unilaterally or bilaterally. *Foot Ankle Surg*. 2016;22(4):248–253. doi: 10.1016/j.fas.2015.11.002
42. Bettenhausen DA, Cragel M. The offset-V osteotomy with screw fixation: A retrospective evaluation of unilateral versus bilateral surgery. *Foot Ankle Surg*. 1997;36(6):418–421. doi: 10.1016/s1067-2516(97)80092-0
43. Barg A, Harmer JR, Presson AP, et al. Unfavorable outcomes following surgical treatment of hallux valgus deformity: A systematic literature review. *Journal of Bone and Joint Surgery — American Volume*. 2018;100(18):1563–1573. doi: 10.2106/JBJS.17.00975
44. Givissis P, Karataglis D, Christodoulou A, Terzidis I, Pournaras J. Wilson osteotomy stabilised by means of internal fixation for the treatment of hallux valgus. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2004;70(1):57–63.
45. Bock P, Kluger R, Kristen KH, et al. The scarf osteotomy with minimally invasive lateral release for treatment of hallux valgus deformity intermediate and long-term results. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2014;97(15):1238–1245. doi: 10.2106/JBJS.N.00971
46. Park YB, Lee KB, Kim SK, Seon JK, Lee JY. Comparison of distal soft-tissue procedures combined with a distal chevron osteotomy for moderate to severe hallux valgus: First web-space versus transarticular approach. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2013;95(21):e158. doi: 10.2106/JBJS.L.01017
47. Glazebrook M, Copithorne P, Boyd G, et al. Proximal opening wedge osteotomy with wedge-plate fixation compared with proximal chevron osteotomy for the treatment of hallux valgus: A prospective, randomized study. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2014;96(19):1585–1592. doi: 10.2106/JBJS.M.00231
48. Chen JY, Lee MJ, Rikhray K, et al. Effect of Obesity on Outcome of Hallux Valgus Surgery. *Foot Ankle Int*. 2015;36(9):1078–1083. doi: 10.1177/1071100715581449

ОБ АВТОРАХ

* Семенистый Максим Николаевич;

адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;
ORCID: 0009-0008-1417-063X;
eLibrary SPIN: 4442-8470;
e-mail: semenisty_max@mail.ru

Очкуренко Александр Алексеевич, д-р мед. наук,
профессор;
ORCID: 0000-0002-1078-9725;
eLibrary SPIN: 8324-2383;
e-mail: cito-omo@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Maksim N. Semenisty;

address: 10 Priorova str., 115172, Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0008-1417-063X;
eLibrary SPIN: 4442-8470;
e-mail: semenisty_max@mail.ru

Alexander A. Ochurenko, MD, Dr. Sci. (Med.),
professor;
ORCID: 0000-0002-1078-9725;
eLibrary SPIN: 8324-2383;
e-mail: cito-omo@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Семенистая Оксана Александровна;

ORCID: 0009-0000-0734-7654;

eLibrary SPIN: 6241-6282;

e-mail: ksenia_16.07.90@mail.ru

Османов Даниил Игоревич;

ORCID: 0009-0004-2148-7978;

e-mail: osmanoff.dany@yandex.ru

Oksana A. Semenistaya;

ORCID: 0009-0000-0734-7654;

eLibrary SPIN: 6241-6282;

e-mail: ksenia_16.07.90@mail.ru

Daniil I. Osmanov;

ORCID: 0009-0004-2148-7978;

e-mail: osmanoff.dany@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611104>

Применение моноклональных человеческих антител к RANKL в терапии аневризмальных костных кист

Н.В. Абдиба¹, А.П. Поздеев², Н.Г. Чигвария², Б.Х. Долгиев²¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Аневризмальная костная киста — это редкое местно-деструктивное доброкачественное новообразование с преимущественной локализацией в костях. Аневризмальные костные кисты составляют от 1 до 6% первичных костных опухолей, при этом 80% случаев этих поражений приходится на второе десятилетие жизни, с небольшим превалированием частоты случаев в женской популяции. В настоящее время вопрос оптимального лечения аневризмальной костной кисты остаётся открытым. Существует множество способов лечения, каждый из которых имеет свои показания, преимущества и недостатки. Исследование ключевых патогенетических основ процесса подразумевает внедрение таргетной терапии аневризмальной костной кисты. В настоящем обзоре была систематизирована классификация, рассмотрен патогенез заболевания с молекулярной и генетической точек зрения. Изучен механизм таргетной терапии с применением моноклональных человеческих антител к RANKL. Рассмотрены все представленные в доступных базах данных статьи в период с 2012 по июль 2023 года, на основе этого сделаны выводы о наиболее частой локализации аневризмальных костных кист, возрасте и половой принадлежности пациентов, режиме дозирования, результате лечения и возможных осложнениях в течение терапии. Таким образом, применение деносумаба имеет терапевтические преимущества с точки зрения клинических и рентгенологических результатов у пациентов с аневризмальной костной кистой. Актуален вопрос применения деносумаба при лечении пациентов с аневризмальной костной кистой сложной анатомической локализации, а также в случаях агрессивного рецидивирующего течения патологического процесса.

Ключевые слова: аневризмальная костная киста; этиология; патогенез; лечение; антитела; деносумаб.

Как цитировать:

Абдиба Н.В., Поздеев А.П., Чигвария Н.Г., Долгиев Б.Х. Применение моноклональных человеческих антител к RANKL в терапии аневризмальных костных кист // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 261–271. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611104>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611104>

Aneurysmal bone cysts therapy using monoclonal human antibodies to RANKL

Nino V. Abdiba¹, Alexander P. Pozdeev², Nicolay G. Chigvarya², Bahauddin H. Dolgiev²

¹ R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia;

² H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Aneurysmal bone cyst is a rare, locally destructive, benign neoplasm with a predominant localization in the bones. Aneurysmal bone cyst accounts for 1%–6% of primary bone tumors, and 80% of these lesions occur in the second decade of life with a slight prevalence in the female population. Currently, the optimal aneurysmal bone cyst treatment remains unclear. There are various treatment methods, each of which has its own indications, advantages, and disadvantages. The study of the key pathogenetic foundations of the process indicates the introduction of targeted aneurysmal bone cyst therapy. This study presents the systematized classification and description of the disease pathogenesis regarded from molecular and genetic viewpoints. The mechanism of targeted therapy based on the use of monoclonal human antibodies to RANKL has been studied. Articles published in 2012–2023 (July) were considered. Consequently, conclusions concerning the most common aneurysmal bone cyst localizations, patient's age and sex, dosage regimen, treatment result, and possible complications during the therapy have been made. Thus, denosumab has therapeutic advantages regarding clinical and radiological results in patients with aneurysmal bone cyst. Closely relevant is the issue of using denosumab in the treatment of patients with aneurysmal bone cyst of complex anatomical localization and in cases of aggressive recurrence of the pathological process.

Keywords: aneurysmal bone cyst; etiology; pathogenesis; treatment; antibodies; Denosumab.

To cite this article:

Abdiba NV, Pozdeev AP, Chigvariya NG, Dolgiev BH. Aneurysmal bone cysts therapy using monoclonal human antibodies to RANKL. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):261–271. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611104>

ВВЕДЕНИЕ

Аневризмальная костная киста (АКК) — это редкое местно-деструктивное доброкачественное новообразование с преимущественной локализацией в костях. Однако, согласно данным мировой литературы, существуют единичные случаи поражения мягких тканей [1]. Статистически, по наблюдениям различных авторов, АКК составляют от 1 до 6% первичных костных опухолей, при этом 80% случаев данных поражений приходится на второе десятилетие жизни, а ретроспективные исследования демонстрируют небольшое превалирование частоты случаев АКК в женской популяции [2, 3].

Патологический очаг может располагаться в любой кости скелета, преимущественно локализуется в метафизах длинных костей — 67–70%, вертебральная локализация АКК регистрируется в 8–30%, кости таза поражаются в 9–10% случаев [2, 3]. Впервые аневризмальная костная киста была описана в 1942 году докторами Н.Л. Jaffe и L. Liechtenstein, которые зафиксировали клиническое наблюдение за 19 пациентами с предположительно солитарными костными кистами, обнаружив в двух случаях «нетипичную, содержащую кровь кисту большого размера» [4]. Однако впоследствии термин «аневризмальная костная киста» оказался неточен, так как при данной патологии повреждения не являются ни аневризмальными, ни истинно кистозными, поскольку при гистологическом исследовании не выявляется эндотелиальной выстилки. Патологический очаг представляет собой полость, заполненную кровью в жидком и коагулированном состоянии, разделённую фиброзными перегородками (септами) из незрелой трабекулярной костной или остеонидной ткани без эндотелия. Строма состоит из фибробластов, веретенообразных клеток, многоядерных гигантских клеток [5, 6].

В настоящее время вопрос оптимального лечения АКК остаётся открытым. Существует множество способов лечения (хирургическое, склеротерапия, лучевая терапия, селективная эмболизация артерий и прочие), каждый из которых имеет свои показания, преимущества и недостатки. Несмотря на доброкачественный характер процесса, локальная агрессивность АКК, высокая частота рецидивов (до 19%) потребовали дальнейшего изучения патологического процесса, введения новых методов лечения. Исследования ключевых патогенетических основ процесса подразумевают внедрение таргетной терапии АКК [7]. Применение моноклональных человеческих антител к RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) в терапии аневризмальных костных кист является перспективным методом, требующим дальнейшего изучения.

Цель настоящего обзора заключалась в обобщении и систематизации литературных данных в отношении патогенетического лечения аневризмальных костных кист различной локализации с применением моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаба).

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературных источников был выполнен в базах данных Google Scholar, PubMed, Medline, eLibrary, Cochrane с использованием ключевых слов «аневризмальная костная киста», «деносумаб», «anti-RANKL therapy», «aneurysmal bone cysts», «denosumab», «bone cysts».

Ретроспективно были рассмотрены источники на английском и русском языках (полнотекстовые статьи и рефераты статей), содержащие информацию об эпидемиологии, клиническом течении и патогенезе АКК. Центральным звеном исследования являлись работы, посвящённые таргетному лечению АКК. Критерии включения в исследование: пациенты с диагнозом АКК, проспективные и ретроспективные наблюдения за пациентами с АКК, в терапии которых применялся деносумаб в качестве адъювантного либо основного лечения. Для каждого из рассмотренных исследований ретроспективно изучались следующие данные: авторы, год публикации, структура выборки исследования, клиническая эффективность, дозировка деносумаба, длительность наблюдения, исходы и побочные явления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Классификация и стадийность аневризмальных костных кист

Выделяют два типа АКК: первичные (de novo), которые составляют две трети всех случаев (70%), и вторичные, составляющие почти треть случаев (30%), чаще всего связанные с широким спектром костных нарушений, таких как гигантоклеточная опухоль (ГКО), остеобластома, хондробластома, остеосаркома низкой степени злокачественности, хондромиксоидная фиброма, неоссифицирующаяся фиброма и фиброзная дисплазия [8, 9].

Течение АКК характеризуется стадийностью процесса, чётко прослеживаются три фазы заболевания: остеолит, отграничение и восстановление [10]. В соответствии с системой стадирования доброкачественных новообразований опорно-двигательного аппарата по Enneking [11] выделяют:

- стадию 1 (латентную (неактивную)): АКК обычно обнаруживается случайно и протекает бессимптомно;
- стадию 2 (активную): характеризуется обширным поражением кости, её локальным вздутием и истончением кортикального слоя, у пациентов отмечается умеренный болевой синдром;
- стадию 3 (агрессивную): характеризуется высоким потенциалом к распространению, выраженным деструктивным процессом в зоне патологического очага с тенденцией к экзофитному росту, что иногда ошибочно интерпретируется как злокачественный опухолевый процесс. У пациентов наблюдается выраженный болевой синдром.

Также существует классификация Саратта с соавт. [12, 13], в которой выделяют пять морфологических типов аневризмальной костной кисты:

- тип 1: центрально расположенный патологический очаг в метафизарной части кости;
- тип 2: поражение целого сегмента кости со вздутием кости и истончением кортикальной пластинки;
- тип 3: эксцентрическое метафизарное поражение с отсутствием или минимальным поражением (вздутие и истончение) кортикальной пластинки;
- тип 4: субпериостальная реакция с отсутствием или минимальным разрушением кортикальной пластинки;
- тип 5: периостальная диспозиция вследствие разрушения кортикального слоя и расширения внутри губчатого вещества кости.

Патогенез аневризальной костной кисты

Первоначально считалось, что АКК возникает вследствие сосудистой мальформации с последующим повышением венозного давления, что приводило к усилению внутрикостного давления и экстравазации клеточного и плазменного содержимого в кистозные полости внутри кости. В конечном итоге в полостях прогрессировал литический процесс, что приводило к локальному вздутию кости [6, 14].

В настоящее время активно изучается неопластическая природа аневризальной костной кисты, доказанная ещё в 1999 году в работе Panoutsakopoulos с соавт. В ходе исследования была показана хромосомная транслокация $t(16;17)(q22;p13)$ как цитогенетическая аномалия при первичной аневризальной костной кисте с участием гена *USP6*, расположенного на хромосоме 17p13 [15, 16].

Впоследствии было выявлено, что данная транслокация перемещает промотор гена *CDH11*, обильно экспрессируемого в костях, в область перед геном *USP6* (*TRE2*, *TRE17*) [17]. В последние годы выявлено множество различных транслокаций при аневризальной костной кисте, причём все они были связаны с активацией гена *USP6* в локусе 17p13 [18].

Специфические транслокации при аневризальной костной кисте представлены в табл. 1 [16].

Таким образом, патогенез большинства первичных аневризальных костных кист включает в себя усиление

экспрессии гена *USP6* при помощи более активного промотора [19]. Продукт гена *USP6* ответственен за ремоделирование актина [20], а также индуцирует экспрессию матриксных металлопротеаз [14], запускает сигнализацию костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein, BMP) и при этом ингибирует дифференцировку преостеобластов. *TRE17* индуцирует транскрипцию *MMP-9* путём активации NF- κ B (ядерного фактора «каппа-би») [21].

Патогенетической основой АКК является нарушение системы RANK/RANKL/OPG (система рецептора активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В (RANK), его лиганда — RANKL и остеопротегерина), которая участвует в развитии ряда патологических процессов, связанных с моделированием костной ткани, а также онкологическими процессами [22]. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG — ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеолит [23].

С молекулярной точки зрения АКК включают остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки, экспрессирующие высокие RANK, и неопластические стромальные клетки, экспрессирующие высокие уровни лиганда RANK (RANKL). Взаимодействие RANK–RANKL активирует сигнальный каскад, который способствует аномально повышенной резорбции костной ткани, остеолитизу и деструкции [14].

Таким образом, можно говорить о дисбалансе регуляторной системы функционирования остеокластов RANK–RANKL–OPG, при которой повышаются взаимодействия RANK–RANKL, при низком уровне OPG, в норме выступающем ингибитором дифференцировки и созревания остеокластов [24, 25]. OPG создаёт так называемую «ловушку» для RANKL, в результате чего он не соединяется со своим рецептором, то есть не происходит взаимодействие RANK–RANKL.

Деносумаб, подобно OPG, оказывает антирезорбтивное действие благодаря снижению дифференцировки, активности и жизнеспособности остеокластов, связывая RANKL и предотвращая его взаимодействие с рецептором RANK [24]. О деносумабе как антирезорбтивном препарате, обладающем дозозависимым эффектом, стало известно в 2004 году, когда были опубликованы первые результаты его применения у женщин с остеопорозом в постменопаузальном периоде [25]. Далее серия исследований показала эффективность деносумаба в терапии гигантоклеточной опухоли [26–32]. В 2013 году деносумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (Food and Drug Administration) в качестве лечения неоперабельных гигантоклеточных опухолей. Учитывая гистопатологическое сходство между ГКО и АКК, описаны случаи применения деносумаба в терапии off-label при АКК сложной локализации, агрессивного, рецидивирующего течения [33–49].

Таблица 1. Специфические генные транслокации при аневризальной костной кисте

Table 1. Specific gene translocations in aneurysmal bone cysts

Транслокация	Вовлечённый ген
$t(16;17)(q22;p13)$	CDH11-USP6 (TRE2)
$t(1;17)(p34.1e34.3;p13)$	TRAP150-USP6
$t(3;17)(q21;p13)$	ZNF9-USP6
$t(9;17)(q22;p13)$	OMD-USP6
$t(17;17)(q12;p13)$	COL1A1-USP6

Анализ серии случаев использования деносумаба в качестве основной и адъювантной терапии аневризмальной костной кисты

Все серии случаев зафиксированы в табл. 2. С 2012 по июль 2023 года описано и опубликовано 18 статей, посвящённых терапии АКК с применением моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаба) [33–48]. Суммарно данная терапия применялась при лечении 51 пациента, среди которых было 56,9% ($n=29$) лиц мужского пола и 43,1% ($n=22$) — женского. В отношении локализации патологического очага были получены следующие данные:

- позвоночник — 58,8% ($n=30$) случаев;
- кости таза — 15,7% ($n=8$);
- лучевая кость — 3,9% ($n=2$);
- бедренная кость — 3,9% ($n=2$);
- плечевая кость — 3,9% ($n=2$);
- локтевая кость — 1,9% ($n=1$);
- малоберцовая кость — 1,9% ($n=1$);
- большеберцовая кость — 1,9% ($n=1$);
- таранная кость — 1,9% ($n=1$);
- седьмой рёберно-позвоночный сустав — 1,9% ($n=1$);
- кости черепа — 3,9% ($n=2$).

Более 80% пациентов, получающих терапию деносумабом, составляли дети в возрасте от 0 до 19 лет. При этом, согласно табл. 3, превалировали пациенты возрастной группы 10–19 лет (58,8%), что уже является общепризнанным эпидемиологическим фактом в отношении АКК.

Многие пациенты имели длительный анамнез заболевания, предшествующее лечение включало как однократное хирургическое вмешательство, так и серию повторных операций, с периодическим рецидивированием процесса. Среди используемого лечения были описаны следующие тактики, предшествующие терапии деносумабом: гемиламинэктомия, ламинэктомия, вертебрэктомия, кюретаж и пластика дефекта, кюретаж и обработка фенолом, кюретаж и заполнение гелем, инъекции полидоканола 3%, метилпреднизолона и кальцитонина, введение интерферона альфа, краевая резекция опухоли с пластикой дефекта, транспедикулярная фиксация позвоночного столба, радикальная резекция, селективная артериальная эмболизация (САЗ), частичная эндоскопическая резекция опухоли, химиотерапия (адриамицином, ифосфамидом).

Выбор данного консервативного метода лечения обосновывался авторами различными причинами: сложной локализацией патологического очага, неоправданным травматизмом хирургического лечения, рецидивированием после применения кюретажа, костной пластики, инъекции полидоканола и эмболизации, агрессивным течением АКК, невозможностью проведения САЗ.

В публикациях наблюдалось несколько схем дозирования препарата. В отношении детей с массой тела более 38 кг применялась взрослая схема — ежемесячная подкожная инъекция 120 мг деносумаба, также некоторые авторы в первый месяц использовали интенсивную

терапию — вводили так называемые «нагрузочные дозы» препарата в 1, 8, 15, 29-й дни. Длительность терапии варьировала от 3 до 57 месяцев, количество инъекций препарата — от 3 до 61.

Для детей с массой тела менее 38 кг использовали иные схемы лечения. Так, например, D.W. Pelle с соавт. [35] при лечении пятилетнего пациента с обширной АКК сакрального отдела позвоночника с полной облитерацией спинномозгового канала от L4 до S3 и тяжёлой неврологической симптоматикой начинали с дозы 1,2 мг/кг, увеличивая еженедельно в течение месяца дозировку до конечной дозы 1,6 мг/кг. Далее, после месяца терапии, вводили 1,6 мг/кг один раз в месяц в течение 12 месяцев (15 доз).

T. Lange с соавт. [33], которым принадлежит первая работа по применению деносумаба в терапии АКК, использовали следующие схемы: 70 мг/м² один раз в месяц в течение 4 месяцев (4 дозы) и 70 мг/м² один раз в неделю в течение 4 недель, далее — ежемесячно (7 доз). N. Kugusi с соавт. [42] и S. Raue с соавт. [46] также исходили из данного расчёта дозировки, но применяли большее количество инъекций (9–17 доз) на более обширной группе пациентов.

D. Ntalos с соавт. [39] при лечении пациентки 35 лет с АКК C5 позвонка придерживались тактики применения деносумаба в качестве адъювантной терапии в сочетании с САЗ: первый курс — 60 мг один раз в месяц в течение 12 месяцев, второй курс — 60 мг в месяц в течение 17 месяцев.

H.R. Dürr с соавт. [47] придерживались двух протоколов, а также тактики постепенного снижения и отмены деносумаба. Взрослый протокол: 120 мг в 1, 8, 15 и 29-й дни, один раз в месяц в течение 12 месяцев. Детский протокол: 60 мг каждые 4 недели с двумя дополнительными дозами в 8-й и 15-й дни. При снижении дозировки вводили по 120 мг каждые 2 месяца в течение 6 месяцев и по 120 мг каждые 3 месяца в течение ещё 6 месяцев.

В одной из последних публикаций J.A. Vanderniet с соавт. [50] пациенты получали деносумаб в дозе 70 мг/м² (или 120 мг, если масса тела >50 кг) еженедельно в течение 3 недель, затем один раз в месяц начиная с 29-го дня терапии, при этом дозировка корректировалась в зависимости от возникающих осложнений у пациентов в виде гипер- и гипокальциемии.

Ретроспективный обзор 4 пациентов, получавших деносумаб, с использованием стандартизированного протокола для CGCG в третичном педиатрическом отделении: деносумаб в дозе 70 мг/м² назначался 4 раза в неделю с последующим назначением 2 доз золедроната по 0,025 мг/кг с целью предотвращения рикошетной гиперкальциемии.

Дополнительная терапия в виде Са, витамина D назначалась 86,3% пациентов ($n=44$) в 12 из перечисленных публикаций. Дозировка варьировала от 500 до 1000 мг кальция, от 400 до 1000 ЕД витамина D. Всем пациентам осуществлялся контроль биохимических показателей

Таблица 2. Все серии случаев использования деносумаба в терапии аневризмальной костной кисты
Table 2. All case series of denosumab in the treatment of aneurysmal bone cyst

Год	Авторы	N	Локализация, n	Предшествующее лечение	Дополнительная терапия	Длительность наблюдения, мес	Осложнения, n
2013	Lange T. с соавт. [33]	2	Позвоночник (2)	Хирургическое	Са, витамин D	2–4 (с начала терапии)	Гипокальциемия
2014	Pauli C. с соавт. [34]	1	Лучевая кость	Хирургическое, деносумаб	–	19 (с начала терапии)	Рецидив
2014	Pelle D.W. с соавт. [35]	1	Крестец	Хирургическое (пункция)	–	12 (с начала терапии)	–
2015	Skubitz K.M. с соавт. [36]	1	Крестец	Хирургическое (пункция)	Са, витамин D	12 (с начала терапии)	–
2016	Dubovy A. с соавт. [37]	1	Позвоночник	Хирургическое (в том числе САЗ)	Са, витамин D	12 (с начала терапии)	Неврологические
2016	Ghermandi R. с соавт. [38]	2	Позвоночник	САЗ	–	33–35 (с постановки диагноза)	–
2017	Ntalos D с соавт. [39]	1	Позвоночник	Хирургическое (в том числе САЗ), деносумаб	–	15 (после терапии)	Рецидив
2018	Asi K.W. с соавт. [40]	1	Череп	Хирургическое	–	18 (с начала терапии)	–
2018	Fontenot P.B. с соавт. [41]	1	Малоберцовая кость	Хирургическое	Са, витамин D	36 (после терапии)	–
2018	Kugucu N. с соавт. [42]	9	Позвоночник (3), кости таза (4), нижняя челюсть (1), плечевая кость (1)	Хирургическое, медикаментозное	Са, витамин D	24–33 (с начала терапии) и 10–24 (после терапии)	Эндокринологические (2), гиперкальциемия (2), рецидив (3), повышение дезоксипиридинолина в моче (2), ЖКТ (1), миалгии (1)
2018	Patel R.S. с соавт. [43]	1	Позвоночник	Консервативное	Са, витамин D	12 (после терапии)	–
2018	Palmerini E. с соавт. [44]	9	Позвоночник (3), кости таза (3), локтевая кость (1), большеберцовая кость (1), плечевая кость (1)	Хирургическое	Са, витамин D	3–55 (после терапии)	ЖКТ (1)
2019	Kulkarni A.G. с соавт. [45]	1	Позвоночник	Хирургическое	–	24 (после терапии)	–
2019	Raux S. с соавт. [46]	5	Позвоночник (4), бедренная кость (1)	Хирургическое, деносумаб	Са, витамин D	0–28 (после терапии)	Гипокальциемия (1), гиперкальциемия (2), эндокринологические (1), рецидив (1)
2019	Dürr H.R. с соавт. [47]	6	Крестец (2), лучевая кость (1), бедренная кость (1), таранная кость (1), кости таза (1)	Хирургическое	Са, витамин D	12–36 (после терапии)	Гиперкальциемия (1), рецидив (2), рецидив глиомы (1)
2019	Uprfall-Brown A с соавт. [48]	1	Кости таза	Хирургическое	Са, витамин D	13 (после терапии)	Гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциемия
2021	Del Sindaco G. с соавт. [49]	1	Позвоночник	–	Петлевые диуретики, золедроновая кислота, блокаторы кальциевых каналов	46 (с начала терапии)	Гиперкальциемия, гипертонический криз, вальгусная деформация нижних конечностей, ЖКТ
2023	Vanderniet J.A. с соавт. [50]	7	Позвоночник	Хирургическое, склеротерапия, САЗ	Са, витамин D, золедроновая кислота, ризедронат натрия	Значения варьируют: в среднем 38,4 с начала терапии, 17,6 после терапии	Бессимптомная гипокальциемия (5), рецидивирующая гипокальциемия (2), гиперкальциемия (3)

Примечание. N — количество наблюдений, Са — кальций, САЗ — селективная артериальная эмболизация, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. N — number of observations, Са — calcium, САЗ — selective arterial embolization, ЖКТ — gastrointestinal tract.

Таблица 3. Распределение пациентов по возрасту

Table 3. Age distribution of patients

Возрастной диапазон, лет	Количество пациентов	Процентное соотношение с группой
0–9	11	21,5
10–19	30	58,8
20–29	4	7,8
30–39	3	5,8
40–49	2	3,9
Всего	51	100

крови, в частности, авторы наблюдали за кальциевым обменом, включающим кроме уровня Са в крови (общий, ионизированный) уровень кальцитонина, паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D₃, контроль уровня дезоксиридинолина в моче.

Длительность наблюдения после окончания терапии деносумабом варьировала в широких пределах, где минимальное время наблюдения составило 4 месяца, а максимальное — 42 месяца.

В публикациях описаны следующие осложнения:

- гипокальциемия разной степени тяжести — 15,6% (n=8) [33, 46, 51];
- гиперкальциемия после отмены препарата — 17,6% (n=9) [42, 46–48, 51];
- рецидив — 20,9% (n=9) [34, 39, 42, 46, 47];
- стойкий неврологический дефицит C7 и T1 [37];
- повышение ПТГ — 7,8% (n=4) [39, 50];
- снижение ПТГ — 4,6% (n=2) [42];
- снижение Р — 2,3% (n=1) [48];
- снижение D₃ — 4,6% (n=2) [39, 46, 50, 51];
- повышение дезоксиридинолина в моче — 2,3% (n=1) [42];
- желудочно-кишечные симптомы (без уточнения) — 3,9% (n=2) [47, 50];
- лёгкая мышечная боль — 2,3% (n=1) [47];
- усталость — 2,3% (n=1) [47];
- однократная рвота — 2,3% (n=1) [47];
- рецидив+образование глиомы — 2,3% (n=1) [47].

Во всех случаях рецидивов терапия деносумабом была продолжена с получением хороших результатов. Ни одно из осложнений не закончилось фатально. Авторы подчёркивают тяжесть осложнения в виде гиперкальциемии после терапии в среднем через 4–5 месяцев после лечения [42, 46–48, 51]. В литературе данное осложнение расценивается как «эффект рикошета», при котором отмена деносумаба запускает скачок активности остеокластов. Во всех случаях гиперкальциемии пациенты нуждались в госпитализации, и эти случаи были успешно купированы с применением бисфосфонатов.

Описанные в литературе осложнения в виде остеонекроза верхней челюсти, патологических переломов,

замедления роста зубов, остеолитизиса у данных пациентов не выявлены (табл. 2) [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на биологическую доброкачественность, АКК имеют тенденцию к агрессивному течению, вызывая локальное разрушение кости и деструкцию близлежащих мягких тканей. Некоторые авторы относят АКК к остеокластным дисплазиям (osteoclast bone dysplasias), включая в эту группу заболевания, в основе патогенеза которых лежит нарушение функции остеокластов. К остеокластической патологии относят гигантоклеточную опухоль, херувизм и фиброзную дисплазию.

С 2013 года FDA одобрило применение деносумаба при лечении ГКО. Принимая во внимание морфологическое сходство между ГКО и АКК, некоторые врачи логически пришли к выводу о целесообразности применения деносумаба off-label в терапии АКК в исключительных случаях. В настоящее время существует ограниченное число исследований, посвящённых изучению роли деносумаба в ведении пациентов с АКК. С 2013 по июль 2023 года опубликовано 18 статей по данной тематике и описан 51 пациент. Анализируя источники, можно отметить, что в целом применение деносумаба имеет терапевтические преимущества с точки зрения клинических (купирование симптомов) и рентгенологических (уменьшение размеров опухоли и оссификация патологического очага) результатов у пациентов с АКК. Особенно актуален вопрос применения деносумаба при лечении пациентов с АКК сложной анатомической локализации, а также в случаях агрессивного рецидивирующего течения патологического процесса.

Проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований направлено на то, чтобы сделать чёткие выводы об эффективности и безопасности деносумаба при ведении избранной когорты пациентов с АКК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Абдиба — концепция и дизайн научной работы, сбор информации, обработка материала, написание базового текста, этапное и заключительное редактирование; А.П. Поздеев — концепция и дизайн научной работы, этапное и заключительное редактирование; Н.Г. Чигвария — концепция и дизайн научной работы, этапное и заключительное редактирование; Б.Х. Долгиев — этапное и заключительное редактирование.

Источник финансирования. Не указан.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pietschmann M.F., Oliveira A.M., Chou M.M., et al. Aneurysmal bone cysts of soft tissue represent true neoplasms: a report of two cases // *J Bone Joint Surg Am*. 2011. Vol. 93, № 9. P. e45. doi: 10.2106/JBJS.J.00534
2. Boubbou M., Atarraf K., Chater L., Afifi A., Tizniti S. Aneurysmal bone cyst primary — about eight pediatric cases: radiological aspects and review of the literature // *Pan Afr Med J*. 2013. Vol. 15. P. 111. doi: 10.11604/pamj.2013.15.111.2117
3. Наумов Д.Г., Сперанская Е.А., Мушкин М.А., Маламашин Д.Б., Мушкин А.Ю. Аневризмальная костная киста позвоночника у детей: систематический обзор литературы // *Хирургия позвоночника*. 2019. Т. 16, № 2. С. 49–55. doi: 10.14531/ss2019.2.49-55
4. Jaffe H.L., Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis // *Arch Surg*. 1942. Vol. 44. P. 1004–1025. doi: 10.1001/archsurg.1942.01210240043003
5. Rădulescu R., Bădilă A., Manolescu R., Sajin M., Japie I. Aneurysmal bone cyst — clinical and morphological aspects // *Rom J Morphol Embryol*. 2014. Vol. 55, № 3. P. 977–981.
6. Park H.Y., Yang S.K., Sheppard W.L., et al. Current management of aneurysmal bone cysts // *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016. Vol. 9, № 4. P. 435–444. doi: 10.1007/s12178-016-9371-6
7. Alhumaid I., Abu-Zaid A. Denosumab Therapy in the Management of Aneurysmal Bone Cysts: A Comprehensive Literature Review // *Cureus*. 2019. Vol. 11, № 1. P. e3989. doi: 10.7759/cureus.3989
8. Bonakdarpour A., Levy W.M., Aegerter E. Primary and secondary aneurysmal bone cyst: a radiological study of 75 cases // *Radiology*. 1978. Vol. 126, № 1. P. 75–83. doi: 10.1148/126.1.75
9. Martinez V., Sissons H.A. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology // *Cancer*. 1988. Vol. 61, № 11. P. 2291–304. doi: 10.1002/1097-0142
10. Зубаиров Т.Ф., Поздеев А.П. Хирургическое лечение аневризмальных костных кист таза у детей // *Травматология и ортопедия России*. 2014. № 2. С. 100–106. EDN: SIWBSH
11. Enneking W.F. A system of staging musculoskeletal neoplasms // *Clin Orthop Relat Res*. 1986. № 204. P. 9–24.
12. Capanna R., Bettelli G., Biagini R., et al. Aneurysmal cysts of long bones // *Ital J Orthop Traumatol*. 1985. Vol. 11, № 4. P. 409–417.

ADDITIONAL INFO

Author's contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.V. Abdiba — concept and design of scientific work, collection of information, processing of material, writing the basic text, stage and final editing; A.P. Pozdееv — concept and design of scientific work, stage and final editing; N.G. Chigvaria — concept and design of scientific work, stage and final editing; B.H. Dolgiev — stage and final editing.

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

13. Dabska M., Buraczewski J. Aneurysmal bone cyst. Pathology, clinical course and radiologic appearances // *Cancer*. 1969. Vol. 23. P. 371–89.
14. Ye Y., Pringle L.M., Lau A.W., et al. TRE17/USP6 oncogene translocated in aneurysmal bone cyst induces matrix metalloproteinase production via activation of NF- κ B // *Oncogene*. 2010. Vol. 29, № 25. P. 3619–3629. doi: 10.1038/onc.2010.116
15. Panoutsakopoulos G., Pandis N., Kyriazoglou I., et al. Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts // *Genes Chromosomes Cancer*. 1999. Vol. 26, № 3. P. 265–266. doi: 10.1002/(sici)1098-2264(199911)26:3<265::aid-gcc12>3.0.co;2-#
16. Кушлинский Н.Е., Тимофеев Ю.С. Генетические исследования при опухолях костей // *Вестник российских университетов. Математика*. 2013. № 6 (2). С. 3265–3273. EDN: RTWNIZ
17. Oliveira A.M., Hsi B.L., Weremowicz S., et al. USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64, № 6. P. 1920–1923. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2827
18. Oliveira A.M., Perez-Atayde A.R., Dal Cin P., et al. Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate USP6 transcription by promoter swapping with the ZNF9, COL1A1, TRAP150, and OMD genes // *Oncogene*. 2005. Vol. 24, № 21. P. 3419–3426. doi: 10.1038/sj.onc.1208506
19. Oliveira A.M., Chou M.M., Perez-Atayde A., et al. Aneurysmal bone cyst: a neoplasm driven by upregulation of the USP6 oncogene // *J Clin Oncol*. 2006. Vol. 24, № 1. P. e1. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4818
20. Masuda-Robens J.M., Kutney S.N., Qi H., et al. The TRE17 oncogene encodes a component of a novel effector pathway for Rho GTPases Cdc42 and Rac1 and stimulates actin remodeling // *Mol Cell Biol*. 2003. Vol. 23, № 6. P. 2151–2161. doi: 10.1128/MCB.23.6.2151-2161.2003
21. Lau A.W., Pringle L.M., Quick L., et al. TRE17/ubiquitin-specific protease 6 (USP6) oncogene translocated in aneurysmal bone cyst blocks osteoblastic maturation via an autocrine mechanism involving bone morphogenetic protein dysregulation // *J Biol Chem*. 2010. Vol. 285, № 47. P. 37111–37120. doi: 10.1074/jbc.M110.175133
22. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и её роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) // *Успехи молекулярной онкологии*. 2015. Т. 2, № 3. С. 51–59. EDN: VHUMUJ doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59

23. Dougall W. Molecular Pathways: Osteoclast Dependent and Osteoclast Independent Roles of the RANKL/RANK/OPG Pathway in Tumorigenesis and Metastasis // *Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 18, № 2. P. 326–35. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2507
24. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Деносумаб — первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза // *Современная ревматология*. 2012. Т. 6, № 3. С. 68–73. EDN: PMLQXH
25. Bekker P.J., Holloway D.L., Rasmussen A.S., et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women // *J Bone Miner Res*. 2004. Vol. 19, № 7. P. 1059–66. doi: 10.1359/JBMR.040305
26. Thomas D., Henshaw R., Skubitz K., et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2010. Vol. 11, № 3. P. 275–280. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3
27. Chawla S., Henshaw R., Seeger L., et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2013. Vol. 14, № 9. P. 901–908. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8
28. Rutkowski P., Gaston L., Borkowska A., et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone — Multicenter analysis outside clinical trial // *Eur J Surg Oncol*. 2018. Vol. 44, № 9. P. 1384–1390. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.020
29. Rutkowski P., Ferrari S., Grimer R.J., et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone // *Ann Surg Oncol*. 2015. Vol. 22, № 9. P. 2860–2868. doi: 10.1245/s10434-015-4634-9
30. Borkowska A., Goryń T., Pieńkowski A., et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone // *Oncol Lett*. 2016. Vol. 12, № 6. P. 4312–4318. doi: 10.3892/ol.2016.5246
31. Müller D.A., Beltrami G., Scoccianti G., Campanacci D.A., Franchi A., Capanna R. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone—a case series // *World J Surg Oncol*. 2016. Vol. 14, № 1. P. 281. doi: 10.1186/s12957-016-1034-y
32. Traub F., Singh J., Dickson B.C., et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone // *Eur J Cancer*. 2016. Vol. 59. P. 1–12. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.006
33. Lange T., Stehling C., Frohlich B., et al. Denosumab: a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts // *Eur Spine J*. 2013. Vol. 22, № 6. P. 1417–1422. doi: 10.1007/s00586-013-2715-7
34. Pauli C., Fuchs B., Pfirrmann C., Bridge J.A., Hofer S., Bode B. Response of an aggressive periosteal aneurysmal bone cyst (ABC) of the radius to denosumab therapy // *World J Surg Oncol*. 2014. Vol. 12. P. 17. doi: 10.1186/1477-7819-12-17
35. Pelle D.W., Ringler J.W., Peacock J.D., et al. Targeting receptor-activator of nuclear kappaB ligand in aneurysmal bone cysts: verification of target and therapeutic response // *Transl Res*. 2014. Vol. 164, № 2. P. 139–148. doi: 10.1016/j.trsl.2014.03.005
36. Skubitz K.M., Peltola J.C., Santos E.R., Cheng E.Y. Response of aneurysmal bone cyst to Denosumab // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015. Vol. 40, № 22. P. E1201–E1204. doi: 10.1097/BRS.0000000000001027
37. Dubory A., Missenard G., Domont J., Court C. Interest of Denosumab for the treatment of Giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About Nine Cases // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016. Vol. 41, № 11. P. E654–E660. doi: 10.1097/BRS.0000000000001350
38. Ghermandi R., Terzi S., Gasbarrini A., Boriani S. Denosumab: non-surgical treatment option for selective arterial embolization resistant aneurysmal bone cyst of the spine and sacrum. Case report // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20, № 17. P. 3692–5.
39. Ntalos D., Priemel M., Schlickewei C., et al. Therapeutic Management of a Substantial Pelvic Aneurysmatic Bone Cyst Including the off-label use of Denosumab in a 35-year-old female patient // *Case Rep Ortho*. 2017. Vol. 2017. P. 9125493. doi: 10.1155/2017/9125493
40. Asi K.W., Abdelmeguid A., Bell D., Hanna E.Y. Massive aneurysmal bone cyst of the skull base treated with denosumab // *Head Neck*. 2018. Vol. 40, № 12. P. E107–E113. doi: 10.1002/hed.25438
41. Fontenot P.B., Jesurajan J., Bui M., Reed D., Binitie O. Recurrent aneurysmal bone cyst of the distal fibula treated with Denosumab and curettage // *Case Rep Oncol Med*. 2018. P. 1574343. doi: 10.1155/2018/1574343
42. Kurucu N., Akyuz C., Ergen F.B., et al. Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: Evaluation of nine cases // *Pediatr Blood Cancer*. 2018. Vol. 65, № 4. doi: 10.1002/pbc.26926
43. Patel R.S., Dhamne C.A., Gopinathan A., Kumar N., Kumar N. Denosumab: a potential treatment option for aneurysmal bone cyst of the atlas // *Eur Spine J*. 2018. Vol. 27 (Suppl 3). P. 494–500. doi: 10.1007/s00586-018-5528-x
44. Palmerini E., Ruggieri P., Angelini A., et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: a case series with preliminary results // *Tumori*. 2018. Vol. 104, № 5. P. 344–351. doi: 10.1177/0300891618784808
45. Kulkarni A.G., Patel A. Denosumab: A potential new treatment option for recurrent Aneurysmal Bone Cyst of the spine // *SICOT J*. 2019. Vol. 5. P. 10. doi: 10.1051/sicotj/2019007
46. Raux S., Bouhamama A., Gaspar N., et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children // *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019. Vol. 105, № 6. P. 1181–1185. doi: 10.1016/j.otsr.2019.04.028
47. Dürr H.R., Grahneis F., Baur-Melnyk A., et al. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab // *BMC Musculoskelet Disord*. 2019. Vol. 20, № 1. P. 456. doi: 10.1186/s12891-019-2855-y
48. Upfill-Brown A., Bukata S., Bernthal N.M., et al. Use of Denosumab in Children With Osteoclast Bone Dysplasias: Report of Three Cases // *JBMR Plus*. 2019. Vol. 3, № 10. P. e10210. doi: 10.1002/jbm4.10210
49. Del Sindaco G., Berlanga P., Brugières L., et al. Mineral and Bone Consequences of High Dose Denosumab Therapy to Treat an Aneurysmal Bone Cyst, a Child Case Report // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 698963. doi: 10.3389/fendo.2021.698963
50. Vanderniet J.A., Tsinas D., Wall C.L., et al. Surgical Management and Denosumab for Aneurysmal Bone Cysts of the Spine in an Australian Tertiary Paediatric Centre // *Calcif Tissue Int*. 2023. Vol. 112, № 5. P. 592–602. doi: 10.1007/s00223-023-01068-1
51. de Oliveira C.C., Brizeno L.A., de Sousa F.B., Mota M.R., Alves A.P. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) — Review // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016. Vol. 21, № 4. P. e431–e439. doi: 10.4317/medoral.21044

REFERENCES

- Pietschmann MF, Oliveira AM, Chou MM, et al. Aneurysmal bone cysts of soft tissue represent true neoplasms: a report of two cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(9):e45. doi: 10.2106/JBJS.J.00534
- Boubbou M, Atarraf K, Chater L, Afifi A, Tizniti S. Aneurysmal bone cyst primary — about eight pediatric cases: radiological aspects and review of the literature. *Pan Afr Med J*. 2013;15:111. doi: 10.11604/pamj.2013.15.111.2117
- Naumov DG, Speranskaya EA, Mushkin MA, Malamashin DB, Mushkin AYU. Spinal aneurysmal bone cyst in children: systematic review of the literature. *Hir Pozvonoc*. 2019;16(2):49–55. (In Russ). doi: 10.14531/ss2019.2.49-55
- Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. *Arch Surg*. 1942;44:1004–1025. doi: 10.1001/archsurg.1942.01210240043003
- Rădulescu R, Bădilă A, Manolescu R, Sajin M, Japie I. Aneurysmal bone cyst — clinical and morphological aspects. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):977–981.
- Park HY, Yang SK, Sheppard WL, et al. Current management of aneurysmal bone cysts. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016;9(4):435–444. doi: 10.1007/s12178-016-9371-6
- Alhumaid I, Abu-Zaid A. Denosumab Therapy in the Management of Aneurysmal Bone Cysts: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2019;11(1):e3989. doi: 10.7759/cureus.3989
- Bonakdarpour A, Levy WM, Aegerter E. Primary and secondary aneurysmal bone cyst: a radiological study of 75 cases. *Radiology*. 1978;126(1):75–83. doi: 10.1148/126.1.75
- Martinez V, Sissons HA. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. *Cancer*. 1988;61(11):2291–304. doi: 10.1002/1097-0142
- Zubairov TF, Pozdeev AP. Surgical treatment of aneurysmal bone cysts of the pelvis in children. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2014;(2):100–106. EDN: SIWBSH
- Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;(204):9–24.
- Capanna R, Bettelli G, Biagini R, et al. Aneurysmal cysts of long bones. *Ital J Orthop Traumatol*. 1985;11(4):409–417.
- Dabska M, Buraczewski J. Aneurysmal bone cyst. Pathology, clinical course and radiologic appearances. *Cancer*. 1969;23:371–89.
- Ye Y, Pringle LM, Lau AW, et al. TRE17/USP6 oncogene translocated in aneurysmal bone cyst induces matrix metalloproteinase production via activation of NF-kappaB. *Oncogene*. 2010;29(25):3619–3629. doi: 10.1038/ncr.2010.116
- Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I, et al. Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;26(3):265–266. doi: 10.1002/(sici)1098-2264(199911)26:3<265::aid-gcc12>3.0.co;2-#
- Kushlinsky NE, Timofeev YuS. Genetic studies in bone tumors. *Bulletin of Russian Universities. Mathematics*. 2013;(6–2):3265–3273. EDN: RTWNIZ
- Oliveira AM, Hsi BL, Weremowicz S, et al. USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst. *Cancer Res*. 2004;64(6):1920–1923. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2827
- Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Dal Cin P, et al. Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate USP6 transcription by promoter swapping with the ZNF9, COL1A1, TRAP150, and OMD genes. *Oncogene*. 2005;24(21):3419–3426. doi: 10.1038/sj.onc.1208506
- Oliveira AM, Chou MM, Perez-Atayde A, et al. Aneurysmal bone cyst: a neoplasm driven by upregulation of the USP6 oncogene. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):e1. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4818
- Masuda-Robens JM, Kutney SN, Qi H, et al. The TRE17 oncogene encodes a component of a novel effector pathway for Rho GTPases Cdc42 and Rac1 and stimulates actin remodeling. *Mol Cell Biol*. 2003;23(6):2151–2161. doi: 10.1128/MCB.23.6.2151-2161.2003
- Lau AW, Pringle LM, Quick L, et al. TRE17/ubiquitin-specific protease 6 (USP6) oncogene translocated in aneurysmal bone cyst blocks osteoblastic maturation via an autocrine mechanism involving bone morphogenetic protein dysregulation. *J Biol Chem*. 2010;285(47):37111–37120. doi: 10.1074/jbc.M110.175133
- Gerstein ES, Timofeev YuS, Zuev AA, Kushlinsky NE. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own results). *Successes of molecular oncology*. 2015;2(3):51–59. EDN: VHUMUJ doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59
- Dougall W. Molecular Pathways: Osteoclast Dependent and Osteoclast Independent Roles of the RANKL/RANK/OPG Pathway in Tumorigenesis and Metastasis. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):326–35. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2507
- Nikitinskaya OA, Toroitsova NV. Denosumab is the first genetically engineered drug for the treatment of osteoporosis. *Modern rheumatology*. 2012;6(3):68–73. EDN: PMLQXH
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1059–66. doi: 10.1359/JBMR.040305
- Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):275–280. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3
- Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):901–908. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8
- Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone — Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1384–1390. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.020
- Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2860–2868. doi: 10.1245/s10434-015-4634-9
- Borkowska A, Goryń T, Pieńkowski A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone. *Oncol Lett*. 2016;12(6):4312–4318. doi: 10.3892/ol.2016.5246
- Müller DA, Beltrami G, Scoccianti G, Campanacci DA, Franchi A, Capanna R. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone—a case series. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):281. doi: 10.1186/s12957-016-1034-y
- Traub F, Singh J, Dickson BC, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer*. 2016;59:1–12. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.006

33. Lange T, Stehling C, Frohlich B, et al. Denosumab: a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts. *Eur Spine J*. 2013;22(6):1417–1422. doi: 10.1007/s00586-013-2715-7
34. Pauli C, Fuchs B, Pfirrmann C, Bridge JA, Hofer S, Bode B. Response of an aggressive periosteal aneurysmal bone cyst (ABC) of the radius to denosumab therapy. *World J Surg Oncol*. 2014;12:17. doi: 10.1186/1477-7819-12-17
35. Pelle DW, Ringler JW, Peacock JD, et al. Targeting receptor-activator of nuclear kappaB ligand in aneurysmal bone cysts: verification of target and therapeutic response. *Transl Res*. 2014;164(2):139–148. doi: 10.1016/j.trsl.2014.03.005
36. Skubitiz KM, Peltola JC, Santos ER, Cheng EY. Response of aneurysmal bone cyst to Denosumab. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(22):E1201–E1204. doi: 10.1097/BRS.0000000000001027
37. Dubory A, Missenard G, Domont J, Court C. Interest of Denosumab for the treatment of Giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About Nine Cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(11):E654–E660. doi: 10.1097/BRS.0000000000001350
38. Ghermandi R, Terzi S, Gasbarrini A, Boriani S. Denosumab: non-surgical treatment option for selective arterial embolization resistant aneurysmal bone cyst of the spine and sacrum. Case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(17):3692–5.
39. Ntalos D, Priemel M, Schlickewei C, et al. Therapeutic Management of a Substantial Pelvic Aneurysmatic Bone Cyst Including the off-label use of Denosumab in a 35-year-old female patient. *Case Rep Ortho*. 2017;2017:9125493. doi: 10.1155/2017/9125493
40. Asi KW, Abdelmeguid A, Bell D, Hanna EY. Massive aneurysmal bone cyst of the skull base treated with denosumab. *Head Neck*. 2018;40(12):E107–E113. doi: 10.1002/hed.25438
41. Fontenot PB, Jesurajan J, Bui M, Reed D, Binitie O. Recurrent aneurysmal bone cyst of the distal fibula treated with Denosumab and curettage. *Case Rep Oncol Med*. 2018;1574343. doi: 10.1155/2018/1574343
42. Kurucu N, Akyuz C, Ergen FB, et al. Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: Evaluation of nine cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4). doi: 10.1002/pbc.26926
43. Patel RS, Dhamne CA, Gopinathan A, Kumar N, Kumar N. Denosumab: a potential treatment option for aneurysmal bone cyst of the atlas. *Eur Spine J*. 2018;27(Suppl 3):494–500. doi: 10.1007/s00586-018-5528-x
44. Palmerini E, Ruggieri P, Angelini A, et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: a case series with preliminary results. *Tumori*. 2018;104(5):344–351. doi: 10.1177/0300891618784808
45. Kulkarni AG, Patel A. Denosumab: A potential new treatment option for recurrent Aneurysmal Bone Cyst of the spine. *SICOT J*. 2019;5:10. doi: 10.1051/sicotj/2019007
46. Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(6):1181–1185. doi: 10.1016/j.otsr.2019.04.028
47. Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, et al. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):456. doi: 10.1186/s12891-019-2855-y
48. Upfill-Brown A, Bukata S, Bernthal NM, et al. Use of Denosumab in Children With Osteoclast Bone Dysplasias: Report of Three Cases. *JBMR Plus*. 2019;3(10):e10210. doi: 10.1002/jbm4.10210
49. Del Sindaco G, Berlanga P, Brugières L, et al. Mineral and Bone Consequences of High Dose Denosumab Therapy to Treat an Aneurysmal Bone Cyst, a Child Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:698963. doi: 10.3389/fendo.2021.698963
50. Vanderniet JA, Tsinas D, Wall CL, et al. Surgical Management and Denosumab for Aneurysmal Bone Cysts of the Spine in an Australian Tertiary Paediatric Centre. *Calcif Tissue Int*. 2023;112(5):592–602. doi: 10.1007/s00223-023-01068-1
51. de Oliveira CC, Brizeno LA, de Sousa FB, Mota MR, Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) — Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(4):e431–e439. doi: 10.4317/medoral.21044

ОБ АВТОРАХ

* Абдиба Нино Важаевна;

адрес: Россия, 195427, г. Санкт-Петербург, улица академика Байкова, дом 8;

ORCID: 0000-0001-9152-5299;

eLibrary SPIN: 1109-8492;

e-mail: ninoabdiba@gmail.com

Поздеев Александр Павлович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5665-6111;

eLibrary SPIN: 3408-8570;

e-mail: prof.pozdeev@mail.ru

Чигвария Николай Георгиевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-4842-7639;

eLibrary SPIN: 4042-7092;

e-mail: chigvariya72@mail.ru

Долгиев Багауддин Хавашевич;

ORCID: 0000-0003-2184-5304;

eLibrary SPIN: 2348-4418;

e-mail: dr-b@bk.ru

AUTHORS' INFO

* Nino V. Abdiba;

address: 8 Akademika Baikova str., 195427

St. Petersburg, Russia;

ORCID: 0000-0001-9152-5299;

eLibrary SPIN: 1109-8492;

e-mail: ninoabdiba@gmail.com

Alexander P. Pozdeev, MD, Dr. Sci (Med.), professor;

ORCID: 0000-0001-5665-6111;

eLibrary SPIN: 3408-8570;

e-mail: prof.pozdeev@mail.ru

Nicolay G. Chigvaryia, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-4842-7639;

eLibrary SPIN: 4042-7092;

e-mail: chigvariya72@mail.ru

Bahauddin H. Dolgiev;

ORCID: 0000-0003-2184-5304;

eLibrary SPIN: 2348-4418;

e-mail: dr-b@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto632058>

Памяти Александра Вульфовича Новикова

АННОТАЦИЯ

23 апреля 2024 года на 69-м году ушёл из жизни наш коллега Александр Вульфович Новиков — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник консультативно-реабилитационного отделения Института травматологии и ортопедии Университетской клиники ПИМУ. Более 30 лет своей деятельности Александр Вульфович посвятил становлению и развитию реабилитационного направления в Институте травматологии и ортопедии Нижнего Новгорода. Александр Вульфович был ответственным, высококвалифицированным специалистом, доброжелательным и отзывчивым врачом, умевшим внушить пациентам веру в выздоровление. Коллектив Института реабилитации и здоровья человека ННГУ им. Н.И. Лобачевского и редколлегия журнала «Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» глубоко скорбят о тяжёлой утрате.

Ключевые слова: Александр Вульфович Новиков; некролог; врач травматолог-ортопед.

Как цитировать:

Памяти Александра Вульфовича Новикова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 273–275.

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto632058>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto632058>

In memory of Alexander V. Novikov

ABSTRACT

On 23 April 2024, at age of 69, our colleague Alexander V. Novikov — Doctor of Medical Sciences, Chief Scientific Officer of the Consultative and Rehabilitation Department of the Institute of Traumatology and Orthopaedics at PRMU University Hospital — passed away. Alexander V. Novikov devoted more than 30 years of his activity to the formation and development of rehabilitation direction in the Institute of Traumatology and Orthopedics in Nizhny Novgorod. He was a responsible, highly qualified specialist, a friendly and sympathetic doctor who inspired patients with faith in recovery. The staff of the Institute of Rehabilitation and Human Health N.I. Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod and the editorial board of the journal “N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics” deeply grieve about the loss.

Keywords: Alexander V. Novikov; obituary; traumatologist and orthopedist.

To cite this article:

In memory of Alexander V. Novikov. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):273–275. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto632058>

Received: 16.05.2024

Accepted: 16.05.2024

Published online: 24.05.2024



23 апреля 2024 года на 69-м году ушёл из жизни наш коллега **Александр Вульфович Новиков** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник консультативно-реабилитационного отделения Института травматологии и ортопедии Университетской клиники ПИМУ. Более 30 лет своей деятельности Александр Вульфович посвятил становлению и развитию реабилитационного направления в Институте травматологии и ортопедии Нижнего Новгорода. В 1993 году был принят на работу врачом травматологом-ортопедом отделения реабилитации ННИИТО, в разные годы был старшим и ведущим научным сотрудником. В 2004 году защитил докторскую диссертацию на тему «Методологические основы реабилитации больных с последствиями травм и заболеваний кисти», с ноября 2005 года возглавлял отделение реабилитации, одновременно работая на кафедре хирургии ЦПК и ППС Нижегородской медицинской академии им. С.М. Кирова. В 2012 году был назначен на должность заместителя директора по науке и инновационной политике, с 2016 года — главным научным сотрудником консультативно-реабилитационного отделения клиники.

Основное научное направление, которым занимался Александр Вульфович, — разработка и внедрение на разных этапах реабилитации больных с последствиями термической и механической травм верхней конечности, дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата программ восстановительного лечения и способов оценки их эффективности. В 2016 году вместе с коллегами был удостоен премии

Нижнего Новгорода в области науки за работу «Научное обоснование и внедрение в практику системы реабилитации больных с патологией верхней конечности». А.В. Новиков является соавтором шести монографий, автором 39 рационализаторских предложений, 15 авторских свидетельств и патентов РФ, более 300 статей, неоднократно выступал с докладами на тематических всероссийских и зарубежных конференциях. Под его руководством защищены докторская и кандидатские диссертации. Научную деятельность Александр Вульфович успешно сочетал с практической работой — консультировал наиболее сложных пациентов. За свой труд был неоднократно награждён почётными грамотами, серебряной медалью Главного комитета ВДНХ СССР, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», почётным дипломом губернатора Нижегородской области, почётным званием «Заслуженный деятель науки и образования РАЕ».

Александр Вульфович был грамотным, ответственным, высококвалифицированным специалистом, доброжелательным и отзывчивым врачом, бережно и уважительно относившимся к пациентам, умевшим внушить им веру в выздоровление.

Поэт в душе, добрый и отзывчивый врач с широкой эрудицией, близкий и тёплый человек — таким он останется в нашей памяти.

Коллектив Института реабилитации и здоровья человека ННГУ им. Н.И. Лобачевского, редколлегия журнала «Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»