

ISSN 2782-1730



# Journal of Hospital Infection

**Медицинский вестник**  
Главного военного  
клинического госпиталя  
им. Н.Н. Бурденко

**Medical Bulletin** of the Main  
Military Clinical Hospital  
named after N.N. Burdenko

hospitalburdenko.com



**№4(6)2021**

**29**

Длительность  
и интенсивность  
гуморального иммунного  
ответа у медицинских  
работников, перенесших  
COVID-19  
Analysis of the duration  
and intensity of the humoral  
immune response in medical  
workers after COVID-19

**38**

Отдельные аспекты  
лечения пациентов  
с множественной  
миеломой с применением  
ауто трансплантации  
стволовых клеток  
Aspects of stem cell  
autotransplantation  
treatment in patients  
with multiple myeloma



# №4(6)2021

ISSN: 2782-1730 (PRINT) / ISSN: 2713-0711 (ONLINE)

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК  
ГЛАВНОГО ВОЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО  
ГОСПИТАЛЯ ИМ. Н.Н.БУРДЕНКО**

Статьи журнала входят в независимую базу данных полного перечня научных работ — «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ). Политика открытого доступа. Электронные версии номеров журнала доступны на сайте: [hospitalburdenko.com](http://hospitalburdenko.com)

**PEER-REVIEWED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL  
MEDICAL BULLETIN OF THE MAIN MILITARY  
CLINICAL HOSPITAL  
NAMED AFTER N.N. BURDENKO**

The journal's articles are included in the independent database of the complete list of scientific papers — the Russian Science Citation Index (RSCI). Free access policy. Electronic versions of the published issues of the journal are available online: [hospitalburdenko.com](http://hospitalburdenko.com)

**Production: Publishing House  
Opinion Leader by order of Main  
Military Clinical Hospital named  
after academician N.N. Burdenko  
Russian Defense Ministry /**

Производство: Издательский дом  
«Лидер Мнений» по заказу ФГБУ «ГВКГ  
им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России  
Тел./Phone: +7 926 317 4445

## Редакционная коллегия

### Главный редактор

**Е.В. Крюков** (Санкт-Петербург, Россия)

**Ч.Д. Асадов** (Баку, Азербайджан)

**В.А. Бобылев** (Москва, Россия)

**Л.К. Брижань** (Москва, Россия)

**Э. Геринг** (Бохум, Германия)

**Ш.Х. Гизатуллин** (Москва, Россия)

**Д.В. Давыдов** (Москва, Россия)

**Г.А. Дудина** (Москва, Россия)

**А.А. Зайцев** (Москва, Россия)

**В.Л. Зельман** (Лос-Анжелес, США)

**Л. Каплан** (Иерусалим, Израиль)

**Н.А. Карпун** (Москва, Россия)

**О.М. Костюченко** (Москва, Россия)

**В.В. Крылов** (Москва, Россия)

**И.А. Ламоткин** (Москва, Россия)

**Д.А. Лежнев** (Москва, Россия)

**И.Е. Онницев** (Москва, Россия)

**Н.П. Потехин** (Москва, Россия)

**И.Н. Пронин** (Москва, Россия)

**А.Р. Раимжанов** (Бишкек, Кыргызстан)

**О.А. Рукавицын** (Москва, Россия)

**А.Г. Румянцев** (Москва, Россия)

**К.В. Славин** (Чикаго, США)

**В.Н. Троян** (Москва, Россия)

**Д.Ю. Усачев** (Москва, Россия)

**А.Л. Усс** (Минск, Беларусь)

**А.В. Хохлов** (Санкт-Петербург, Россия)

**В.А. Чернецов** (Москва, Россия)

**С.А. Чернов** (Москва, Россия)

### Научный редактор

**С.Е. Хорошилов** (Москва, Россия),  
intensive@list.ru

### Секретарь

**Д.А. Харланова** (Москва, Россия),  
hospitalburdenko@inbox.ru

## Editorial Committee

### Editor-in-Chief

**E.V. Kryukov** (Saint-Petersburg, Russia)

**Ch.D. Asadov** (Baku, Azerbaijan)

**V.A. Bobylev** (Moscow, Russia)

**L.K. Brizhan'** (Moscow, Russia)

**E. Haering** (Bochum, Germany)

**Sh.Kh. Gizatullin** (Moscow, Russia)

**D.V. Davydov** (Moscow, Russia)

**G.A. Dudina** (Moscow, Russia)

**A.A. Zaytsev** (Moscow, Russia)

**V.L. Zelman** (Los Angeles, USA)

**L. Kaplan** (Jerusalem, Israel)

**N.A. Karpun** (Moscow, Russia)

**O.M. Kostyuchenko** (Moscow, Russia)

**V.V. Krylov** (Moscow, Russia)

**I.A. Lamotkin** (Moscow, Russia)

**D.A. Lezhnev** (Moscow, Russia)

**I.E. Onnitsev** (Moscow, Russia)

**N.P. Potekhin** (Moscow, Russia)

**I.N. Pronin** (Moscow, Russia)

**A.R. Raimzhanov** (Bishkek, Kyrgyzstan)

**O.A. Rukavitsyn** (Moscow, Russia)

**A.G. Rumyantsev** (Moscow, Russia)

**K.V. Slavin** (Chicago, USA)

**V.N. Troyan** (Moscow, Russia)

**D.Yu. Usachev** (Moscow, Russia)

**A.L. Uss** (Minsk, Belarus)

**A.V. Khokhlov** (Saint-Petersburg, Russia)

**V.A. Tchernetsov** (Moscow, Russia)

**S.A. Tchernov** (Moscow, Russia)

### Scientific Editor

**S.E. Khoroshilov** (Moscow, Russia),  
intensive@list.ru

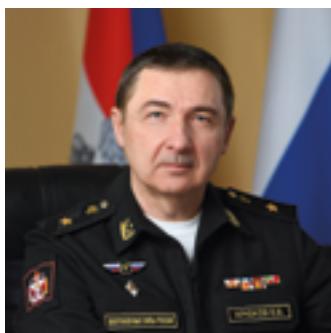
### Secretary

**D.A. Kharlanova** (Moscow, Russia),  
hospitalburdenko@inbox.ru

№4(6)2021

# СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

MEDICAL BULLETIN OF THE MAIN MILITARY CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER N.N. BURDENKO



Главный редактор научно-практического журнала «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Евгений Владимирович Крюков поделился планами по развитию журнала и рассказал о важности научного сотрудничества «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» — журнал о Медицине с большой буквы. Военная специфика — наше конкурентное преимущество  
**Kryukov E.V.**  
 Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko — the journal about Medicine with a capital letter. Military specificity is our competitive advantage

5

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-089.5-035

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-5-11

Вариант анестезии при операциях тотального эндопротезирования суставов нижних конечностей  
**Ермохина Л.В., Ермохина Н.В., Заварзин А.Ю., Стец В.В.**

A variant of anesthesia for total arthroplasty of the lower extremity joints  
**Ermokhina L.V., Ermokhina N.V., Zavarzin A.Yu., Stets V.V.**

12

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.714.1-006

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-12-18

Триггерная электромиография в эндоскопической трансназальной хирургии опухолей основания черепа

**Шкарубо А.Н., Чернов И.В., Огурцова А.А., Чернов В.Е.**  
 Trigger electromyography in endoscopic transnasal surgery of the skull base tumors  
**Shkarubo A.N., Chernov I.V., Ogurtsova A.A., Chernov V.E.**

19

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 617-089.844

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-19-22

Особенности 3D-печати медицинских имплантов  
**Будорагин Е.С., Горшенев В.Н., Акопян В.Б., Бамбура М.В., Будорагин И.Е.**

Characteristics of medical implants 3D-printing  
**Budoragin E.S., Gorshenev V.N., Akopyan V.B., Bambura M.V., Budoragin I.E.**

23

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.833.37+616.8-089

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-23-28

Сухожильно-мышечная транспозиция при тяжелом необратимом повреждении лучевого нерва: хирургическая техника и клиническая практика  
**Исенгалиев И.Н., Беседин В.Д., Храпов Ю.В.**

Tendon-muscle transposition in severe irreversible damage to the radial nerve: surgical technique and clinical practice  
**Isengaliev I.N., Besedin V.D., Khrapov Yu.V.**

## 29

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH**

УДК 616-039.52

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-29-37

Длительность и интенсивность гуморального иммунного ответа у медицинских работников, перенесших COVID-19

**Казаков С.П., Давыдова Н.В., Путков С.Б., Решетняк Д.В., Аристархова И.В.**

Analysis of the duration and intensity of the humoral immune response in medical workers after COVID-19

**Kazakov S.P., Davydova N.V., Putkov S.B., Reshetnyak D.V., Aristarchova I.V.**

## 38

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH**

УДК 616-006.448

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-38-44

Отдельные аспекты лечения пациентов с множественной миеломой с применением аутотрансплантации стволовых клеток

**Кострома И.И., Сидорова Ж.Ю., Семенова Н.Ю., Степченкова Е.И., Грицаев С.В.**

Aspects of stem cell autotransplantation treatment in patients with multiple myeloma

**Kostroma I.I., Sidorova Zh. Yu., Semenova N.Yu., Stepchenkova E.I., Gritsaev S.V.**

## 45

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH**

УДК 616-089.5

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-45-50

Лечение ризартроза внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты с использованием

ультразвуковой навигации  
**Гречухин Д.А., Керимов А.А., Найда Д.А.**

Ultrasound-guided intra-articular injection of hyaluronic acid for osteoarthritis of the carpometacarpal joint of the thumb  
**Grechukhin D.A., Kerimov A.A., Naida D.A.**

## 51

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ / CLINICAL OBSERVATION**

УДК 616-006.36

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-51-55

Обширная резекция грудной стенки с аллопластикой полимерным материалом Codubix по поводу рецидивной саркомы

**Васюкевич А.Г., Федосюк А.М., Пучков С.Н., Фокин А.В.**

Resection of the chest wall with Codubix alloplasty polymer material for treating recurrent sarcoma

**Vasiukevich A.G., Fedosyuk A.M., Puchkov S.N., Fokin A.V.**

## 56

**ЛЕКЦИЯ / LECTURE**

УДК 616.613-002

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-56-61

Бессимптомная бактериурия

**Васечко Е.С., Павлов М.Ю.**

Asymptomatic bacteriuria  
**Vasechko E.S., Pavlov M.Yu**

## 62

**ТРЕБОВАНИЯ / REQUIREMENTS**

Требования к рукописям, представляемым в «Медицинский вестник Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко»

Requirements submitted to Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko





---

**Крюков Евгений  
Владимирович  
Заслуженный врач РФ,  
д. м. н., профессор,  
генерал-майор  
медицинской службы,  
член-корреспондент РАН,  
начальник  
Военно-медицинской  
академии им. С.М. Кирова**

## «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» — журнал о Медицине с большой буквы Военная специфика — наше конкурентное преимущество

**Главный редактор научно-практического журнала «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Евгений Владимирович Крюков поделился планами по развитию журнала и рассказал о важности научного сотрудничества**

— Евгений Владимирович, прежде чем стать начальником Военно-медицинской академии, вы долгие годы были руководителем Госпиталя Бурденко. Именно благодаря вам здесь активно начала развиваться наука, был основан этот научно-практический журнал. Не скучаете по Москве и госпиталю?

— Я действительно вложил много сил в развитие Госпиталя Бурденко и очень благодарен времени, которое я провел в качестве его начальника. Быть руководителем главного военного госпиталя страны — большая ответственность и уникальный опыт, но пришло время идти дальше, и сейчас мое место — Военно-медицинская академия. Госпиталь Бурденко и ВМедА всегда связывали очень теплые дружеские и профессиональные отношения, поэтому я с удовольствием продолжаю традиции дружбы двух столиц.

— Вы главный редактор и основатель «Медицинского вестника ГВКГ». Какова основная цель и идея создания этого журнала?

— Госпиталь Бурденко — уникальное многопрофильное лечебное учреждение, которое исторически занимается самыми сложными, иногда даже и безнадежными клиническими случаями. А это значит, что врачи госпиталя обладают уникальной клинической базой и практическим опытом. Создание научного журнала — это закономерный шаг в развитии науки в госпитале, а также эффективный

Госпиталь Бурденко — уникальное многопрофильное лечебное учреждение, которое исторически занимается самыми сложными, иногда даже и безнадежными клиническими случаями. А это значит, что врачи госпиталя обладают уникальной клинической базой и практическим опытом. Создание научного журнала — это закономерный шаг в развитии науки в госпитале, а также эффективный инструмент обмена научными знаниями и опытом из передовых медицинских учреждений России и зарубежья

инструмент обмена научными знаниями и опытом со специалистами из передовых медицинских учреждений России и зарубежья.

— Журнал выпускается уже больше года. Чего удалось достичь на данный момент и какие дальнейшие перспективы его развития?

— Несмотря на то, что наш «Медицинский вестник» еще очень молодое издание, нам действительно есть чем гордиться. За этот год мы подготовили 4 полноценных выпуска, включающих статьи по самым разным областям медицины. Журнал издается не только в печатном виде, но и, что невероятно важно в современный век информационных технологий, доступен в электронном формате на сайте. Печатные экземпляры журнала представлены в медицинских библиотеках по всей России.

## **Мы планируем интеграцию журнала в многочисленные научные конференции и форумы по разным областям медицины в качестве информационной поддержки. В наши планы входит выпуск нерегулярных тематических приложений к «Медицинскому вестнику», которые могли бы служить печатным дополнением к медицинским конгрессам, форумам или симпозиумам**

Что касается дальнейших перспектив, то нам, к счастью, есть куда двигаться! Планы по развитию очень масштабные, но более чем реальные.

Наверное, самое существенное на данный момент — перевод журнала в билингвальный формат. В состав редколлегии журнала входят доктора наук из разных стран, в редакцию поступают статьи иностранных авторов. Перевод журнала на английский язык — логичное продолжение становления издания на международном уровне.

С этим изменением сопряжены и остальные планы журнала. Наша ближайшая задача — включить «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» в перечень ВАК по максимально возможному для нас количеству направлений. Многопрофильность — отличительная черта не только Госпиталя Бурденко, но и нашего журнала.

Следующая цель — выход на международный уровень. Я имею в виду крупнейшую библиографическую базу данных Scopus.

Попадание в ВАК и Scopus — показатель научной авторитетности издания. Именно повышение авторитетности и узнаваемости в научных кругах — наша глобальная цель, ради которой происходят все эти изменения. Да, это непростые задачи, но у «Медвестника» есть все, чтобы добиться поставленных целей.

— *Кто потенциальный читатель «Медицинского вестника»? Это военный врач, специалист в гражданской больнице или ученый, профессор кафедры?*

— Мы не хотим вешать ярлыки или каким-либо образом ограничивать круг потенциальных читателей журнала. Любой человек из медицины найдет на его страницах интересную и важную для себя информацию, в том числе и статьи по организации здравоохранения. Но стоит в очередной раз особо отметить, что Госпиталь Бурденко и «Медицинский вестник» намного шире, чем военная медицина. Наш журнал о Медицине с большой буквы, а военная специфика — лишь наше конкурентное преимущество.

— *Как планируете сотрудничать с другими научными учреждениями и журналами?*

— Коммуникация и сотрудничество в науке необходимы: это предотвращает «закостенелость» мышления, обеспечивает обмен идеями, знаниями, опытом. Научная кооперация помогает посмотреть на многое под другим углом, увидеть что-то новое в простых и, казалось бы, очевидных вещах. Поэтому мы, несомненно, крайне заинтересованы в сотрудничестве с другими научными учреждениями и журналами. У нас уже налажен прекрасный контакт с «Вестником Российской Военно-медицинской академии» — это очередной показатель профессиональной дружбы двух ведущих медицинских учреждений Министерства обороны Российской Федерации. Но хотелось бы, конечно, развиваться дальше и сотрудничать не только с военно-медицинскими изданиями, но и с другими авторитетными журналами. Также хочется отметить важность взаимодействия не только с научными учреждениями, но и с промышленными партнерами. Благодаря такого рода кооперации совершаются научные открытия и патентуются изобретения, что значительно влияет на повышение эффективности оказания медицинской помощи.

Кроме того, мы планируем интеграцию журнала в многочисленные научные конференции и форумы по разным областям медицины в качестве информационной поддержки. В наши планы входит выпуск нерегулярных тематических приложений к «Медицинскому вестнику», которые могли бы служить печатным дополнением к медицинским конгрессам, форумам или симпозиумам.

Самое ценное для нас сейчас — это наши читатели, медицинские специалисты, которым интересен наш журнал. Мы бережно собираем базу наших читателей, чтобы своевременно оповещать их о выходе новых номеров и держать в курсе важных и актуальных событий в медицинской науке.



# Вариант анестезии при операциях тотального эндопротезирования суставов нижних конечностей

## A variant of anesthesia for total arthroplasty of the lower extremity joints

УДК 616-089.5-035

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-05-11

Ермохина Л.В., Ермохина Н.В., Заварзин А.Ю., Стец В.В.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

**Резюме.** Оптимизация обезболивания при тотальном эндопротезировании суставов нижних конечностей и снижение риска возникновения артериальной гипотонии у пациентов с ожирением различной степени способствовали развитию новой техники спинальной анестезии — с расширением эпидурального пространства и использованием низких доз местного анестетика, вводимого в субарахноидальное пространство, без уменьшения уровня сенсорного блока.

Целью данного исследования стало изучение влияния техники спинальной анестезии с расширением эпидурального пространства на уровень сенсорного блока и гемодинамику у пациентов с ожирением различной степени при плановых операциях первичного тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов по поводу остеоартроза III стадии.

В проспективное одноцентровое исследование были включены 103 пациента, из них 79 (76,7%) мужчин в возрасте 33–74 лет (средний возраст  $59 \pm 11$  лет), находившихся на лечении в отделении травматологии и ортопедии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России с сентября 2019 года по май 2020 года. Анализировались антропометрические параметры, уровни сенсорного и моторного блоков, болевого синдрома, симпатическая блокада, длительность операции и анестезии. Для оценки влияния всех факторов на исход вмешательства использовались методы одномерного анализа с расчетом относительного риска (RR). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемого вида анестезии: контрольная (применялась комбинированная спинально-эпидуральная анестезия) и основная (спинальная анестезия с расширением эпидурального пространства). Средний верхний уровень сенсорного блока (Th-сегмент) через 15 минут после спинальной анестезии достоверно не различался в группах ( $p=0,95$ ). Различия в частоте развития артериальной гипотензии в группах были статистически незначимыми ( $p>0,05$ ); RR: 1,17 [95% ДИ: 0,794; 1,726].

Таким образом, уменьшение дозы местного анестетика на 25% для обеспечения адекватной спинальной анестезии с расширением эпидурального пространства у пациентов с высоким индексом массы тела достигает одинакового результата при оценке сенсорной, моторной и симпатической блокад по сравнению с традиционным методом обезболивания.



**Ключевые слова:** спинальная анестезия с расширением эпидурального пространства, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, гипотония, тотальное эндопротезирование суставов нижних конечностей.

**Ermokhina L.V., Ermokhina N.V., Zavarzin A.Yu., Stets V.V.**

*Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia*

**Abstract.** In this study we sought to optimize analgesia in total joint arthroplasty of the lower extremity and reduce the risk of arterial hypotension in patients with various degrees of obesity. The optimization contributed to the development of a new technique of spinal anesthesia. The technique leads to the epidural volume extension, as well as the decrease of local anesthetic doses administered into the subarachnoid space and saving the level of sensory block.

The aim of the study was to study the effect of the spinal anesthesia with the epidural volume extension technique on the level of sensory block and hemodynamics in patients with various degrees of obesity during total arthroplasty of the lower extremity joints for III stage osteoarthritis. The prospective single-center study included 103 patients (79 men (76.7%), mean age 59±11 years, range from 33 to 74 years) who were treated in the Department of Traumatology and Orthopedics from September 2019 to May 2020. Anthropometric parameters, levels of sensory and motor blocks, level of pain syndrome, sympathetic block, duration of surgery and anesthesia were analyzed. To assess the impact of all factors on the outcome, methods of one-dimensional analysis with the calculation of relative risk (RR) were used. All patients were divided into two groups: the control group (combined spinal-epidural anesthesia was used) and the main group (spinal anesthesia with epidural volume extension was used). The average upper level of the sensor block (Th-segment) at 15 minutes after spinal anesthesia did not significantly differ in the groups ( $p=0.95$ ). Differences in the frequency of hypotension in the groups were not statistically significant ( $p 0.05$ ). RR: 1.17 [95% CI: 0.794; 1.726].

Reducing the dose of a local anesthetic by 25% to provide adequate spinal anesthesia with the epidural volume extension in patients with a high body mass index achieves the same result when assessing sensory, motor and sympathetic blockages when compared with the traditional method of anesthesia.

**Keywords:** spinal anesthesia with the epidural volume extension, combined spinal-epidural anesthesia, hypotension, total joint arthroplasty of the lower extremity.

**Введение.** Операции тотального эндопротезирования тазобедренного (ТЭТС) и коленного сустава (ТЭКС) в настоящее время являются рутинными хирургическими вмешательствами, задача которых — функциональная реабилитация пациентов, страдающих остеоартрозом или получивших перелом шейки бедренной кости [1]. Для анестезиологического обеспечения эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей используется как общее обезболивание, так и регионарная анестезия [2].

У регионарных методов анестезии есть свои преимущества и недостатки. Положительными качествами спинальной анестезии (СА) остаются техническая простота, быстрое развитие анестезии, высокая эффективность антиноцицептивной защиты, но ее длительность зависит от дозы используемого местного анестетика (МА). К достоинствам эпидуральной анестезии относят возможность фракционного введения анестетиков, отсутствие ограничения во времени, эффективное послеоперационное обезболивание. Однако среди недостатков СА до сих пор — интраоперационная гипотония и синдром коронарного обкрадывания за счет неконтролируемой симпатической блокады, что опасно у пациента с сопутствующей ишемической болезнью сердца [3].

В начале XXI века стала развиваться техника сочетания спинальной и эпидуральной анестезии в виде комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА) [3]. Дальнейшее развитие КСЭА привело к появлению новой методики — спинальной анестезии с расширением эпидурального пространства, которую изначально осуществляли посредством эпидурального введения МА после выполнения СА с целью повышения уровня сенсорного блока, если отмечался его недостаточный уровень. В последние годы для расширения объема эпидурального пространства стали использовать физиологический раствор без добавления местного анестетика [4].

Таким образом, под методикой спинальной анестезии с расширением эпидурального пространства в настоящее время подразумевают ее выполнение 0,5% раствором бупивакаина с последующим введением в эпидуральное пространство от 5 до 15 мл физиологического раствора [5]. Основная задача новой анестезиологической техники заключается в использовании низких доз МА, вводимого в субарахноидальное пространство, без уменьшения уровня сенсорного блока, что позволяет существенно снизить риск возникновения гипотонии.

В исследовании Takiguchi T. и коллег с использованием у 20 пациентов миелографии объясняли достижение высокого уровня сенсорного блока с применением низких доз (5–7 мг) МА за счет его краниального распространения при расширении

эпидурального пространства 0,9% раствором NaCl в объеме 10 мл [6].

Doganci N. и коллеги с помощью МРТ изучили изменения объема дурального мешка в пояснично-крестцовой области до и после эпидурального введения 5, 10 и 15 мл физиологического раствора. Авторы выявили достоверное снижение объема ликвора во всех трех группах, однако при использовании 10 мл уменьшение объема дурального мешка было максимальным и составило около 25% [4]. Применяя технику СА с расширением эпидурального пространства при ортопедических и сосудистых операциях, Doganci N. с коллегами не увидели взаимосвязи между верхним уровнем блока и объемом физиологического раствора, введенного в эпидуральное пространство [4].

Аналогичные результаты были получены в проспективном исследовании Higuchi H. и коллег, где отмечено достоверное снижение объема ликвора и максимальное сужение дурального мешка на 25% при введении в эпидуральное пространство 15 мл физиологического раствора [7].

Поиск новых путей оптимизации анестезиологического обеспечения при тотальном эндопротезировании (ТЭП) крупных суставов нижних конечностей способствовал реализации методики СА с расширением эпидурального пространства.

**Цель исследования.** Изучить влияние техники СА с расширением эпидурального пространства на уровень сенсорного блока и гемодинамику у пациентов с ожирением различной степени при плановых операциях первичного ТЭП крупных (тазобедренного и коленного) суставов нижних конечностей по поводу остеоартроза III стадии.

**Материал и методы.** Проведено проспективное одноцентровое исследование 103 пациентов, их них 79 (76,7%) мужчин в возрасте 33–74 лет (средний возраст  $59 \pm 11$  лет), находившихся на лечении в отделении травматологии и ортопедии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России с сентября 2019 года по май 2020 года.

Всем пациентам была выполнена операция в объеме первичного ТЭП тазобедренного и коленного суставов. Критерии включения: пациенты от 20 до 74 лет с диагнозом «кокситроз III стадии» (M 16.1) или «гонартроз III стадии» (M 17.1), которым планировалось выполнить эндопротезирование крупных суставов нижней конечности. Критерии исключения: абсолютные противопоказания к проведению нейроаксиальных блокад [3], остаточные явления острого нарушения мозгового кровообращения, иммобилизация пациента, наличие в анамнезе тяжелой неврологической и сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, хроническая болезнь почек и печеночная недостаточность, повышенное внутричерепное дав-

ление, нарушение протокола исследования (или при неэффективности блока добавляли в эпидуральное пространство раствор МА) или отказ пациентов от участия в исследовании. Информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления было подписано каждым пациентом.

Авторами были проанализированы антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)) и физическое состояние по шкале ASA. Оценивались уровни сенсорного и моторного блоков, уровень болевого синдрома по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале боли Numeric rating Scale for pain (NRS) [1], симпатическая блокада (показатели сердечно-сосудистой системы), длительность операции и анестезии.

---

## Поиск новых путей оптимизации анестезиологического обеспечения при тотальном эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей способствовал реализации методики спинальной анестезии с расширением эпидурального пространства

Все пациенты были разделены на две группы: контрольную (применяли традиционную методику КСЭА) и основную (применяли исследуемую методику — СА с расширением эпидурального пространства), при этом в каждой группе пациенты распределялись на подгруппы в зависимости от степени ожирения по ИМТ, которая в дальнейшем учитывалась при расчете дозы МА. Протокол анестезиологического пособия у пациентов с ожирением идентичен, за исключением методики дозирования местного анестетика.

В 1-й (контрольной) группе расчет дозы МА осуществлялся по способу Жаркова И.П. и соавт. (патент РФ № 2351370) [8]. Расчет дозы 0,5% изобарического раствора бупивакаина по росту осуществлялся следующим образом: при росте до 150 см доза МА составляла 8 мг, при росте 150 см — 10 мг, на каждые 0,5 см выше 150 см (до 160 см) добавлялся 0,1 мг МА, при росте 160 см — 12 мг, на каждые 0,5 см выше 160 см (до 180 см) добавлялся 0,075 мг МА, при росте 180 см и выше

для СА необходимо 15 мг 0,5% раствора бупивакаина. Затем определялся ИМТ пациента и вычислялась разность между ИМТ пациента и ИМТ, равным 25 кг/м<sup>2</sup>. Полученное значение умножалось на 2 с последующим переводом результата в проценты, а вычитая полученный результат из 100% (рассчитанная по росту доза МА принимается за 100%), определяли дозу МА, необходимую данному пациенту для проведения спинномозговой анестезии в процентах. Путем составления арифметической пропорции рассчитывалась доза МА для проведения СА в миллиграммах.

Во 2-й (основной) группе доза МА корректировалась с учетом методики Жаркова И.П. и соавт., затем полученную дозу уменьшали на 25%, согласно исследованиям Dognaci N. и коллег [4]. Расширение эпидурального пространства проводилось в объеме 10 мл физиологического раствора, который вводился через катетер в эпидуральное пространство исключительно после выполнения СА в течение 5 минут.

Первым этапом под местной анестезией раствором лидокаина (2%, 4 мл) в положении лежа на здоровом боку срединным доступом проводилась пункция эпидурального пространства на уровне LIII–LIV иглой 18G Tuohy (B. Braun Medical Inc., Германия). Идентификация эпидурального пространства осуществлялась путем потери сопротивления воздушного пузырька. Вторым этапом выполнялась СА: через просвет эпидуральной иглы вводилась спинальная игла 27G типа Spinosan. После верификации спинномозговой жидкости в павильоне иглы вводился 0,5% раствор изобарического бупивакаина, доза которого рассчитана по росту и скорректирована по ИМТ [8]. На третьем этапе после субарахноидальной инъекции спинальная игла удалялась вместе с мандреном, через просвет иглы Tuohy вводился катетер 20G в эпидуральное пространство на глубину 5 см, после чего пункционную иглу удаляли. В исследуемой группе пациентам в течение 5 минут после введения МА в субарахноидальное пространство через эпидуральный катетер вводился физиологический раствор в объеме 10 мл. Катетер фиксировался на коже прозрачной асептической наклейкой (Epi-Fix, Unomedical). Адьювант не использовался. Проводилась «преинфузия» в объеме 500 мл 0,9% раствора NaCl. Сразу после выполнения СА пациент укладывался горизонтально на спину. После субарахноидального введения МА все пациенты получали «постинфузию» в объеме 800–1000 мл 0,9% раствора NaCl и 500 мл гидроксипропилированного крахмала Волювен 130/0,4 (Fresenius Kabi, Германия).

В интраоперационном периоде проводились: регистрация ЭКГ, оценка ЧСС, SpO<sub>2</sub>, уровня боли по NRS, а также визуальная оценка состояния кожных покровов и видимых слизистых, неинвазивное измерение артериального давления (АД) каждые 5 минут.

На начало операции определялись верхний уровень сенсорного блока (методами pin-prick, холодной пробой по зонам Захарьина–Геда) [2] и степень моторного блока (по шкале Bromage Ph.R., 1978) [9].

Для оценки выраженности артериальной гипотензии при СА использовали классификацию Ngan Kee W.D. и соавт. [10]: 1) нормотензия; 2) гипотензия I (умеренная) — снижение систолического АД (САД) в пределах 10–24% от исходного; 3) гипотензия II (выраженная) — снижение САД от исходного на 25% и более.

Первичной конечной точкой исследования была определена степень выраженности артериальной гипотензии, вторичными конечными точками — верхний уровень сенсорного блока, уровень болевого синдрома.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «SPSS® software version 21» и «MedCalc® Statistical Software version 19.5.6». Количественные переменные приводились с использованием средней величины и стандартного отклонения, а в случае наличия распределения, отличного от нормального, — в виде Me [IQR], где Me — медиана, IQR — межквартильный размах. Категориальные переменные были описаны с использованием доли (частоты) и процентов. Для изучения взаимосвязи между частотой развития артериальной гипотензии и дозировкой МА использовался одномерный анализ. Относительный риск (RR) и его 95% доверительный интервал (ДИ) были рассчитаны в одномерном анализе. Достоверность «р» оценивалась с помощью одновыборочного коэффициента t-Стьюдента, значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

**Результаты и обсуждение.** Оценка степени ожирения осуществлялась по ИМТ в соответствии с классификацией ВОЗ (1997). Нормальный ИМТ был у 61 (59,2%) пациента, ожирение I степени — у 31 (30,1%), II степени — у 6 (5,8%), III степени — у 5 (4,9%). Физическое состояние по шкале ASA у 13 (12,6%) больных соответствовало I классу, у 29 (28,2%) — II классу, у 61 (59,2%) — III классу.

В контрольной группе пациентов соответствовали большие медианные значения количества МА (12,8 [IQR: 11,66–13,83, от 7,6 до 15,3] мг против 9,4 [IQR: 8,55–9,95, от 6,8 до 11,5] мг,  $p=0,058$ ), большая медианная длительность операции при ТЭТС (75,0 [IQR: 60,0–80,0, от 35 до 100] минут против 60,0 [IQR: 52,5–85,0, от 40,0 до 110,0] минут,  $p=0,35$ ), большая медианная длительность операции при ТЭКС (90,0 [IQR: 73,75–96,25, от 60 до 145] минут против 82,5 [IQR: 75,0–95,0, от 60,0 до 155,0] минут,  $p=0,93$ ), а также большая медианная длительность анестезии при ТЭТС (104,0 [IQR: 90,0–112,0, от 60,0 до 142,0] минут против 92,5 [IQR: 82,25–107,75, от 69,0 до 135,0] минут,  $p=0,83$ ),



Таблица 1. Описательная характеристика пациентов

Параметры	Контрольная группа, n=42	Основная группа, n=61	p-value*
<b>Медико-демографические характеристики</b>			
Пол (м/ж)	31/11	48/13	1,000
Возраст, лет	58,4±12,1 (61,5 [IQR: 52,0–68,5, от 30,0 до 75,0])	58,4±9,7 (61 [IQR: 51,0–65,0, от 33,0 до 74,0])	1,000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,62±4,48 (28,4 [IQR: 26,67–32,21, от 23,85 до 44,9])	30,22±3,98 (29,36 [IQR: 27,17–32,42, от 23,53 до 40,82])	0,92
ТЭТС	29 (7 жен. и 22 муж.)	32 (4 жен. и 28 муж.)	1,000
ТЭКС	13 (4 жен. и 9 муж.)	29 (9 жен. и 20 муж.)	1,000
Уровень сенсорного блока, Th-сегмент	7,7±1,23 (8,0 [IQR: 7,0–8,75, от 5,0 до 10,0])	7,6±1,26 (8,0 [IQR: 6,0–9,0, от 5,0 до 11,0])	0,95
<b>Длительность операции, мин</b>			
ТЭТС	N=29, 73±16,1 (75,0 [IQR: 60,0–80,0, от 35 до 100])	N=31, 67,2±19,9 (60,0 [IQR: 52,5–85,0, от 40,0 до 110,0])	0,35
ТЭКС	N=13, 92±22,9 (90,0 [IQR: 73,75–96,25, от 60 до 145])	N=30, 89,1±24,2 (82,5 [IQR: 75,0–95,0, от 60,0 до 155,0])	0,93
<b>Длительность анестезии, мин</b>			
ТЭТС	N=29, 101,7±17,5 (104,0 [IQR: 90,0–112,0, от 60,0 до 142,0])	N=31, 96,1±19,9 (92,5 [IQR: 82,25–107,75, от 69,0 до 135,0])	0,83
ТЭКС	N=13, 115,9±21,2 (114,0 [IQR: 105,0–125,0, от 90,0 до 169,0])	N=30, 119,6±23,3 (115 [IQR: 104,0–125,0, от 87,0 до 182,0])	0,91
<b>Объем кровопотери, мл</b>			
ТЭТС	N=29, 230,0±69,0 (200,0 [IQR: 200,0–300,0])	N=31, 265,9±83,6 (275,0 [IQR: 200,0–300,0])	0,74
ТЭКС	N=13, 255,0±65,0 (300,0 [IQR: 150,0–300,0])	N=30, 246,0±69,4 (300,0 [IQR: 100,0–300,0])	0,93

\*Различия статистически незначимы. Среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение (медиана [IQR — межквартильный размах]).

но меньший объем кровопотери при ТЭТС (200,0 [IQR: 200,0–300,0] мл против 275,0 [IQR: 200,0–300,0] мл,  $p=0,74$ ). Не выявлено различий медианных значений в сравниваемых группах по возрасту (61,5 [IQR: 52,0–68,5, диапазон от 30,0 до 75,0] года против 61 [IQR: 51,0–65,0, от 33,0 до 74,0] года,  $p=1,0$ ), ИМТ пациентов, длительности анестезии (114,0 [IQR: 105,0–125,0, от 90,0 до 169,0] минут против 115,0 [IQR: 104,0–125,0, от 87,0 до 182,0] минут,  $p=0,12$ ) и объему кровопотери (300,0 [IQR: 200,0–300,0] мл,  $p=0,93$ ) при ТЭКС, уровню сенсорного блока (табл. 1).

Количество МА, рассчитанное по вышеописанной методике, различалось в каждой группе с учетом ИМТ пациента. Статистически значимые различия ( $p=0,03$ ) в одномерном анализе получились только в подгруппе пациентов с нормальной массой тела, где средняя доза 0,5% раствора изобарического бупивакаина в контрольной группе ( $n=26$ ) составила 13,3±1,4 мг, а в основной группе ( $n=35$ ) — 9,7±0,8 мг, значение  $t$ -критерия Стьюдента — 2,23. В остальных подгруппах пациентов статистически значимых различий в дозах МА выявлено не было (табл. 2).

Средний верхний уровень сенсорного блока (Th-сегмент) через 15 минут после СА в контрольной группе составил 7,7±1,23 (медиана 8,0 [IQR: 7,0–8,75, от 5,0 до 10]), в исследуемой группе — 7,6±1,26 (медиана 8,0 [IQR: 6,0–9,0 от 5,0 до 11,0]) и достоверно не различался в группах ( $p=0,95$ ), значение  $t$ -критерия Стьюдента — 0,06. При этом в каждой подгруппе в зависимости от степени ожирения в большинстве случаев минимальный уровень сенсорного блока достигал Th-5 сегмента, максимальный — Th-10, различия были статистически незначимыми,  $p>0,05$ .

Таким образом, в нашем исследовании при одномерном анализе техника СА с расширением эпидурального пространства не показала достоверного различия в уровне сенсорного блока по сравнению с традиционной КСЭА (табл. 2). Аналогичные результаты были получены и в исследовании Doganci N. и коллег, где они отметили, что средний максимальный уровень сенсорного блока при использовании 5, 10, 15 и 20 мл физиологического раствора был одинаковым и достигал ThVI–ThVII [4].



**Таблица 2. Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от степени ожирения, дозы местного анестетика и уровня сенсорного блока на начало операции**

Трофический статус пациентов	Контрольная группа, n=42			Основная группа, n=61			p-value*	p-value**
	n (%), ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Доза МА, мг	Th-сегмент	n (%), ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Доза МА, мг	Th-сегмент		
Нормальная масса тела	n=26 (62%) 26,91±1,81	13,3±1,4	8±1,5 (min=5, max=10)	n=35 (57,4%) 27,5±1,8	9,7±0,8	7,1±1,5 (min=5, max=10)	p=0,03*	p=0,673
I степень ожирения	n=13 (31%) 32,32±1,07	12,0±1,5	7,6±1,4 (min=5, max=10)	n=18 (29,5%) 32,1±1,1	9,4±2,2	8,0±1,6 (min=5, max=10)	p=0,337	p=0,852
II степень ожирения	n=1 (2,3%) 37,5	10,3	10	n=5 (8,2%) 36,5±1,4	7,9±0,8	8,2±2,2 (min=6, max=11)	p=0,253	p=0,473
III степень ожирения	n=2 (4,7%) 43,87±1,58	7,8±0,4	6,0±1,4 (min=5, max=7)	n=3 (4,9%) 40,5±0,4	7,0±0,3	9,3±0,7 (min=9, max=10)	p=0,251	p=0,103

\*Различия статистически значимы. Среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение. Th-сегмент — средний верхний уровень сенсорного блока через 15 минут после СА; p-value1 — различия по дозе МА; p-value2 — различия по уровню сенсорного блока.

Уровень моторной блокады через 15 минут после анестезии в группах был одинаковым и составил 2,8±0,7 (медиана 2,0 [IQR: 2,0–3,0 от 1,0 до 3,0]) балла по шкале Bromage и статистически не различался (p>0,05), t-критерий Стьюдента — 1,708. Подобные результаты были получены в исследовании Ситкина С.И. и коллег с участием 24 беременных женщин, где уровень моторной блокады через 20 минут после анестезии в группах был одинаковым и составил 1,5±0,2, 95% ДИ 1,0–2,0 (p<0,001) [11].

На начало операции ни один из пациентов в группах не отметил наличие болевого синдрома, что соответствовало 0 баллов по NRS. На момент окончания оперативного вмешательства интенсивность болевого синдрома не нарастала и расценивалась большинством пациентов обеих групп не более чем в 0–1 балл. Дополнительного введения анальгетиков не потребовалось.

Артериальная гипотония была зафиксирована у 20 (47,6%) пациентов контрольной группы и у 34 (55,7%) пациентов основной группы. Различия в частоте неблагоприятного исхода были статистически незначимыми (p>0,05); RR: 1,17 [95% ДИ: 0,794; 1,726]. В одномерном анализе дозировка 0,5-процентного изобарического бупивакаина не влияла на риск возникновения артериальной гипотензии у пациентов как в исследуемой, так и в контрольной группе. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Doganci N. и коллег, где встречаемость гипотонии составила от 10 до 26% и не зависела от объема расширения эпидурального пространства [4].

Адренормиметики не использовались. Средний объем инфузионной терапии за время операции в группах достоверно не отличался и составил 1275±175 мл, p>0,05.

Таким образом, полученные в данном исследовании результаты показали сопоставимость

новой техники СА с малой дозой МА и расширением эпидурального пространства с традиционной КСЭА по эффективности обезболивания и безопасности (различия в частоте развития интраоперационной гипотензии в группах незначимые). Кроме того, авторами был получен и положительный результат. Эффективность применения меньшей дозы МА не отличалась по сравнению с обычной дозой МА по эпизодам развития неблагоприятного исхода (интраоперационная гипотензия, недостаточная степень обезболивания или уровня сенсорного блока, не достигнут моторный блок).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность анальгезии при применении метода спинальной анестезии с расширением эпидурального пространства, что сопровождается высокой удовлетворенностью пациентов. Уменьшение дозы местного анестетика на 25% для обеспечения адекватной спинальной анестезии с расширением эпидурального пространства у пациентов с высоким индексом массы тела дает одинаковый результат с точки зрения сенсорной, моторной и симпатической блокад по сравнению с традиционным методом обезболивания.

#### Литература / References

- Буланов А.Ю., Буланова Е.П., Власенко А.В. и др. Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: освежающий цикл лекций / Под ред. А.М. Овечкина, А.Г. Яворовского. — М.: АКЦИОМ ГРАФИКС ЮНИОН, 2019. 310 с. [Bulanov AYu, Bulanova EP, Vlasenko AV, et al. Ovechkin AM, Yavorovskiy AG, editors. Topical issues of anesthesiology and resuscitation: Refreshing cycle of lectures. Moscow: AXIOM GRAPHIX UNION; 2019. 310 p. (In Russ)].
- Загреков В.И. Регионарная анестезия при эндопротезировании тазобедренного сустава. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013; 7(4):5–13. [Zagrekov VI. Regional anesthesia for total

- hip arthroplasty. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2013; 7(4):5–13. (In Russ)].
3. Гаряев Р.В. Спинально-проводниковая анестезия/аналгезия — новый подход к обезболиванию или ненужная комбинация «старых» методов? *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2011; 5(4):20–29. [Garjaev RV. Spinal-conduction anesthesia/analgesia — new anesthesia approach or useless combination of «old» techniques? *Regional anesthesia and acute pain management*. 2011; 5(4):20–29. (In Russ)].
  4. Doganci N, Apan A, Tekin Ö, Kaymak Ç. Epidural volume expansion: is there a ceiling effect? *Minerva Anesthesiol*. 2010 May; 76(5):334–9. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20395895.
  5. Tyagi A, Kumar S, Salhotra R, Sethi AK. Minimum effective volume of normal saline for epidural volume extension. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014 Apr; 30(2):228–32. doi: 10.4103/0970-9185.130028.
  6. Takiguchi T, Okano T, Egawa H, et al. The effect of epidural saline injection on analgesic level during combined spinal and epidural anesthesia assessed clinically and myelographically. *Anesth Analg*. 1997 Nov; 85(5):1097–100. doi: 10.1097/00000539-199711000-00024.
  7. Higuchi H, Adachi Y, Kazama T. Effects of epidural saline injection on cerebrospinal fluid volume and velocity waveform: a magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*. 2005 Feb; 102(2):285–92. doi: 10.1097/00000542-200502000-00008.
  8. Патент РФ № 2351370. 2009. Жарков И.П., Калик И.И., Лаврентьев А.А., Фирсова Л.И. Способ определения дозы местного анестетика для спинномозговой анестезии при оперативном родоразрешении у женщин с высокой массой тела. [Patent RF N 2351370. 2009. Zharkov IP, Kulik II, Lavrentiev AA, Firsova LI. Method for determining the dose of a local anesthetic for spinal anesthesia during operative delivery in women with high body weight. (In Russ)].
  9. Bromage PhR. Epidural Analgesia. Philadelphia: WB Saunders Text; 1978.
  10. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anesthesia for Caesarian section. *Br J Anaesth*. 2004 Apr; 92(4):469–74. doi: 10.1093/bja/aeh088.
  11. Ситкин С.И., Роненсон А.М., Савельева Ю.В. Новая техника спинальной анестезии с расширением эпидурального пространства при кесаревом сечении у беременных с сердечной патологией. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(6):58–61. [Sitkin SI, Ronenson AM, Savel'eva YuV. New technique of spinal anesthesia with epidural volume extension for caesarean section in pregnant women with concomitant cardiac pathology. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2015; 60(6):58–61. (In Russ)].

---

#### Сведения об авторах / Information about the authors:

---

**Ермохина Любовь Вячеславовна** — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Lyubov V. Ermokhina** — MD, anesthesiologist-resuscitator, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia —

**responsible for contacts, ermokhina\_92@mail.ru**, ORCID ID: 0000-0002-0891-4937; eLibrary SPIN: 2210-5238; Researcher ID: AAQ-4769-2021

**Ермохина Надежда Вячеславовна** — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Nadezhda V. Ermokhina** — MD, anesthesiologist-resuscitator, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Заварзин Алексей Юрьевич** — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог, начальник отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Alexey Yu. Zavarzin** — MD, PhD, anesthesiologist-resuscitator, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Стец Валерий Викторович** — заслуженный врач РФ, врач анестезиолог-реаниматолог, начальник Центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Valery V. Stets** — MD, anesthesiologist-resuscitator, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
Исследование не имело спонсорской поддержки.  
Рукопись поступила 07.07.2021*

# Триггерная электромиография в эндоскопической трансназальной хирургии опухолей основания черепа

## Trigger electromyography in endoscopic transnasal surgery of the skull base tumors

УДК 616.714.1-006

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-12-18

Шкарубо А.Н.<sup>1</sup>, Чернов И.В.<sup>1</sup>, Огурцова А.А.<sup>1</sup>, Чернов В.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

**Резюме.** Сохранение анатомической целостности и функции черепных нервов (ЧН) при удалении опухолей основания черепа — одна из значимых проблем эндоскопической эндоназальной хирургии. Для этого возможно применение интраоперационного картирования и идентификации ЧН.

Целью исследования была оценка эффективности триггерной электромиографии (Т-ЭМГ), используемой для предотвращения ятрогенного повреждения ЧН интраоперационно.

В основную группу исследования был включен 21 пациент с различными опухолями основания черепа, которым производились картирование и идентификация ЧН во время удаления опухолей с использованием эндоскопического эндоназального доступа. Операции проводились по поводу больших хордом основания черепа, невриноме трояничного нерва в области кавернозного синуса, аденоме гипофиза, менингиоме области ската и холестеатомы основания черепа. Во время проведенных операций осуществлялись картирование и идентификация ЧН с использованием электромиографии в триггерном режиме, с помощью моно- и биполярных электродов. Оценка функциональной активности черепных нервов проводилась до и после операции. Выполнялось сравнение эффективности методики с контрольной группой, в которую вошел 41 пациент. В ходе оперативных вмешательств с использованием Т-ЭМГ в основной группе пациентов были исследованы 40 нервов.

В результате исследования интраоперационно идентифицированы III, V, VI, VII, XII черепные нервы. У 4 пациентов в основной и у 13 в контрольной группе отмечался послеоперационный дефицит ЧН. Мы не получили статистически достоверных данных о том, что интраоперационная идентификация ЧН с помощью Т-ЭМГ снижает частоту послеоперационных осложнений в виде дефицита ЧН ( $p=0,11$ ), однако отношение шансов (0,26) свидетельствует в пользу более редкой встречаемости осложнений в основной группе.

Таким образом, триггерная электромиография позволяет оценивать функциональное состояние ЧН в ходе эндоскопических эндоназальных операций. Методика использования Т-ЭМГ перспективна и требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** триггерная электромиография, интраоперационная идентификация черепно-мозговых нервов, эндоскопический эндоназальный доступ, хирургия опухолей основания черепа.

**Shkarubo A.N.<sup>1</sup>, Chernov I.V.<sup>1</sup>, Ogurtsova A.A.<sup>1</sup>, Chernov V.E.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

**Abstract.** Preserving anatomical integrity and functions of cranial nerves when removing skull base tumors is one of the significant problems of endoscopic endonasal surgery. For this purpose, it is possible to use intraoperative mapping and cranial nerves identification.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of trigger electromyography (T-EMG) used to prevent iatrogenic damage to the cranial nerves intraoperatively. Twenty-one patients with different skull base tumors were included in the study. Mapping and identification of cranial nerves were carried out during tumor excision, using endoscopic endonasal access. Surgeries were performed on large skull-based chordomas, neuromas of the trigeminal nerve in the cavernous sinus region, pituitary adenomas, meningiomas in the clivus and a skull-based cholesteatoma. Mapping and identification of cranial nerves were carried out using electromyography in trigger mode using bipolar and monopolar electrodes. Functional activity of cranial nerves was evaluated both before and after the operation. The effectiveness of the technique was compared with that of the control group (41 patients). In the course of surgical interventions using T-EMG in the main group of patients, 40 nerves were analyzed. In the course of the study, III, V, VI, VII, XII cranial nerves were identified intraoperatively. In 4 patients in the main group and in 13 patients in the control group, a postoperative deficit of cranial nerves was observed. We did not receive statistically reliable data that the intraoperative identification of cranial nerves using T-EMG reduces the frequency of postoperative complications in the form of a deficiency of cranial nerves ( $p=0.11$ ), but the ratio of chances (0.26) testifies in favor of rarely occurring complications in main group. Trigger electromyography allows us to estimate the functional state of the cranial nerves during endoscopic endonasal operations. The method of using T-EMG is promising and requires further research.

**Keywords:** trigger electromyography, intraoperative identification of cranial brain nerves, endoscopic endonasal access, surgery of base skull tumors.

**Введение.** Последние 30 лет для удаления срединных опухолей основания черепа использовался микрохирургический трансфеноидальный доступ [19–22], но с развитием эндоскопических технологий к настоящему времени основным стал эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ [23–27].

Во время любой операции на основании черепа существует потенциальный риск поражения нейроваскулярных структур, таких как внутренняя сонная артерия, передние мозговые артерии и ЧН, что вызывает временный или постоянный неврологический дефицит [8, 9].

Частота ятрогенных повреждений ЧН в хирургии основания черепа с использованием различных методик интраоперационной идентификации составляет от 2 до 47% [28–31], без нейрофизиологической идентификации — от 14 до 68% [29, 32]. Неврологические осложнения в виде функционального дефицита ЧН можно предсказать и предотвратить, используя интраоперационный нейрофизиологический мониторинг [2, 9–13].

Для идентификации ЧН используются две основные методики: free-run электромиография (f-ЭМГ) и триггерная электромиография (Т-ЭМГ). F-ЭМГ обладает более низкой чувствительностью в выявлении дефицита ЧН во время эндоскопической эндоназальной хирургии опухолей основания черепа, поскольку ЭМГ-активность наблюдается уже после механического или электрического (использование коагуляции) воздействия на ЧН [14, 15].

При Т-ЭМГ изменения возникают после электрической стимуляции ЧН монополярным или биполярным электродом, что приводит к получению составного потенциала действия мышцы (compound muscle action potential — СМАР) [6, 11].

Таким образом, Т-ЭМГ позволяет определить местоположение ЧН до вступления с ним в непосредственный контакт и, соответственно, снизить риск ятрогенного повреждения во время всех этапов удаления опухоли [15].

В связи с этим весьма актуальна задача интраоперационной идентификации ЧН в ходе трансназальных эндоскопических операций.

**Цель исследования.** Оценить эффективность Т-ЭМГ, используемой для предотвращения ятрогенного повреждения ЧН в ходе операции.

**Материал и методы.** В основную группу исследования был включен 21 пациент (14 женщин и 7 мужчин) в возрасте 26–72 лет (средний возраст 52,8 года), прооперированный в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в период с 2013 по 2017 год. Хирургические вмешательства проводились по поводу больших хордом основания черепа [11], неврино-

тройничного нерва [5] области кавернозного синуса, аденом гипофиза [2], менингиом области ската [2] и холестеатомы основания черепа [1]. В ходе всех операций в основной группе пациентов проводились картирование и нейрофизиологическая идентификация ЧН в триггерном режиме.

Критериями включения пациентов в основную группу стали: возраст от 18 до 75 лет, интрадуральное распространение опухоли основания черепа, распространение опухоли в область прохождения ЧН, нейрофизиологическая идентификация хотя бы одного ЧН интраоперационно.

Используемую нами методику интраоперационной идентификации ЧН мы подробно описали в ранее опубликованной работе [33]. Для идентифи-

кации в мышцы, иннервируемые соответствующими нервами, устанавливаются игольчатые электроды. Для картирования и идентификации ЧН применяется ритмическая электростимуляция единичными импульсами с частотой 4,7 Гц и длительностью стимула 0,1 мс. Сила тока варьируется от 2 до 16 мА. Регистрация моторных мышечных ответов проводится в триггерном режиме ЭМГ с эпохой анализа 20 мс и чувствительностью 50 мкВ/дел. В качестве анестезиологического пособия используется технология TIVA (тотальная внутривенная анестезия). Для интубации трахеи используется миорелаксант средней продолжительности действия — рокуроний 0,6 мг/кг.

В нашем исследовании получаемые М-ответы были классифицированы как слабые и сильные. Для упрощения обработки данных обозначение слабых М-ответов принято за «0», сильных — за «1». Слабые М-ответы служили поводом для осторожного удаления хирургом опухолевых тканей, чтобы таким образом они могли отображать имеющееся повреждение нервного ствола или же его относительную близость.

Для оценки эффективности методики проводилось сравнение с контрольной группой, в которую вошел 41 пациент (23 мужчины и 18 женщин) в возрасте 16–73 лет (средний возраст 46,3 года).

Все большие были прооперированы в отделении хирургии основания черепа НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Распределение пациентов по нозологиям и основной группам представлено в таблице 1.

Неврологический статус и функциональная активность ЧН пациентов оценивались до и на 1-е сутки после оперативного вмешательства, а также при катамнестическом обследовании.

В контрольной группе были аналогичные критерии включения без идентификации ЧН интраоперационно.

Степень радикальности выполненных операций оценивалась на основе шкалы радикальности, предложенной Frank G., Pasquini E. (2002):

1. Радикальное удаление, когда нет признаков опухоли при контрольных КТ и/или МРТ.
2. Субтотальное удаление, когда оставшаяся часть опухоли была менее 20% исходного размера.
3. Частичное удаление, когда оставшаяся часть была менее 50% исходного размера опухоли.
4. Недостаточное удаление, когда оставшаяся часть опухоли была 50% и более от исходного размера.

При оценке радикальности сравнивались данные КТ и/или МРТ непосредственно на момент выписки с данными контрольных исследований через 3 и 6 месяцев.

**Результаты.** С 2013 по 2017 год был прооперирован 21 пациент основной и 41 пациент контрольной

**С 2013 по 2017 год был прооперирован 21 пациент основной и 41 пациент контрольной группы. Все операции выполнены с использованием эндоскопического эндоназального трансфеноидального доступа. Результаты хирургического лечения получены на основании контрольных КТ, СКТ и/или МРТ. В основной группе 10/11 хордом были удалены тотально, 1 — субтотально, 5 невринома — тотально, 2 менингиомы — субтотально, 2 аденомы гипофиза — тотально, 1 холестеатома — субтотально**



**Таблица 1. Распределение пациентов по нозологиям**

Нозология	Основная группа (n=21)	Контрольная группа (n=41)
Хордома	11	24
Невринома	5	0
Менингиома	2	2
Аденома гипофиза	2	11
Холестеатома	1	0
Плазмоцитома	0	2
Хондрома	0	1
Остеосаркома	0	1

**Таблица 2. Сведения об операциях**

Количество пациентов и параметры тока	Черепные нервы				
	III	V	VI	VII	XII
Количество пациентов, у которых проведен мониторинг	8	5	17	2	1
Количество картированных нервов	10	5	22	2	1
Средняя сила тока	4–6 мА	4–10 мА	4–10 мА	4–10 мА	4–10 мА

группы. Все операции выполнены с использованием эндоскопического эндоназального трансфеноидального доступа.

Результаты хирургического лечения получены на основании контрольных КТ, СКТ и/или МРТ. В основной группе 10/11 хордом были удалены тотально, 1 — субтотально, 5 неврином — тотально, 2 менингиомы — субтотально, 2 аденомы гипофиза — тотально, 1 холестеатома — субтотально.

Таким образом, тотального удаления опухоли удалось достичь в 81% случаев, субтотального — в 19%. В контрольной группе тотальное удаление опухоли было достигнуто в 65,9% случаев (27/41), субтотальное — в 19,5% (8/41), частичное — в 14,6% (6/41).

Интраоперационно у всех пациентов в основной группе проводилась идентификация ЧН, в том числе III, V, VI, VII, XII нервов. Сведения о характере операции в зависимости от локализации опухоли, об исходном неврологическом статусе, послеоперационных осложнениях, а также количество картированных нервов представлены в таблице 2.

Частота развития осложнений в виде дефицита того или иного ЧН в основной группе составила 19% (4 пациента). В 1 случае развился парез интраоперационно не идентифицированного нерва: интраоперационно не был идентифицирован VI нерв у пациентки с невриномой тройничного нерва правого кавернозного синуса. В раннем послеоперационном периоде отме-

чался его парез, который регрессировал через 3 месяца после операции. В 3 случаях развился парез интраоперационно идентифицированных нервов. В первом случае парез III нерва у пациента с невриномой правого кавернозного синуса, который в течение 3 месяцев не регрессировал (до операции парез был менее выражен). Во втором случае парез VI нерва у пациентки с гигантской холестеатомой основания черепа, который также не регрессировал в течение 3 месяцев (до операции пареза не было). В последнем случае парез VI нерва у пациентки с гигантской менингиомой петрокливаальной локализации (до операции пареза не было).

Частота развития осложнений в виде дефицита того или иного ЧН в контрольной группе составила 31,7% (13 пациентов). В большинстве случаев (8/13) наблюдалось появление нового либо углубление существующего до операции пареза отводящего нерва. В 6/13 случаев наблюдалось также появление нового либо углубление существующего до операции пареза глазодвигательного ЧН. У 1 пациента развился парез блокового нерва.

Анализ данных с помощью точного теста Фишера показал различия между группами с уровнем значимости p-value 0,11, что выше общепринятого уровня альфа = 0,05 и не позволяет нам отклонить нулевую гипотезу о том, что идентификация ЧН достоверно снижает риск развития послеоперационного

дефицита идентифицированного ЧН, и показывает статистически значимые различия между группами. Однако отношение шансов составило 0,26 (95% доверительный интервал 0,025–1,36), что свидетельствует в пользу более редкой встречаемости осложнений в основной группе.

**Обсуждение.** Из-за тесной связи образований основания черепа с нервно-сосудистыми структурами (внутренней сонной артерией, передней мозговой артерией и ЧН от III до XII) даже минимально инвазивные эндоскопические эндоназальные доступы несут потенциальный риск их повреждения [35–37]. В связи с этим мониторинг функциональной сохранности ЧН во время эндоскопических эндоназальных операций представляет большой интерес [38].

Мы использовали Т-ЭМГ для интраоперационного картирования и идентификации ЧН в эндоскопической эндоназальной хирургии опухолей основания черепа. В опубликованных исследованиях показано, что применение Т-ЭМГ при удалении различных опухолей основания черепа может снизить риск развития послеоперационных неврологических осложнений в виде функционального дефицита ЧН [15–18].

Отсутствие М-ответов при подаче импульса на ЧН может быть признаком полного повреждения ствола нерва. Однако если М-ответы могут быть получены только при повышенной силе тока, — это свидетельствует о частичном повреждении нерва и может стать предиктором послеоперационного дефицита [34]. В нашем исследовании в 3 случаях наблюдался послеоперационный дефицит тех нервов, которые были идентифицированы интраоперационно, при этом сила тока для их идентификации не была повышена. Развитие дефицита идентифицированных ЧН на данном этапе исследования не позволяет говорить о прогностической значимости использования Т-ЭМГ.

Интраоперационно мы исследовали функциональную сохранность III, V, VI, VII, XII ЧН. В хирургии опухолей, распространяющихся в кавернозный синус, верхнюю глазничную щель и петрокливальную область, наиболее подвержена риску функциональная и структурная целостность экстраокулярных ЧН [1, 4, 5]. Диплопия после интраоперационной травмы экстраокулярных ЧН может оказать серьезное влияние на жизнь пациента, поскольку происходит потеря стереоскопического и установление монокулярного зрения, что сопряжено с риском сужения полей зрения, вторичной амблиопии и даже функциональной слепоты [6, 7]. Функциональное нарушение IV нерва приводит к менее существенному дефекту движения глаза, чем нарушение III и VI нервов [39]. В наших наблюдениях (в основной группе) наиболее часто нарастал послеоперационный дефицит VI нерва (3 случая), что соответствует данным литературы [3, 7]. Расши-

## Триггерная электромиография позволяет оценивать функциональное состояние ЧН в ходе эндоскопических эндоназальных вмешательств по поводу различных новообразований основания черепа. Для подтверждения или опровержения значимости использования методики для снижения частоты послеоперационных осложнений в виде дефицита ЧН необходимы дальнейшие исследования с набором бóльших групп пациентов

рение эндоскопических эндоназальных доступов в область ската также обуславливает необходимость мониторинга каудальной группы ЧН [13, 40]. В одном клиническом наблюдении (гигантская холестеатома основания черепа) нами был картирован и идентифицирован XII ЧН.

В нашем исследовании интраоперационное картирование и идентификация ЧН не снизили радикальность операций, а позволили ее даже увеличить (81% в основной группе против 65,9% в контрольной).

Мы не получили статистически достоверных данных о том, что интраоперационная идентификация ЧН с помощью Т-ЭМГ снижает частоту послеоперационных осложнений в виде дефицита ЧН ( $p=0,11$ ). Однако отношение шансов (0,26) свидетельствует в пользу более редкой встречаемости осложнений в основной группе. Статистически значимые результаты могут быть получены при увеличении размера выборки.

**Заключение.** Триггерная электромиография позволяет оценивать функциональное состояние ЧН в ходе эндоскопических эндоназальных вмешательств

по поводу различных новообразований основания черепа. Для подтверждения или опровержения значимости использования методики для снижения частоты послеоперационных осложнений в виде дефицита ЧН необходимы дальнейшие исследования с набором больших групп пациентов.

#### Литература / References

- Eisner W, Fiegele T. Neuromonitoring in Central Skull Base Surgery. In: Dolenc VV, Rogers L, editors. *Cavernous Sinus – Developments and Future Perspectives*. New York: Springer Verlag Wien; 2009, pp. 89–107. doi: 10.1007/978-3-211-72138-4\_7.
- Schlake HP, Goldbrunner R, Siebert M, et al. Intra-Operative electromyographic monitoring of extra-ocular motor nerves (Nn. III, VI) in skull base surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001; 143(3):251–61. doi: 10.1007/s007010170105.
- Sekiya T, Hatayama T, Iwabuchi T, Maeda S. A ring electrode to record extraocular muscle activities during skull base surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992; 117(1–2):66–9. doi: 10.1007/BF01400639.
- Gao D, Fei Z, Jiang X, et al. The microsurgical treatment of cranio-orbital tumors assisted by intraoperative electrophysiologic monitoring and neuronavigation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Sep; 114(7):891–6. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.01.050.
- López JR. Neurophysiologic intraoperative monitoring of the oculomotor, trochlear, and abducens nerves. *J Clin Neurophysiol*. 2011 Dec; 28(6):543–50. doi: 10.1097/WNP.0b013e31823da47e.
- Sekiya T, Hatayama T, Iwabuchi T, Maeda S. Intraoperative recordings of evoked extraocular muscle activities to monitor ocular motor nerve function. *Neurosurgery*. 1993 Feb; 32(2):227–35. doi: 10.1227/00006123-199302000-00012.
- Kawaguchi M, Ohnishi H, Sakamoto T, et al. Intraoperative electrophysiologic monitoring of ocular motor nerves under conditions of partial neuromuscular blockade during skull base surgery. *Skull Base Surg*. 1996; 6(1):9–15. doi: 10.1055/s-2008-1058908.
- Menovsky T, van Overbeeke JJ. On the mechanism of transient postoperative deficit of cranial nerves. *Surg Neurol*. 1999 Feb; 51(2):223–6. doi: 10.1016/s0090-3019(97)00510-7.
- Thirumala PD, Kassam AB, Habeych M, et al. Somatosensory evoked potential monitoring during endoscopic endonasal approach to skull base surgery: analysis of observed changes. *Neurosurgery*. 2011 Sep; 69 (1 Suppl Operative):ons 64–76; discussion ons76. doi: 10.1227/NEU.0b013e31821606e4.
- Romstöck J, Strauss C, Fahlbusch R. Continuous electromyography monitoring of motor cranial nerves during cerebellopontine angle surgery. *J Neurosurg*. 2000 Oct; 93(4):586–93. doi: 10.3171/jns.2000.93.4.0586.
- Schlake HP, Goldbrunner RH, Milewski C, et al. Intra-operative electromyographic monitoring of the lower cranial motor nerves (LCN IX–XII) in skull base surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2001 Jul; 103(2):72–82. doi: 10.1016/s0303-8467(01)00115-9.
- Thirumala P, Lai D, Engh J, et al. Predictive Value of Somatosensory Evoked Potential Monitoring during Resection of Intraparenchymal and Intraventricular Tumors Using an Endoscopic Port. *J Clin Neurol*. 2013 Oct; 9(4):244–51. doi: 10.3988/jcn.2013.9.4.244.
- Thirumala PD, Kodavatiganti HS, Habeych M, et al. Value of multimodality monitoring using brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in endoscopic endonasal surgery. *Neurol Res*. 2013 Jul; 35(6):622–30. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000174.
- Thirumala PD, Mohanraj SK, Habeych M, et al. Value of Free-Run Electromyographic Monitoring of Extraocular Cranial Nerves during Expanded Endonasal Surgery (EES) of the Skull Base. *J Neurol Surg Rep*. 2013 Jun; 74(1):43–50. doi: 10.1055/s-0033-1346975.
- Elangovan C, Singh SP, Gardner P, et al. Intraoperative neurophysiological monitoring during endoscopic endonasal surgery for pediatric skull base tumors. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Feb; 17(2):147–155. doi: 10.3171/2015.7.PEDS14403.
- Harner SG, Daube JR, Ebersold MJ, Beatty CW. Improved preservation of facial nerve function with use of electrical monitoring during removal of acoustic neuromas. *Mayo Clin Proc*. 1987 Feb; 62(2):92–102. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61876-x.
- Harper CM. Intraoperative cranial nerve monitoring. *Muscle Nerve*. 2004 Mar; 29(3):339–51. doi: 10.1002/mus.10506.
- Tan NC, Naidoo Y, Oue S, et al. Endoscopic surgery of skull base chordomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012 Dec; 73(6):379–86. doi: 10.1055/s-0032-1321508.
- Bowers CA, Altay T, Couldwell WT. Surgical decision-making strategies in tuberculum sellae meningioma resection. *Neurosurg Focus*. 2011 May; 30(5):E1. doi: 10.3171/2011.2.FOCUS1115.
- Arai H, Sato K, Okuda, et al. Transcranial transsphenoidal approach for tuberculum sellae meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000; 142(7):751–6; discussion 756–7. doi: 10.1007/s007010070089.
- Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, et al. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery*. 2004 Sep; 55(3):539–47; discussion 547–50. doi: 10.1227/01.neu.0000134287.19377.a2.
- de Divitiis E, Esposito F, Cappabianca P, et al. Tuberculum sellae meningiomas: high route or low route? A series of 51 consecutive cases. *Neurosurgery*. 2008 Mar; 62(3):556–63. doi: 10.1227/01.neu.0000317303.93460.24.
- Mahmoud M, Nader R, Al-Mefty O. Optic canal involvement in tuberculum sellae meningiomas: influence on approach, recurrence, and visual recovery. *Neurosurgery*. 2010 Sep; 67 (3 Suppl Operative):ons 108–18; discussion ons 118–9. doi: 10.1227/01.NEU.0000383153.75695.24.
- Cook SW, Smith Z, Kelly DF. Endonasal transsphenoidal removal of tuberculum sellae meningiomas: technical note. *Neurosurgery*. 2004 Jul; 55(1):239–44; discussion 244–6. doi: 10.1227/01.neu.0000126952.51782.4d.
- Gardner PA, Kassam AB, Thomas A, et al. Endoscopic endonasal resection of anterior cranial base meningiomas. *Neurosurgery*. 2008 Jul; 63(1):36–52; discussion 52–4. doi: 10.1227/01.NEU.0000335069.30319.1E.
- Liu JK, Christiano LD, Patel SK, et al. Surgical nuances for removal of tuberculum sellae meningiomas with optic canal involvement using the endoscopic endonasal extended transsphenoidal transplanum

- transtuberculum approach. *Neurosurg Focus*. 2011 May; 30(5):E2. doi: 10.3171/2011.3.FOCUS115.
27. Jho HD, Ha HG. Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 1 — The midline anterior fossa skull base. *Minim Invasive Neurosurg*. 2004 Feb; 47(1):1–8. doi: 10.1055/s-2003-812538.
28. Maurer J, Pelster H, Amedee RG, Mann WJ. Intraoperative monitoring of motor cranial nerves in skull base surgery. *Skull Base Surg*. 1995; 5(3):169–75. doi: 10.1055/s-2008-1058931.
29. Liang SQ, Liang EH, Chen BD, Chen L. [Intraoperative oculomotor nerve monitoring during skull base tumor surgery]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012 Sep 18; 92(35):2506–8. Chinese. PMID: 23158721.
30. Thirumala PD, Mohanraj SK, Habeych M, et al. Value of free-run electromyographic monitoring of lower cranial nerves in endoscopic endonasal approach to skull base surgeries. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012 Aug; 73(4):236–44. doi: 10.1055/s-0032-1312712.
31. Sekhar LN, Møller AR. Operative management of tumors involving the cavernous sinus. *J Neurosurg*. 1986 Jun; 64(6):879–89. doi: 10.3171/jns.1986.64.6.0879.
32. Wu B, Liu WD, Chen LY, Huang GF. [Application of far lateral craniocervical approach in the microsurgical treatment of the jugular foramen tumors]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2013 Jan 1; 51(1):49–53. Chinese. PMID: 23578428.
33. Shkarubo AN, Chernov IV, Ogurtsova AA, et al. Neurophysiological Identification of Cranial Nerves During Endoscopic Endonasal Surgery of Skull Base Tumors: Pilot Study Technical Report. *World Neurosurg*. 2017 Feb; 98:230–238. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.089.
34. Kawaguchi M, Ohnishi H, Sakamoto T, et al. Intraoperative electrophysiological monitoring of cranial motor nerves in skull base surgery. *Surg Neurol*. 1995 Feb; 43(2):177–81. doi: 10.1016/0090-3019(95)80131-y.
35. Kassam AB, Gardner P, Snyderman C, et al. Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa. *Neurosurg Focus*. 2005 Jul 15; 19(1):E6. PMID: 16078820.
36. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, et al. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica. *Neurosurg Focus*. 2005 Jul 15; 19(1):E3. PMID: 16078817.
37. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, et al. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. *Neurosurg Focus*. 2005 Jul 15; 19(1):E4. PMID: 16078818.
38. Singh H, Vogel RW, Lober RM, et al. Intraoperative Neurophysiological Monitoring for Endoscopic Endonasal Approaches to the Skull Base: A Technical Guide. *Scientifica (Cairo)*. 2016; 2016:1751245. doi: 10.1155/2016/1751245.
39. Møller AR. Intraoperative neurophysiological monitoring. *Neurol Res*. 1992 Jun; 14(3):216–8. doi: 10.1080/01616412.1992.11740056.
40. Morera VA, Fernandez–Miranda JC, Prevedello DM, et al. "Far-medial" expanded endonasal approach to the inferior third of the clivus: the transcondylar and transjugular tubercle approaches. *Neurosurgery*. 2010 Jun; 66(6 Suppl Operative):211–9; discussion 219–20. doi: 10.1227/01.NEU.0000369926.01891.5D.

---

**Сведения об авторах / Information about the authors:**


---

**Шкарубо Алексей Николаевич** — д. м. н., ведущий научный сотрудник 8-го нейрохирургического отделения (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия / **Alexey N. Shkarubo** — MD, DSc, Leading Researcher of the 8th Neurosurgical Department (Basal tumors), National Medical Research Center for Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Чернов Илья Валерьевич** — врач-нейрохирург 8-го нейрохирургического отделения (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия / **Ilya V. Chernov** — MD, Neurosurgeon of the 8th Neurosurgical Department (Basal tumors), National Medical Research Center for Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Огурцова Анна Анатольевна** — к. м. н., врач-физиолог лаборатории нейрофизиологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия / **Anna A. Ogurtsova** — MD, PhD, Physiologist of the Neurophysiology Laboratory, National Medical Research Center for Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Огурцова Анна Анатольевна** — к. м. н., врач-физиолог лаборатории нейрофизиологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия / **Anna A. Ogurtsova** — MD, PhD, Physiologist of the Neurophysiology Laboratory, National Medical Research Center for Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Чернов Валерий Евгеньевич** — к. м. н., начальник 22-го нейрохирургического отделения (с палатами для больных с поражением головного и спинного мозга, сопровождающимся параличом (парезом) нижних (или верхних и нижних) конечностей и расстройством функции тазовых органов) нейрохирургического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Valery E. Chernov** — MD, PhD, Head of the 22th Neurosurgical Department (with wards for patients with brain and spinal cord lesions accompanied by paralysis (paresis) of the lower (or upper and lower) limbs and pelvic organ dysfunction) of the Neurosurgical Center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, beduinum@rambler.ru**, ORCID ID: 0000-0003-4882-2444.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Рукопись поступила 01.04.2021*

## Особенности 3D-печати медицинских имплантов

## Characteristics of medical implants 3D-printing

УДК 617-089.844

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-19-22

Будорагин Е.С.<sup>1</sup>, Горшенев В.Н.<sup>2</sup>, Акопян В.Б.<sup>3,4</sup>,  
Бамбура М.В.<sup>5</sup>, Будорагин И.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности», Москва, Россия

**Резюме.** Разработка новых материалов, пригодных для формирования методом 3D-печати имплантов, замещающих и стимулирующих регенерацию биологических тканей, — актуальная проблема в травматологии, нейрохирургии, андрологии, урологии и других областях научно-практической медицины. В статье предлагаются способы повышения качества 3D-печатных имплантов за счет использования пастообразных термопластичных композиций, а также показана возможность применения ультразвука и вращающегося магнитного поля с целью предотвращения изменения вязкости в экструдерах для 3D-принтеров.

**Ключевые слова:** 3D-печать, импланты, экструдер, вязкость, тиксотропия.





**Budoragin E.S.<sup>1</sup>, Gorshenev V.N.<sup>2</sup>, Akopyan V.B.<sup>3,4</sup>,  
Bambura M.V.<sup>5</sup>, Budoragin I.E.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Main Military Clinical Hospital named after academician  
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Science Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel  
of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Moscow State Technical University named after N.E. Bauman,  
Moscow, Russia

<sup>4</sup> All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow,  
Russia

<sup>5</sup> Federal Institute of Industrial Property, Moscow, Russia

**Abstract.** Development of new materials suitable for the formation of implants via 3D-printing, as well as stimulating biological tissues regeneration, is an urgent problem in traumatology, neurosurgery, andrology and urology. The article discusses the possibilities of improving the quality of 3D-printed implants by using paste-like thermoplastic compositions, as well as using ultrasound and a rotating magnetic field to prevent changes in viscosity in extruders for 3D-printers.

**Keywords:** 3D-printing, implants, extruder, viscosity, thixotropy.

**Введение.** Мощным импульсом к развитию технологий для формирования замещающих и стимулирующих регенерацию имплантов биологических тканей в восстановительной хирургии послужило использование в 3D-печатающих устройствах шприцеподобных экструдеров для так называемых чернил — исходных веществ, как правило гелей, характеризующихся тиксотропией, или пастообразных суспензий, которые загустевают при отсутствии механических воздействий, обеспечивающих появление в них перемешивающих потоков. Такие течения в жидкости внутри шприца-инжектора можно возбудить различными способами, наиболее простые из которых — перемешивание находящимся в шприце телом, которое вращается под влиянием магнитного поля, либо акустическими потоками, инициированными ультразвуком.

Создание новых биомедицинских материалов для замещения и стимуляции регенерации биологических тканей, разработка технологий получения этих материалов и методик их практического применения по-прежнему остаются актуальными проблемами в травматологии, нейрохирургии, андрологии, урологии и других областях научно-практической медицины [1].

Многочисленные разработки таких биоматериалов и изделий свидетельствуют об активном поиске композиций с комплексом заданных свойств. Отдельного внимания заслуживают методы произ-

водства биоматериалов, пригодных для объемного, или 3D-прототипирования с целью изготовления биологических имплантов сложной индивидуальной формы, а также технические приемы использования новых биоматериалов с тиксотропными свойствами.

Развитие перспективного направления по созданию имплантов для регенеративной медицины отражено в журнальных публикациях, а также в патентной литературе [2].

Следует отметить, что использование ряда биоматериалов для 3D-печати сопряжено с проблемой, связанной с их тиксотропными свойствами. Существует несколько подходов к ее решению, однако наиболее перспективным следует признать ультразвуковой метод регулируемого снижения вязкости тиксотропных веществ [3].

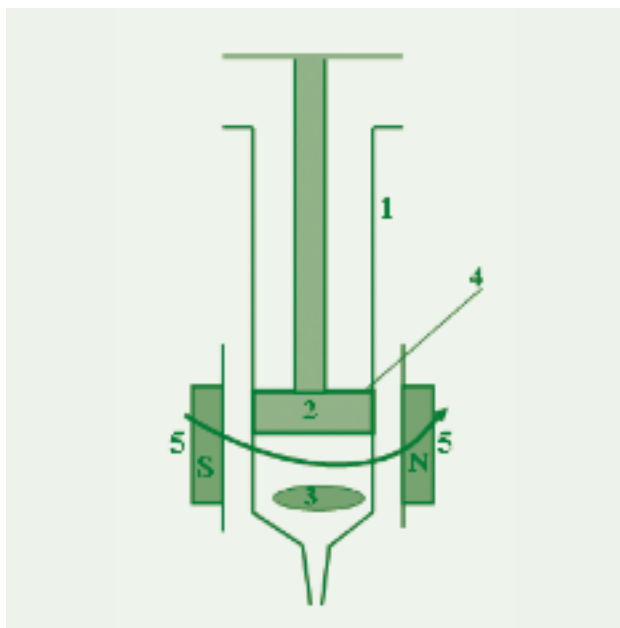
В медицине применение 3D-печати при создании имплантов для замещения тканевых, в том числе костных дефектов сопряжено с использованием специфических «чернил» — жидких, но твердеющих под воздействием веществ, которые дозированно подаются при печати в соответствии с заданной программой. Нередко эти «чернила» представляют собой тиксотропные жидкости с самопроизвольно повышающейся вязкостью при отсутствии достаточно интенсивного механического перемешивания. Если такое явление имеет место в шприце-экструдере, подающем «чернила», то усложняется или нарушается режим подачи, что в итоге отражается на качестве готового изделия.

**Методы.** Одно из возможных технических решений регулирования вязкости вещества, предназначенного для 3D-печати, заключается в помещении внутрь корпуса шприца (между поршнем и выходом) тела из магнитного материала. Это тело приводится во вращение вращающимся магнитным полем, создаваемым вокруг корпуса шприца (рис. 1).

Приспособление представляет собой вариант магнитной мини-мешалки [4], которая за счет механического воздействия на жидкость внутри шприца обеспечивает понижение вязкости тиксотропной жидкости, облегчая тем самым управляемую подачу тиксотропных веществ для 3D-печати, что снижает вероятность ошибки и улучшает качество готовой продукции.

Еще одна простая конструкция (рис. 2) — разработанный ранее ультразвуковой шприц, изготовленный из стандартного одноразового шприца объемом в 20 мл и стандартного ультразвукового излучателя ИУТ 0.88–1.03 Ф, из комплекта терапевтического ультразвукового аппарата УЗТ-1.01 Ф, или аналогичного, обеспечивающего интенсивность излучения до 2 Вт/см<sup>2</sup>.

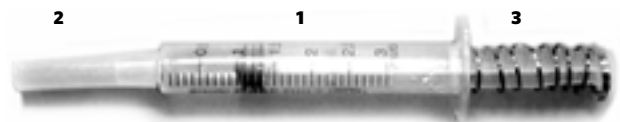
Для изготовления такого ультразвукового шприца требуется удалить из стандартного шприца



**Рис. 1.** Вид технического устройства: S, N — полюса магнита; 1 — корпус шприца; 2 — поршень; 3 — тело из магнитного материала; 4 — магнитное поле; 5 — постоянные магниты, вращающиеся вокруг корпуса шприца



**Рис. 2.** Вид ультразвукового шприца с использованием стандартных медицинских устройств: 1 — корпус шприца; 2 — излучатель ультразвука ИУТ 0.88-1.03 Ф; 3 — уплотняющее кольцо-манжета; 4 — кабель для соединения излучателя с медицинским генератором ультразвука УЗТ-1.01 Ф



**Рис. 3.** Вид простого капиллярного вискозиметра: 1 — корпус измерительного устройства; 2 — капилляр; 3 — пружина

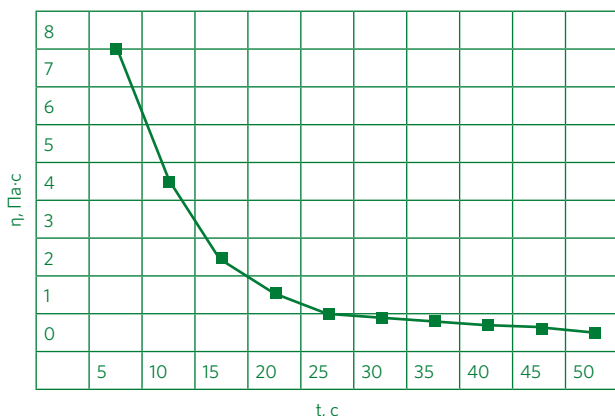
**Вязкость при механическом воздействии на гель быстро падает до значений, при которых оказывается возможной кавитация (при используемых параметрах ультразвука), после чего сопутствующие кавитации ударные волны и интенсивные микропотоки ускоряют процесс**

(1) объемом 20 мл поршень, заменить его излучателем ультразвука ИУТ 0.88-1.03 Ф (2) с закрепленным на излучателе уплотняющим кольцом-манжетой из силиконовой резины (3), а излучатель подключить кабелем (4) к генератору УЗТ-1.01 Ф, позволяющему изменять как интенсивность излучения, так и режим импульсного воздействия на жидкость внутри шприца.

Исследование влияния механических воздействий или ультразвука на изменяющуюся в широких пределах вязкость тиксотропной жидкости проведено на простом капиллярном вискозиметре (рис. 3), состоящем из корпуса шприца (1), капилляра (2) и пружины (3). Для измерения вязкости пружину сжимают, капилляр на входе шприца опускают в исследуемую жидкость и определяют время, течение которого жидкость набирается в шприц за счет усилия пружины, обеспечивающей равные условия измерений вязкости разных жидкостей благодаря равным объемам засасываемого через капилляр вещества. Очевидно, что вязкость жидкостей в этих условиях пропорциональна времени заполнения внутреннего объема корпуса вискозиметра исследуемой жидкостью, обусловленного стандартизованным усилием пружины.

Для калибровки капиллярного вискозиметра использованы растворы глицерина с известными значениями вязкости. Сравнительные результаты, полученные на ротационном вискозиметре Contraves Rheomat 108, показали, что точность измерений на данном капиллярном вискозиметре достаточна для оценки экспериментальных данных.

На модели с тиксотропной жидкостью продемонстрировано, что при воздействии ультразвуком



**Рис. 4.** Зависимость динамической вязкости геля тиксотропной модельной жидкости от времени воздействия ультразвуком

(0,5 Вт/см<sup>2</sup>) вязкость геля уменьшается в соответствии с закономерностью, приведенной на рис. 4.

Вязкость при механическом воздействии на гель быстро падает до значений, при которых оказывается возможной кавитация (при используемых параметрах ультразвука), после чего сопутствующие кавитации ударные волны и интенсивные микропотоки ускоряют процесс [5].

**Литература / References**

1. Карякин Н.Н., Горбатов Р.О. 3D-печать в медицине. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 240 с. [Karyakin NN, Gorbatov RO. 3D-printing in medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 240 p. (In Russ)]. doi: 10.33029/9704-5163-2-PRI-2019-1-240. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9>.
2. Пронина Е.А., Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Иванов А.Н. Современные направления и перспективы развития регенеративной медицины. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 3:197. [Pronina EA, Popukhova EB, Stepanova TV, Ivanov AN. Modern directions and prospects of development of regenerative medicine. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 3:197. (In Russ)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28968>
3. Акопян В.Б., Альков С.В., Ершов Ю.А. и др. Ультразвуковое устройство для инъекций / Сборник трудов 18-й научно-технической конференции «Медико-технические технологии на страже здоровья» («МЕДТЕХ 2016»); Москва, 22–23 ноября 2016 г. — М.: МГТУ им. И.Э. Баумана, 2016. С. 173–174. [Akopyan VB, Alkov SV, Ershov YuA, et al. Ultrasonic injection device. In: Proceedings of the 18th Scientific and technical conference “Medical and technical technologies guarding health” («MEDTECH 2016»); Moscow, 22–23 November 2016. Moscow: BMSTU; 2016. pp. 173–174. (In Russ)].

4. Wildanger HJ, inventor. Reproducible mixt. syringe — with magnetic stirrer driven by motorised magnet inside hollow piston. Germany patent DE 3934024 A1. 1989 Oct 12.
5. Ершов Ю.А., Акопян В.Б., Альков С.В., Петросянц А.А. Теоретические основы ультразвуковой факооперации. *Технологии живых систем*. 2017; 14(1):36–39. [Ershov YA, Akopyan VB, Alkov SV, Petrosyants AA. Theoretical bases of ultrasonic phacooperation. *Technologies of living systems*. 2017; 14(1):36–39. (In Russ)].

**Сведения об авторах / Information about the authors:**

**Будорагин Евгений Сергеевич** — врач-уролог, заведующий кабинетом уродинамических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Evgeniy S. Budoragin** — MD, urologist, Head of the Urodynamic Research Office, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Горшенев Владимир Николаевич** — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия / **Vladimir N. Gorshenev** — PhD in Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher of the Science Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

**Акопян Валентин Бабкенович** — д. б. н., профессор Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана, старший научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского института сельскохозяйственной биотехнологии, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Valentine B. Akopyan** — DSc in Biology, Professor of the Moscow State Technical University named after N.E. Bauman, Senior Researcher of the All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia — **responsible for contacts, akopyan1941@mail.ru**, eLibrary SPIN: 3265-5827, Researcher ID: A-9159-2014

**Бамбура Мария Владимировна** — к. б. н., государственный эксперт по интеллектуальной собственности 2 категории Федерального института промышленной собственности, Москва, Россия / **Maria V. Vambura** — PhD in Biology, state expert on intellectual property of the 2nd category, Federal Institute of Industrial Property, Moscow, Russia.

**Будорагин Иван Евгеньевич** — врач-пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Ivan E. Budoragin** — MD, pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Рукопись поступила 08.04.2021*

# Сухожильно-мышечная транспозиция при тяжелом необратимом повреждении лучевого нерва: хирургическая техника и клиническая практика

## Tendon-muscle transposition in severe irreversible damage to the radial nerve: surgical technique and clinical practice

УДК 616.833.37+616.8-089

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-23-28

Исенгалиев И.Н., Беседин В.Д., Храпов Ю.В.

ФГБУ «413-й военный госпиталь» Минобороны России,  
Волгоград, Россия

**Резюме.** В ходе исследования нами была проведена оценка ранних результатов сухожильно-мышечной транспозиции при тяжелом необратимом повреждении лучевого нерва у 11 пациентов с параличом разгибателей кисти и пальцев вследствие тяжелых травм лучевого нерва. Результаты лечения оценивались через 6–12 месяцев с использованием классификации Moussavi et al. с учетом амплитуды разгибания кисти, пальцев, отведения и разгибания большого пальца. Отличные результаты были отмечены в 4 случаях, хорошие — у 7 пациентов. Удовлетворительных и плохих результатов не было. При неэффективности реконструктивных вмешательств на лучевом нерве и отсутствии клинико-электрофизиологических признаков восстановления целесообразно применять такой высокоэффективный метод хирургической коррекции как сухожильно-мышечная транспозиция, которая способствует восстановлению функции кисти и возвращению пациентам работоспособности.

**Ключевые слова:** паралич лучевого нерва, сухожильно-мышечная транспозиция.



Isengaliev I.N., Besedin V.D., Khrapov Yu.V.

Federal state budgetary institution "413th military hospital", Ministry of Defense, Volgograd, Russia

**Abstract.** Early results of tendon-muscle transposition in severe irreversible damage of the radial nerve were evaluated. The study included 11 patients with paralysis of the hand and fingers extensors due to various injuries of the radial nerve. Treatment results were assessed after 6–12 months using Moussavi et al. classification. The range of motion of extension of the hand, fingers, abduction and extension of the thumb were taken into account. The following data were obtained: excellent results were observed in 4 patients, good — in 7 patients. There were no satisfactory or bad results. Tendon-muscular transposition in the absence of clinical and electrophysiological recovery of radial nerve is a highly effective method of orthopedic correction that helps restore hand function and return functionality to patients.

**Keywords:** radial nerve palsy, tendon-muscle transposition.

**Введение.** Среди всех повреждений периферических нервов травмы лучевого нерва отмечаются в 13% случаев, а число неблагоприятных исходов лечения в данной группе пациентов достигает более 20% [1, 2]. Несмотря на возрастающие возможности современной нейрохирургии, у некоторого числа больных после микрохирургического восстановления лучевого нерва сохраняется значительное нарушение функций кисти, что связано с особенностями анатомии лучевого нерва, медленной регенерацией (1 мм/сутки), фиброзом мышц, развитием контрактур [3]. Это приводит к увеличению периода выздоровления, значительно удлиняет сроки нетрудоспособности и иногда становится причиной пожизненной инвалидности, что влечет за собой неблагоприятные экономические и социальные последствия [4]. Повторные реконструктивные вмешательства в этих случаях технически сложны ввиду выраженного локального рубцово-спаечного процесса, измененной анатомии в этой области и инволютивных изменений нервной ткани, тактический же подход остается дискуссионным. Кроме того, шансы на успешный исход при повторных операциях значительно ниже. В этих условиях транспозиция сухожилий — реальный шанс для пациента восстановить функцию кисти [5].

**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности сухожильно-мышечной транспозиции у пациентов с тяжелым необратимым повреждением лучевого нерва, сопровождающимся параличом разгибателей кисти и пальцев.

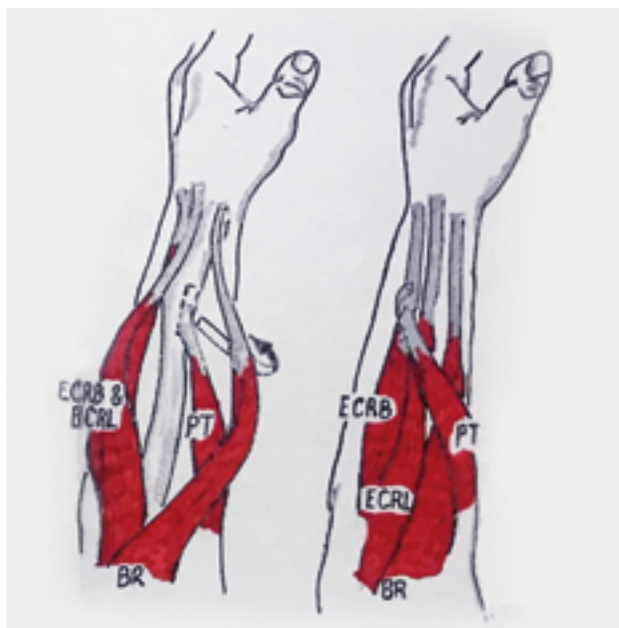
**Материал и методы.** В условиях нейрохирургического стационара в период с 2015 по 2020 год нами оперировано 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 21 до 46 лет. Средний период наблюдения составил 9 месяцев (6–12 мес). Время оперативного вмешательства находилось в диапазоне от 95 мин до 210 мин. Периоперационных осложнений не наблюдалось. Всем пациентам к моменту госпитализации в стационар ранее проводились реконструктивные операции на нерве (невролиз, шов поврежденного нерва, иссечение посттравматических невром с последующей аутопластикой икроножным нервом), при этом клинико-электрофизиологических признаков восстановления нерва на протяжении 6 месяцев после проведенного хирургического лечения не наблюдалось.

**Техника операции.** Для вмешательства использовались: набор общехирургического инструментария, аппарат биполярной коагуляции, рассасывающийся и нерассасывающийся шовные материалы — пролен 6/0–2/0, викрил 4/0–6/0 или их аналоги.

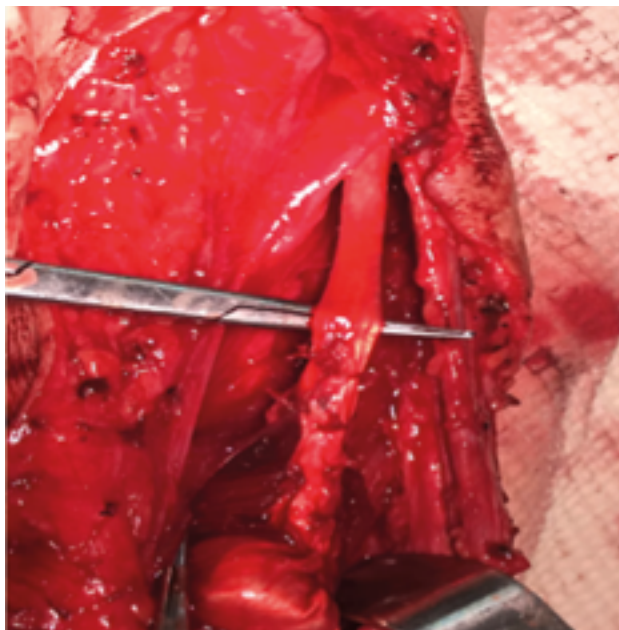
Оперативное лечение включало 3 этапа:

**1. Восстановление разгибания кисти.** Проводится S-образный разрез кожи, подкожной клетчатки и фасции длиной 12–15 см по разгибательной поверхности





А



В

**Рис. 1.** Схема и интраоперационная фотография транспозиции сухожилия *m. pronator teres* к сухожилию *m. extensor carpi radialis brevis*.

PT — *pronator teres*; ECRB — *extensor carpi radialis brevis*; ECRL — *extensor carpi radialis longus*; BR — *brachioradialis*

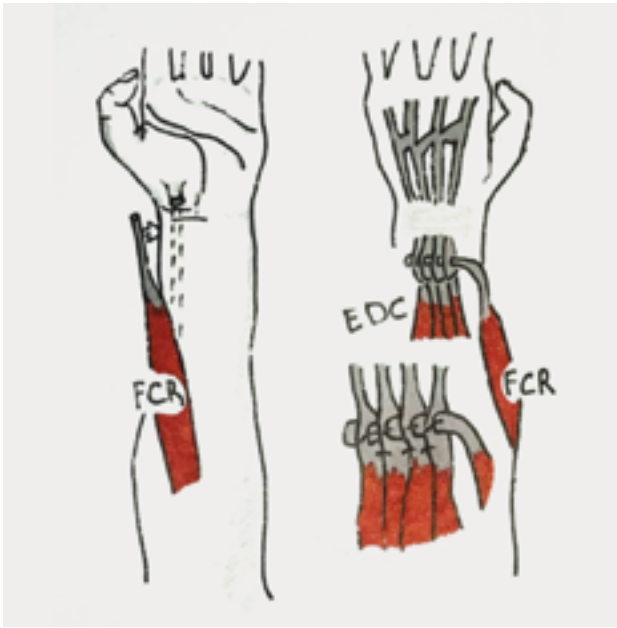
средней и нижней трети предплечья в проекции сухожилия *m. extensor carpi radialis brevis* (иннервируется *n. radialis*) и места прикрепления сухожилия *m. pronator teres* (иннервируется *n. medianus*). Сухожилие последнего выделяют на всем протяжении и при помощи сухожильного распатора отделяют от лучевой кости с обязательным включением надкостницы, что дает дополнительную длину. Затем донорское сухожилие с надкостницей перемещается к *m. extensor carpi radialis brevis* и фиксируется, используя сухожильные адаптирующие швы в условиях тыльного разгибания кисти под углом  $45^\circ$  (рис. 1). Использование в качестве реципиента *m. extensor carpi radialis longus* (иннервируется *n. radialis*) может вызвать чрезмерное радиальное отклонение запястья.

**2. Восстановление разгибания пальцев.** Выполняется дополнительный послойный линейный разрез по сгибательной поверхности нижней трети предплечья длиной 4–5 см проекционно посередине между *m. palmaris longus* (иннервируется *n. medianus*) и *m. flexor carpi radialis* (иннервируется *n. medianus*). Выделенное сухожилие *m. flexor carpi radialis* отсекается от основания второй пястной кости, проводится с использованием сухожильного проводника подкожно через лучевой край предплечья на его разгибательную поверхность и фиксируется к сухожилию *m. extensor digitorum communis* (иннервируется *n. radialis*) проксимальнее удерживателя разгибателей, что создает более прямую линию натяжения. Сухожильный анастомоз выполняется при тыльном разгибании кисти и пальцев под углом  $45^\circ$  и при максимальном натяжении *m. flexor carpi radialis* (рис. 2).

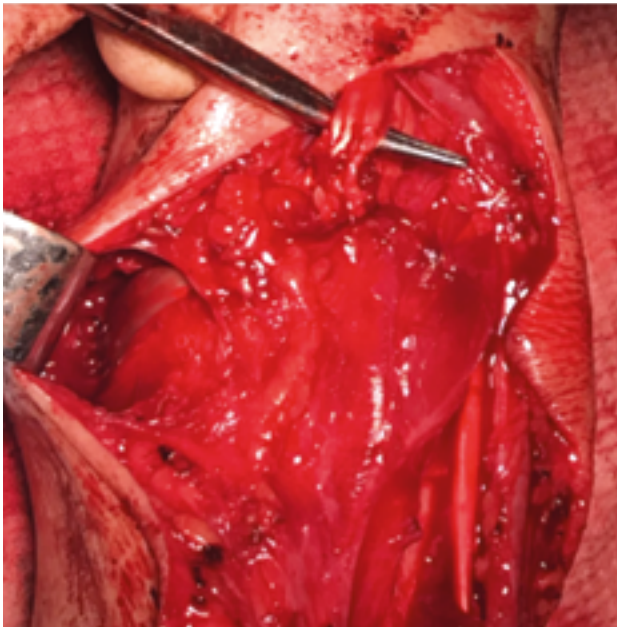
Использование в качестве донора *m. flexor carpi ulnaris* (иннервируется *n. ulnaris*) может привести к значительному ослаблению сгибания кисти, потере возможности использования молотка и похожих движений. Из-за короткого сухожилия *m. flexor carpi ulnaris* требуется значительная проксимальная мобилизация, что повышает травматичность оперативного лечения, а т. к. это единственный локтевой девиатор кисти, его применение приводит к радиальному отклонению, в связи с чем *m. flexor carpi ulnaris* не рекомендован к использованию.

**3. Восстановление разгибания и отведения большого пальца.** Следующим этапом мобилизуется *m. palmaris longus* (иннервируется *n. medianus*) и отделяется как можно более дистально от ладонного апоневроза. Затем перемещается через лучевую сторону и фиксируется к *m. extensor pollicis longus* (иннервируется *n. radialis*) сухожильным швом (рис. 3).

Операции выполнялись в положении пациентов на спине, в условиях общей или проводниковой анестезии с дополнительной внутривенной седацией.

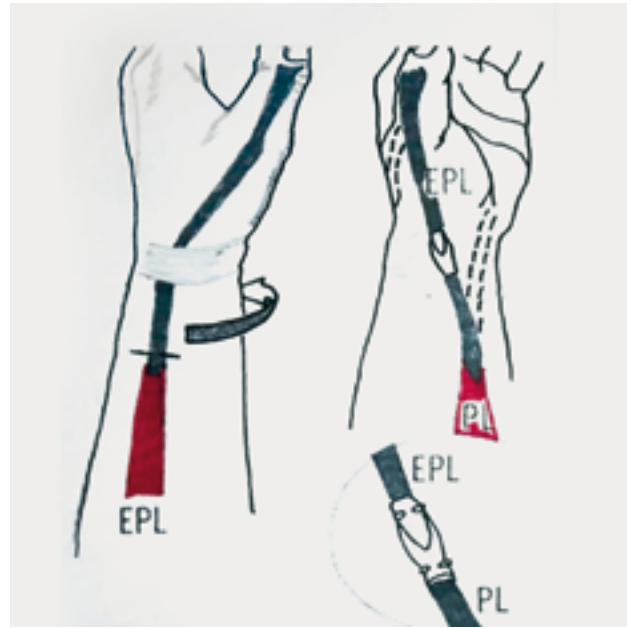


**А**



**В**

**Рис. 2.** Схема и интраоперационная фотография транспозиции сухожилия *m. flexor carpi radialis* к сухожилиям *m. extensor digitorum communis*.  
FCR — flexor carpi radialis; EDC — extensor digitorum communis



**А**



**В**

**Рис. 3.** Схема и интраоперационная фотография транспозиции сухожилия *m. palmaris longus* к сухожилию *m. extensor pollicis longus*.  
PL — palmaris longus; EPL — *m. extensor pollicis longus*

**Таблица 1. Критерии диапазона движений в лучезапястном суставе, пальцев кисти по Moussavi et al.**

	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Плохой
Разгибание кисти	0–80°	0	45° ограничение движений	70° ограничение движений
Разгибание пальцев	0–10°	0	45° ограничение движений	90° ограничение движений
Сгибание и отведение большого пальца	80–99°	60–80°	30–59°	0–29°
Сгибание кисти	полное	0–20°	0°	дорсифлексия

**Таблица 2. Клинико-демографические данные пациентов и функциональные результаты**

	Пол	Возраст, лет	Механизм травмы	Время операции, мин	Разгибание кисти	Разгибание пальцев	Сгибание, отведение большого пальца	Сгибание кисти
1	м	21	резаная	95	хорошее	хорошее	хорошее	отличное
2	ж	42	перелом	115	хорошее	хорошее	хорошее	отличное
3	м	28	резаная	150	хорошее	отличное	хорошее	хорошее
4	м	36	тракция	180	отличное	отличное	отличное	отличное
5	ж	46	ятрогения	165	хорошее	хорошее	хорошее	удовлетв
6	м	25	перелом	210	отличное	отличное	отличное	отличное
7	м	43	резаная	125	хорошее	хорошее	хорошее	отличное
8	м	27	резаная	140	отличное	хорошее	отличное	отличное
9	ж	31	резаная	160	хорошее	удовлетв	хорошее	хорошее
10	м	51	резаная	120	отличное	отличное	отличное	отличное
11	м	28	перелом	130	хорошее	отличное	хорошее	хорошее

С целью предупреждения несостоятельности швов сухожилий и для сохранения достигнутой коррекции по сгибательной поверхности предплечья накладывалась гипсовая лонгета с фиксацией кисти и II–V пальцев в положении тыльного разгибания под углом 45–50°, I пальца — в положении разгибания и отведения.

Со 2-й недели начиналась тренировка транспонированных мышц под контролем специалиста по реабилитации. Через 3 недели гипсовая лонгета снималась, проводился курс восстановительной терапии, включающий массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтическое лечение.

Результаты лечения оценивались через 3 месяца с использованием классификации Moussavi et al. (табл. 1) с учетом объема движений разгибания кисти, пальцев, отведения и разгибания большого пальца [6].

**Результаты и обсуждение.** У всех 11 пациентов периперационных осложнений не наблюдалось. Отличные результаты были выявлены у 4, хорошие — у 7 пациентов (табл. 2). Все больные субъективно отмечали значительное улучшение функции кисти. В послеоперационном периоде у 3 пациентов развилась невыраженная разгибательная контрактура, потребовавшая расширения реабилитационных мероприятий.

**Использование сухожильно-мышечной транспозиции при тяжелом необратимом повреждении лучевого нерва без признаков клинико-электрофизиологического восстановления спустя 5–6 месяцев после проведенного хирургического и восстановительного комплексного лечения — эффективный метод, который способствует достаточно быстрому восстановлению функций**

Жалоб на слабость сгибания кисти никто не предъявлял. Пронация предплечья была сохранена у всех пациентов. Также не отмечалось значимого радиального отклонения кисти.

Таким образом, сухожильно-мышечная транспозиция при тяжелом необратимом повреждении лучевого нерва во всех случаях позволила восстановить функции кисти и улучшить качество жизни пациентов. Тем не менее, многие специалисты редко используют в своей практике данный метод лечения из-за того, что необратимые повреждения нервов и их последствия находят на стыке нейрохирургии, травматологии-ортопедии, неврологии и требуют мультидисциплинарного подхода к лечению. Также в отечественной литературе слабо освещены вопросы и технические аспекты сухожильно-мышечных транспозиций при повреждении нервов, что приводит к низкой осведомленности врачей об эффективности данной операции, подтвержденной нашими исследованиями и обзором литературы.

**Выводы.** Использование сухожильно-мышечной транспозиции при тяжелом необратимом повреждении лучевого нерва без признаков клинико-электрофизиологического восстановления спустя 5–6 месяцев после проведенного хирургического и восстановительного комплексного лечения — эффективный метод, который способствует достаточно быстрому восстановлению функций кисти.

#### Литература / References

1. Васильев М.В. Хирургическое лечение больных с изолированным повреждением лучевого нерва и в сочетании с переломом плечевой кости: Дис. ...канд. мед. наук. — Казань: ГОУДПО «Казанская государственная медицинская академия», 2010. [Vasiliev MV. Surgical treatment of patients with isolated damage to the radial nerve and combination with a fracture of the humerus [dissertation]. Kazan: GODPO «Kazan State Medical Academy»; 2010 (In Russ)].
2. Гизатуллин Ш.Х., Фомин Б.В. Микрохирургическая тактика при лечении плотной внутривольной невромы верхнего первичного пучка плечевого сплетения. *Военно-медицинский журнал*. 1993; 9:37–38 [Gizatullin ShKh, Fomin BV. The microsurgical procedure in the treatment of a solid intratruncal neuroma in the superior primary cord of the brachial plexus. *Voen. Med. Zh.* 1993 Sep; 9: 37–38. (In Russ). PMID: 8236898].
3. Kobayashi J, Mackinnon SE, Watanabe O, et al. The effect of duration of muscle denervation on functional recovery in the rat model. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1997; 20(7):858–866.
4. Bergmeister KD, Große-Hartlage L, Daeschler SC, et al. Acute and long-term costs of 268 peripheral nerve injuries in the upper extremity. *Plos one*. 2020; 15(4):e0229530.
5. Sammer DM, Chung KC. Tendon transfers part I: principles of transfer and transfers for radial nerve palsy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009; 123(5):169.

6. Moussavi AA, Saied A, Karbalaiekhani A. Outcome of tendon transfer for radial nerve paralysis: Comparison of three methods. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2011; 45:558–562.

#### Сведения об авторах / Information about the authors:

**Исенгалиев Ильяс Нуртуганович** — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБУ «413-й военный госпиталь» Минобороны России, Волгоград, Россия — **ответственный за контакты** / **Ilyas N. Isengaliev** — MD, Neurosurgeon of the Neurosurgical Department, "413th military hospital", Ministry of Defense, Volgograd, Russia — **responsible for contacts, iisengaliev@mail.ru**, ORCID ID: 0000-0002-6444-4757

**Беседин Владимир Дмитриевич** — старший ординатор травматологического отделения ФГБУ «413-й военный госпиталь» Минобороны России, Волгоград, Россия / **Vladimir D. Besedin** — MD, Senior resident of the Trauma Department, "413th military hospital", Ministry of Defense, Volgograd, Russia.

**Храпов Юрий Валерьевич** — начальник нейрохирургического отделения ФГБУ «413-й военный госпиталь» Минобороны России, Волгоград, Россия / **Yuri V. Khrapov** — MD, Head of the Neurosurgical Department, "413th military hospital", Ministry of Defense, Volgograd, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 05.08.2021



# Длительность и интенсивность гуморального иммунного ответа у медицинских работников, перенесших COVID-19

## Analysis of the duration and intensity of the humoral immune response in medical workers after COVID-19

УДК 616-039.52

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-29-37

Казаков С.П.<sup>1,2</sup>, Давыдова Н.В.<sup>1</sup>, Путков С.Б.<sup>1</sup>, Решетняк Д.В.<sup>1</sup>, Аристархова И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** В статье представлены данные о длительности и интенсивности гуморального иммунного ответа у медицинских работников, переболевших новой коронавирусной инфекцией в первую волну пандемии, на основании уровня в их крови антител класса иммуноглобулинов М и G к SARS-CoV-2. Проведена сравнительная оценка выработки антител с использованием отечественных иммуноферментных тест-систем производства НПО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и зарубежных тест-систем на основе иммунофлюоресцентного анализа. Представлены данные полуколичественных и количественных анализов антител иммуноглобулинов класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 в динамике за период с мая 2020 года по май 2021 года у медицинских работников, переболевших COVID-19, к полноразмерным тримеризованным белкам S- и рецептор-связывающему домену S-белка. Показана разница в определении этих антител и динамика их снижения в зависимости от типа определяемых антител. Приводятся данные о частоте встречаемости антител класса IgM к SARS-CoV-2 в наблюдаемый период с предположением о реинфекции или персистенции вируса в организме переболевших медицинских работников. Представлены данные по количеству антител класса IgG, выраженные в международных единицах (BAU/ml), и по относительному количеству медицинских работников, которым удается сохранить разные (150/300/590 BAU/ml) защитные уровни антител к SARS-CoV-2 за наблюдаемый период, в том числе и имеющих минимальный уровень защиты по минимальному титру нейтрализующих антител.

**Ключевые слова:** COVID-19, медицинские работники, иммунный ответ, гуморальный ответ, иммунохимические методы, IgG, IgM, SARS-CoV-2.





Kazakov S.P.<sup>1,2</sup>, Davydova N.V.<sup>1</sup>, Putkov S.B.<sup>1</sup>,  
Reshetnyak D.V.<sup>1</sup>, Aristarchova I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Main Military Clinical Hospital named after academician  
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of  
the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Abstract.** The article presents data on the duration and intensity of the humoral immune response in medical workers who had COVID-19 in the first wave of the pandemic. The response was analyzed based on the production of immunoglobulin M (IgM) and G (IgG) antibodies to SARS-CoV-2. Using ELISA immunoassay systems manufactured by «Vector-Best» (Novosibirsk, RF) and foreign test systems based on immunofluorescence analysis by Abbott (USA), a comparative assessment of the production of antibodies to SARS-CoV-2 was carried out. The presented semi-quantitative and quantitative data on IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 in dynamics for the period from May 2020 to May 2021 in medical workers who had had COVID-19. The difference in the antibodies' detection and the dynamics of their decrease depending on the type of antibodies detected are shown. Data on the frequency of occurrence of IgM antibodies to SARS-CoV-2 in medical workers who had had COVID-19 during the observed period are presented, with the assumption of reinfection or persistence of the virus. Data are presented on the number of IgG antibodies expressed in international units (BAU/ml) and the relative number of patients who managed to maintain different (150/300/590 BAU/ml) protective levels of antibodies to SARS-CoV-2 over the observed period, including those with a minimum level of protection by the minimum titer of neutralizing antibodies.

**Keywords:** COVID-19, medical workers, immune response, humoral response, immunochemical methods, IgG, IgM, SARS-CoV-2.

**Введение.** Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 30 января 2020 года объявила вспышку новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ухане (Китайская народная республика) чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения, а 11 марта 2020 года вследствие стремительного распространения инфекции по всему миру этот процесс был признан ВОЗ пандемией — эпидемией международного масштаба [3, 5].

По состоянию на 10 октября 2021 года зарегистрировано свыше 237,7 млн случаев заболевания по всему миру, подтверждено более 4,8 млн летальных исходов [3], что делает пандемию одной из самых смертоносных в истории. В Российской Федерации первый случай заболевания зафиксирован 31 января 2020 года [2].

Одними из первых с новым вирусом столкнулись медицинские работники, в том числе в России. В ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (далее — госпиталь) медицинский персонал принял первых пациентов с COVID-19 на базе инфекционного центра. В кратчайшие сроки были разработаны методические рекомендации, по которым осуществлялось лечение этих больных [4, 7]. Однако, учитывая воздушно-капельный путь передачи заболевания, высокую плотность работающих медицинских работников в госпитале, необходимость оказания помощи по другим нозологиям, нехватку средств защиты, отсутствие на тот момент средств вакцинопрофилактики, проводимые мероприятия по ограничению распространения вируса в госпитале, в «первую волну» COVID-19 заразились 36,5% медицинских сотрудников.

Своевременно налаженная система в отделении иммунологии центра клинической лабораторной диагностики (выявление вируса SARS-CoV-2 в апреле 2020 года, а в последующем определение антител к вирусу SARS-CoV-2 в мае 2020 года), организация проведения необходимых лабораторных исследований (ферритина, ЛДГ, прокальцитонина и других тестов, применяемых для ведения больных с COVID-19) в отделении экспресс-диагностики, позволили организовать на должном уровне диагностику больных, находящихся в реанимации и отделениях инфекционного центра.

Обследование переболевших COVID-19 медицинских работников в госпитале было поставлено на плановую динамичную основу, главная цель которой — оценка длительности и интенсивности гуморального (антительного) защитного иммунитета. В то же время провести ранее сравнительные исследования не представлялось возможным, так как достаточного количества тест-систем не было, а спектр продукции антител к разным антигенам SARS-CoV-2 продолжает изучаться и в настоящее время [1, 6].

До сегодняшнего дня у медицинских работников, в том числе и в сфере лабораторной диагностики, возникают вопросы о том, на какой иммунохимической тест-системе исследовать антительный ответ, какой уровень антител является защитным и к каким антигенам, какими тест-системами пользоваться при мониторинге заболевания и при оценке поствакцинального ответа.

**Цель.** Исследование длительности и напряженности гуморального (антительного) иммунитета по продукции иммуноглобулинов классов IgM, IgG к SARS-CoV-2 у переболевших медицинских работников госпиталя с использованием иммунохимических тест-систем отечественного и зарубежного производства в динамике.

**Материал и методы.** В исследование включены 39 медицинских работников госпиталя разного профиля в возрасте от 31 года до 68 лет, переболевших новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести в апреле–мае 2020 года, непосредственно не занимавшихся терапией COVID-19 пациентов и наблюдавших в течение одного года. Характерно также то, что данные переболевшие медицинские работники после выздоровления продолжали оказывать медицинскую помощь на своих рабочих местах в 2020–2021 годах, то есть имели потенциальный повторный контакт с SARS-CoV-2, находясь в очаге эпидемии.

Длительность продукции и уровень антител классов IgM, IgG к SARS-CoV-2 оценивали по образцам сыворотки крови пациентов, собранной в вакуумные системы через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19.

Нами проводилось исследование образцов на тест-системах «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) методом иммуноферментного анализа на обнаружение иммуноглобулинов классов G и M с полуколичественной оценкой по коэффициенту позитивности (КП), выраженной в условных единицах (у. е.) сразу после забора крови пациентов в указанные периоды. Данные тест-системы позволяли выявлять антитела класса IgM к рецептор-связывающему домену (PCD) S-белка и N-белку («SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ D-5502» («Вектор-Бест», Новосибирск)) и антитела классов IgG к полноформатному тримеризованному S-белку вируса SARS-CoV-2 («SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ D-5501» («Вектор-Бест», Новосибирск)). Уровень антител был оценен полуколичественным методом по КП, который рассчитывали согласно инструкции к набору как отношение оптической плотности пробы к оптической плотности критического показателя, рассчитанного по сумме отрицательного контроля и расчетного коэффициента, указанного в наборе.

Сыворотка пациентов подвергалась заморозке при температуре минус 80° С.

В июле 2021 года данные образцы были протестированы с помощью разработанных тест-систем по количественному определению антител класса IgG с использованием хемилюминесцентного анализа на парамагнитных частицах на автоматическом анализаторе Architecti 1000SR с расчетом результатов в AU/ml и последующим пересчетом в международные единицы BAU/ml (Binding antibody unit). Количественный анализ, выполненный на этой тест-системе, детектировал антитела класса IgG только к PCD S1-белка вируса SARS-CoV-2, которые, по данным многих авторов, ассоциированы до 80% с нейтрализующими антителами.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью Microsoft Office Excel 2007 года.

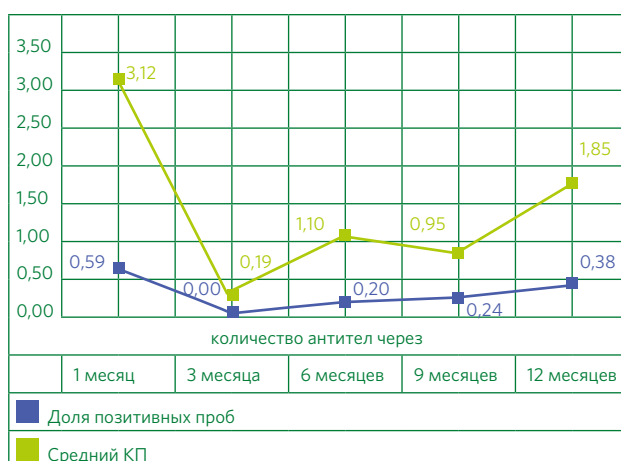
**Результаты и обсуждение.** При исследовании образцов крови у медицинских работников госпиталя через 1 месяц после обнаружения вируса было выявлено около 60% положительных результатов антител класса IgM к SARS-CoV-2, что свидетельствует о наличии активной фазы инфекционного процесса COVID-19 (табл. 1).

При исследовании сыворотки крови в группе медицинских работников госпиталя через 3 месяца после перенесенного COVID-19 антитела класса IgM не обнаруживались ни у одного сотрудника. Проведенное серологическое обследование этой группы пациентов через 6 месяцев показало наличие положительных результатов у 20% обследуемых. Средний показатель КП в этой группе составил 1,1 у. е. при разбросе показателей от 0,1 до 5,2 у. е. Анализ по выявлению антител класса IgM к SARS-CoV-2 у медицинских работников обследуемой группы показывает незначительное повышение доли позитивных результатов в группе до 0,24 (24%) (рис. 1) при общем незначительном снижении количества антител этого класса до средних значений в группе 0,9 у. е. и более узком коридоре разброса данных от 0,2 до 3,88 у. е.

Исследования наличия антител класса IgM к SARS-CoV-2 через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 показали рост доли позитивных образцов до 0,38 (38%), при этом отмечают более высокие средние показатели КП, составившие 1,85 у. е. с более широким разбросом данных от 0,2 до 9,80 у. е. Анализ материала от обследуемых медицинских сотрудников показал, что, начиная с 6-го месяца, отмечалось относительное и абсолютное увеличение числа сотрудников, у которых выявлялись антитела класса IgM к SARS-CoV-2 с повышением количественного уровня антител. В то же время в период с 6-го по 12-й месяцы выявление антител класса IgM к SARS-CoV-2 встречалось у разных сотрудников, и не менее 50% из них сохраняли этот уровень антител в рассматриваемый период.

**Таблица 1. Результаты исследования количества антител классов IgM, IgG в динамике на тест-системах «Вектор-Бест» у медицинских работников, перенесших COVID-19**

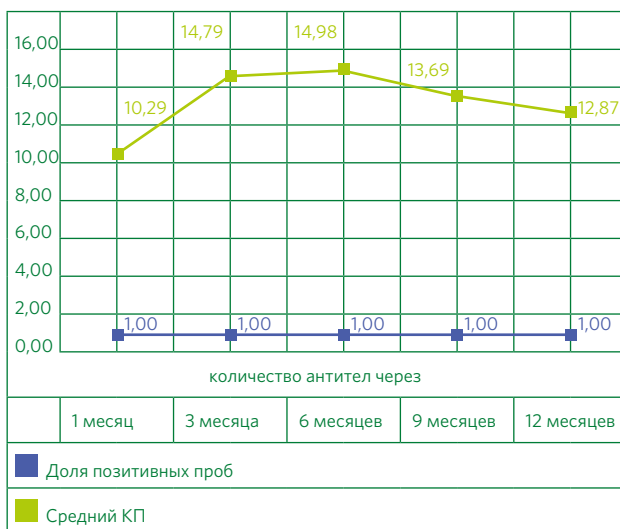
№ п/п	Этапы забора материала, количество пациентов, n	Класс иммуно-глобулинов	Процент позитивных проб, %	Коэффициент позитивности средний	Разброс показателей
1.	Количество антител через 1 месяц, n-39	IgM	59	3,12	0,14–15,28
		IgG	100	10,29	1,26–16,98
2.	Количество антител через 3 месяца, n-19	IgM	0	0,19	0,07–0,42
		IgG	100	14,79	4,1–17,88
3.	Количество антител через 6 месяцев, n-20	IgM	20	1,1	0,1–5,2
		IgG	100	14,98	4,57–18,53
4.	Количество антител через 9 месяцев, n-21	IgM	24	0,95	0,2–3,88
		IgG	100	13,69	2,23–18,02
5.	Количество антител через 12 месяцев, n-21	IgM	38	1,85	0,2–9,80
		IgG	100	12,87	2,1–18,90



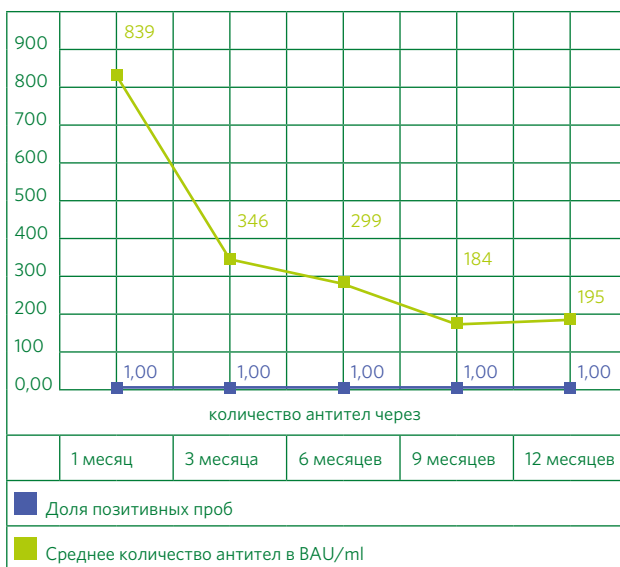
**Рис. 1.** Динамика среднего количества антител класса IgM к SARS-CoV-2 у медицинских работников госпиталя с использованием тест-систем «Вектор-Бест»

Такая динамика появления у части переболевших медицинских сотрудников госпиталя иммуноглобулинов класса IgM к SARS-CoV-2 (рост числа позитивных проб, КП и среднего разброса данных по этому показателю) позволяет задуматься о, возможно, неблагоприятных эпидемиологических условиях работы обследуемой группы, влиянии эпидемиологической ситуации в виде «волн» заболеваемости не только в госпитале, но и в Москве, и в России в целом, а также не исключает возможной персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме переболевших. Последнее предположение требует тщательной проверки и более методологически сложного анализа не только лабораторных исследований, но и более точного сбора данных, основанных на клиническом материале.

**Динамика появления у части переболевших медицинских сотрудников госпиталя иммуноглобулинов класса IgM к SARS-CoV-2 (рост числа позитивных проб, КП и среднего разброса данных по этому показателю) позволяет задуматься о, возможно, неблагоприятных эпидемиологических условиях работы обследуемой группы, влиянии эпидемиологической ситуации в виде «волн» заболеваемости не только в госпитале, но и в Москве, и в России в целом, а также не исключает возможной персистенции вируса в организме переболевших**



**Рис. 2.** Динамика среднего количества антител класса IgG к SARS-CoV-2 у медицинских работников госпиталя с использованием тест-систем «Вектор-Бест»



**Рис. 3.** Динамика среднего количества антител класса IgG к SARS-CoV-2 у медицинских работников госпиталя с использованием зарубежных тест-систем

Анализ данных полуколичественного определения иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 показал наличие на протяжении всего периода обследования этого класса антител к коронавирусу у 100% включенных в нашу выборку медицинских сотрудников (табл. 1).

При обследовании этого контингента отмечался рост уровня КП начиная с 1-го и до 6-го месяца обследования (рис. 2).

Уровень КП иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 составил 14,79 у. е. с коридором разброса данных от 4,1 до 17,88 у. е. на этапе 3-го месяца после заболевания и 14,98 у. е. с разбросом данных от 4,57 до 18,53 у. е. после 6-го месяца от момента заболевания COVID-19. Динамика гуморального (антительного) ответа в обследуемой группе медицинских сотрудников после 6-го месяца показывает незначительное падение как КП, так и среднего разброса данных. Результаты КП и средний разброс данных в этой группе обследуемых в период 9-го и 12-го месяцев составили 13,69 у. е. (2,23–18,02) и 12,87 у. е. (2,1–18,90) соответственно.

Такая динамика антител иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 (рис. 2) показывает, что максимальный уровень пула антител к субъединицам S1-S2-белков SARS-CoV-2 достигает пика к 6-му месяцу после перенесенного заболевания с последующим незначительным снижением уровня КП к 12-му месяцу наблюдения. Исследования полуколичественными методами иммуноферментного анализа имеют ряд ограничений: они не способны точно показать верхний диапазон антител вследствие конструктивных особенностей данного метода, и поэтому технологически определение антител класса IgG предпочтительно осуществлять количественными методами с использованием хемилюминесцентного анализа.

Сравнительное исследование, проведенное в группе медицинских сотрудников госпиталя на предмет оценки динамики и уровня постинфекционного гуморального иммунного ответа методом хемилюминесцентного анализа на парамагнитных частицах по определению антител иммуноглобулинов класса IgG к РСД-домену S1-белка, дало отличные результаты для этого показателя и более точный расчет прежде всего высокого количества антител (рис. 3).

Было обнаружено (табл. 2), что максимальный средний по группе уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 определялся в 1-й месяц после заболевания и составлял 839 ВАУ/мл.

При этом разброс этого показателя составлял от 26 до 4018 ВАУ/мл. При обследовании сывороток группы медицинских сотрудников через 3 месяца средний показатель уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 снизился в 2,4 раза и составил 346 ВАУ/мл, показатели

**Таблица 2. Результаты исследования количества антител классов IgG в динамике у медицинских работников, перенесших COVID-19, на зарубежной тест-системе**

№ п/п	Этапы забора материала, количество пациентов, n	Класс иммуноглобулинов	Процент положительных проб	Среднее количество антител		Разброс показателей	
				AU/ml	BAU/ml	AU/ml	BAU/ml
1.	Количество антител через 1 месяц, n-21	IgG	100%	5905,6	839	183–28299	26–4018
2.	Количество антител через 3 месяца, n-19	IgG	100%	2435,8	346	225–7408	32–1052
3.	Количество антител через 6 месяцев, n-21	IgG	100%	1613,3	229	240–6961	34–988
4.	Количество антител через 9 месяцев, n-19	IgG	100%	1295,9	184	167–6147	24–873
5.	Количество антител через 12 месяцев, n-20	IgG	100%	1374,1	195	151–6671	21–947

находились в диапазоне от 32 до 1052 BAU/ml. Количество определяемых этой тест-системой антител класса IgG к SARS-CoV-2 к 6-му и 9-му месяцам продолжало снижаться и составило 229 BAU/ml (34–988 BAU/ml) и 184 BAU/ml (24–873 BAU/ml) соответственно. Дальнейшая динамика антител класса IgG к SARS-CoV-2 в группе через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 показывает, что уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 составил в этой крайней точке 195 BAU/ml (21–947 BAU/ml).

Также нами был отмечен у некоторых пациентов значительный рост (в несколько раз) количества антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сравнении с исходным уровнем: 1 пациент — через 3 месяца и 2 пациента — через 12 месяцев. Данная динамика может быть объяснена возможной реинфекцией этих сотрудников или персистенцией вируса в организме переболевших.

В настоящий момент в научной среде продолжаются дискуссии о том, выявление каких антител класса IgG — пула антител к полноформатному тримеризованному S-белку или к РСД S1-белка — является более надежным показателем уровня постинфекционного гуморального иммунитета. Наши сравнительные данные показывают разную динамику антител класса IgG к SARS-CoV-2 и требуют проведения исследований по выявлению нейтрализующих антител с расчетом более точной корреляции с типом детектируемого антитела.

Также в зарубежной литературе представлено достаточно много информации о корреляции именно иммуноглобулинов класса IgG к РСД-домену S1-белка с высоким титром нейтрализующих антител [9].

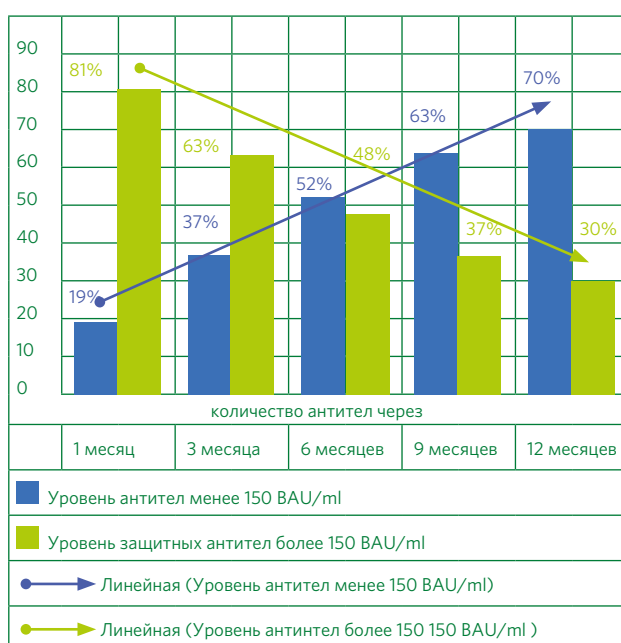
В литературе появляется все больше данных о количестве антител класса IgG к РСД-домену S1-белка,

**В настоящий момент в научной среде продолжаются дискуссии о том, выявление каких антител класса IgG — пула антител к полноформатному тримеризованному S-белку или к РСД S1-белка — является более надежным показателем уровня постинфекционного гуморального иммунитета. Наши сравнительные данные показывают разную динамику антител класса IgG к SARS-CoV-2 и требуют проведения исследований по выявлению нейтрализующих антител с расчетом более точной корреляции с типом детектируемого антитела**



**Таблица 3. Количество сотрудников, перенесших COVID-19, с защитным титром антител класса IgG в динамике на зарубежной тест-системе**

№ п/п	Этапы забора материала	Уровень антител в ВАУ/ml			
		7,1-150	Уровень защитных антител в ВАУ/ml		
			150-590	590 и выше	Итого
1.	Процент пациентов через 1 месяц	19%	38%	43%	81%
2.	Процент пациентов через 3 месяца	19%	38%	43%	81%
3.	Процент пациентов через 6 месяцев	37%	47%	16%	63%
4.	Процент пациентов через 9 месяцев	52%	43%	5%	48%
5.	Процент пациентов через 12 месяцев	63%	26%	11%	37%



**Рис. 4.** Динамика изменения количества защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 у медицинских работников госпиталя с использованием зарубежных тест-систем

которые позволяют нейтрализовать сам вирус. Так, согласно ряду отечественных и зарубежных исследований [9, 10], количество антител класса IgG к РСД-домену S1-белка, достаточное для защиты, составляет от 150 до 590 ВАУ/ml. Таким образом, опираясь на данные зарубежных исследований и проведя собственный анализ результатов количественного исследования антител класса IgG к РСД-домену S1-белка SARS-CoV-2, можно проинформировать, что в группе обследуемых медицинских сотрудников госпиталя через 1 месяц 81% имели минимальный защитный уровень (150 ВАУ/ml) антител, через 3 месяца — 63%, через 6 месяцев — 48%, через 9 и 12 месяцев — 37 и 30% соответственно (табл. 3).

**Определение антител класса IgM позволяет выявлять острую стадию болезни, возможное повторное бессимптомное заболевание, мониторить динамику выздоровления и отслеживать персистенцию вируса. Мы выявили рост количества позитивных IgM у определенного процента медицинских сотрудников госпиталя в течение периода обследования без проявления каких-либо симптомов, что требует более тщательного изучения**

В период через 6 месяцев после заболевания мы наблюдаем «перекрест» снижения минимального уровня защитных антител (рис. 4) в нашей группе обследованных медицинских сотрудников, что обосновывает необходимость вакцинации через полгода после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

В случаях если защитный уровень антител класса IgG определить как 300 BAU/ml или 590 BAU/ml, то относительное количество медицинских сотрудников через 1 месяц составляло 62 и 43% соответственно, через 3 месяца — 42 и 16% соответственно, значительно снижаясь к 6-му месяцу — 25 и 5% соответственно, со средними и высокими показателями уровня определяемых антител.

**Выводы.** Определение антител класса IgM позволяет выявлять острую стадию болезни, возможное повторное бессимптомное заболевание, мониторить динамику выздоровления и отслеживать персистенцию вируса. Мы выявили рост количества позитивных IgM у определенного процента медицинских сотрудников госпиталя в течение периода обследования без проявления каких-либо симптомов, что требует более тщательного изучения.

Проведенный анализ переболевших медицинских работников госпиталя в течение 1 года после перенесенного COVID-19 разными иммунохимическими методами показал сходные тенденции в изменении уровня антител класса IgG — сначала рост, а затем последующее снижение. Наблюдался значительный разброс значений у разных пациентов при исследовании двумя методами. Обращает на себя внимание большая разница при сравнении среднего количества антител в 1–3-й месяцы после заболевания при использовании разных методов — иммуноферментного и хемилуминесцентного. Минимальный уровень защитных антител показал, что наибольшее количество сотрудников с таким уровнем защитных антител (81%) имело место на 1-й месяц после заболевания, а у достаточно большого числа сотрудников количество минимальных защищающих антител (48 и 37% соответственно) сохраняется к 6-му и 9-му месяцам после заболевания. В случаях порога уровня защитных антител до 300 BAU/ml относительное количество медицинских работников снижалось до 42% к 3-му месяцу.

#### Литература / References

1. Алимбарова Л.М., Казаков С.П., Крюков Е.В., Чиркова Е.Ю. Оценка коммерческих тест-систем на основе иммунохимического метода для определения уровня специфических антител в сыворотке/плазме больных COVID-19 / I Всерос. конгресс с международным участием по фундаментальным проблемам лабораторной диагностики «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения»; Москва, 25–27 мая 2021 г. — М.: МЕДИ Экспо, 2021. С. 49–50. [Alimbarova LM, Kazakov SP,

Kryukov EV, Chirkov EYu. Otsenka kommercheskich test-sistem na osnove immunokhimicheskogo metoda dlya opredeleniya urovnya spetsificheskikh antitel v syvorotke/plazme bolnykh COVID-19. (Conference proceedings) I Vserossiiskiy congress s mezhdunarodnym uchastiem po fundamentalnym problemam laboratornoy diagnostiki «Akademia laboratornoy meditsiny: noveyshiye dostizheniya»; Moscow, 25–27 May 2021. Moscow: MEDYExpo; 2021, pp. 49–50 (In Russ)].

2. В России выявили первых зараженных коронавирусом из Китая. РБК [Internet]. 31 января 2020. [V Rossii vyjavili pervykh zarazhyonnykh koronavirusom iz Kitaya. RBC. [Internet]. 31 January 2020. (In Russ)]. Доступно по: <https://rbc.ru/turbopages.org/turbo/rbc.ru/s/society/31/01/2020>
3. Всемирная организация здравоохранения. Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. [World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020.] Доступно по: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020; 22(11):91–97. [Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020; 22(11):91–97 (In Russ)]. doi: 10.2844/2/20751763.2020.11.200520.
5. Всемирная организация здравоохранения. Заявление по итогам второго совещания Комитета по чрезвычайной ситуации в соответствии с Международными медико-санитарными правилами, в связи со вспышкой заболевания, вызванного новым коронавирусом 2019 г. (nCoV); Женева, 30 января 2020. [World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva, 30 January 2020]. Доступно по: [https://www.who.int/ru/news/item/30-01-2020-statement-of-the-second-meeting-of-the-international-health-regulation-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/ru/news/item/30-01-2020-statement-of-the-second-meeting-of-the-international-health-regulation-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
6. Казаков С.П., Алимбарова Л.М., Чиркова Е.Ю. и др. Изучение эффективности тест-систем на основе иммунохимического метода для определения специфических антител классов IgM, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. *Журнал инфектологии*. 2021; 13(1S1):53–54. [Kazakov SP, Alimbarova LM, Chirkova EYu. Izucheniye effektivnosti test-sistem na osnove immunokhimicheskogo metoda dlya opredeleniya spetsificheskikh antitel klassov IgM, IgG k koronavirusu SARS-CoV-2. *Jurnal infektologii*. 2021; 13(1S1):53–54. (In Russ)].
7. Серговецев А.А., Сушильников С.И., Паценко М.Б. и др. Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: ГВМУ МО РФ,

2020. 53 с. [Sergoventsev AA, Sushilnikov SI, Patsenko MB, et al. Standart diagnostiki i lecheniya novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) u voennosluzhashchikh Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii: metodicheskiye rekomendatsii. Moscow: GVMU MO RF; 2020. 53 p. (In Russ)].
8. COVID-19 Dashboard by the center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
9. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Nov; 27(11):2032–2040. doi: 10.1038/s41591-021-01540-1.
10. Komissarov AA, Dolzhikova IV, Efimov GA, et al. Boosting of the SARS-CoV-2-specific immune response after vaccination with single-dose Sputnik Light vaccine. *MedRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265531>

---

#### Сведения об авторах / Information about the authors:

---

**Казakov Сергей Петрович** — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России; начальник Центра клинической лабораторной диагностики — главный лаборант ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Sergey P. Kazakov** — MD, DSc, docent, Head of the Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics — Chief Laboratory Assistant, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, gvkg.ckld@mail.ru**, ORCID ID: 0000-0001-6528-1059, eLibrary SPIN: 5560-3931; Researcher ID: C-6644-2018, Scopus ID - 57211351588.

**Давыдова Наталья Вячеславовна** — врач КДО отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Natalia V. Davydova** — MD, doctor of the CDL of the Department of Clinical Infectious and Immunological Research of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Путков Станислав Борисович** — заведующий лабораторией отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Stanislav B. Putkov** — MD, Head of the Laboratory of the Department of Clinical Infectious and Immunological Research of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Решетняк Дмитрий Витальевич** — к. м. н., врач КДО отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Dmitry V. Reshetnyak** — MD, PhD, doctor of the CDL of the Department of Clinical Infectious and Immunological Research of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Аристархова Ирина Вячеславовна** — медицинский технолог отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Irina V. Aristarchova** — medical technologist of the Department of Clinical Infectious and Immunological Research of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

---

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
Исследование не имело спонсорской поддержки.  
Рукопись поступила 23.11.2021*

# Отдельные аспекты лечения пациентов с множественной миеломой с применением аутотрансплантации стволовых клеток

## Aspects of stem cell autotransplantation treatment in patients with multiple myeloma

УДК 616-006.448

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-38-44

Кострома И.И.<sup>1</sup>, Сидорова Ж.Ю.<sup>1</sup>, Семенова Н.Ю.<sup>1</sup>,  
Степченкова Е.И.<sup>2,3</sup>, Грицаев С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА  
России», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный универси-  
тет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»,  
Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Отсутствие улучшения качества ответа после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), наблюдаемое у части больных множественной миеломой (ММ), может снизить эффективность лечения. Обнаружение негативных предикторов обосновывает целесообразность модификации режима предтрансплантационной подготовки, проведения тандемной трансплантации или консолидирующих курсов в посттрансплантационном периоде.

**Цель исследования** — определение частоты случаев без улучшения качества ответа после аутоТГСК и оценка распределения генотипов ряда генов и статуса клеток гемопоэтической ниши как возможных предикторов эффективности трансплантации у больных ММ.

**Материал и методы исследования.** Выполнен ретроспективный анализ данных 84 больных ММ, которым в общей сложности было сделано 112 аутоТГСК, из которых 84 — первые и 28 — повторные. Вариант ответа оценивали по критериям IWG. Анализ статуса клеток гемопоэтической ниши проводили с использованием гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов.

**Результаты.** После первой аутоТГСК улучшение качества ответа было зафиксировано у 29 (54,7%) больных, при этом частота полного ответа (ПО) была значимо выше в случаях с предшествующим трансплантации очень хорошим частичным ответом (ОХЧО), нежели с частичным ответом (ЧО): 57,9 и 18,2% соответственно;  $p=0,005$ . Различий между другими клинико-гематологическими показателями не выявлено. После повторной аутоТГСК у 4 из 6 больных с ЧО вариант ответа не изменился. Улучшение качества ответа было также сопряжено с большим количеством клеток на эндосте в гистологических препаратах костного мозга (КМ);  $p=0,038$ .

**Заключение.** Результаты трепанобиоптатов КМ могут рассматриваться как предикторы возможного улучшения качества ответа или отсутствия такового у больных ММ после выполнения аутоТГСК.

**Ключевые слова:** множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ответ, гемопоэтическая ниша.



**Kostroma I.I.<sup>1</sup>, Sidorova Zh.Yu.<sup>1</sup>, Semenova N.Yu.<sup>1</sup>,  
Stepchenkova E.I.<sup>2,3</sup>, Gritsaev S.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,  
Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Saint Petersburg branch,  
Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** The effectiveness of multiple myeloma (MM) patients' treatment is dependent in particular on the depth of response after autologous stem cell transplantation (autoHSCT). The importance of predictors associated with the quality of response after autoHSCT is due to the possibility of changing the intensity of some stage of transplantation. The aim of the study was to determine the incidence of cases without the improvement of response depth after autoHSCT and to evaluate the distribution of genotype of a number of genes and status of hemopoietic niche cells as a possible predictor of autoHSCT effectiveness in MM patients.

Retrospective analysis of 84 MM patient's data was carried out. Total number of transplants performed was 112 including 84 first and 28 second transplants. The response was determined according to IWG criteria. Status of hemopoietic niche cells was evaluated by histological, immunohistochemistry and morphometric methods.

Improvement of the response depth after the first autoHSCT was recorded in 29 (54.7%) patients. Similar events were higher in the patients with previous VGPR: 57.9% vs 18.2% in patients with PR;  $p=0.005$ . There was no difference in other clinical and hematologic parameters between the groups. After the second autoHSCT the variant of response did not change in 4 out of 6 patients. The deepening of response occurred significantly more often in cases with more cells localized on endost;  $p=0.038$ .

The results of bone marrow trepanobiopsy can be considered as predictors of a possible improvement in the quality of response or lack thereof in patients with MM after performing autoHSCT.

**Keywords:** multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, response, hemopoietic niche.

**Введение.** Множественная миелома (ММ) — заболевание, которое, несмотря на постоянно возрастающий список новых лекарственных препаратов и их комбинаций, по-прежнему остается неизлечимым. Причина тому — значительная вариабельность молекулярно-генетических aberrаций и повреждений гемопозитического микроокружения, совокупность которых трансформируется в резистентность плазматических клеток к специфической терапии и клональную эволюцию, что, как правило, заканчивается летальным исходом [1–5].

Принципиальной целью лечения больных ММ в настоящее время признается достижение так называемого негативного статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) по результатам исследования клеток КМ методом проточной цитометрии или методом секвенирования следующего поколения. Отчасти именно этим объясняется целесообразность проведения высокодозной химиотерапии с поддержкой гемопозитическими стволовыми клетками или, иначе говоря, аутологичной трансплантации гемопозитических стволовых клеток (аутоТГСК), выполнение которой ассоциировано с дальнейшим улучшением качества ответа, включая получение МОБ-негативного статуса. Вместе с тем нельзя исключать и такой сценарий, когда внутривенное введение высокодозного мелфалана в режиме монотерапии или в комбинации с другими противомиеломными препаратами не сопровождается сменой варианта ответа на более благоприятный [6–9].

**Цель исследования.** Оценка частоты случаев, где у больных ММ с отсутствием ПО в предтрансплантационном периоде не отмечается его улучшения после аутоТГСК. Также планировалось выявить характерные для данной клинической ситуации изменения в гемопозитическом микроокружении.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 84 больных ММ, которым была выполнена аутоТГСК.

В качестве режима предтрансплантационной подготовки (режим кондиционирования) больным вводился мелфалан в монорежиме по 200 или 140 мг/м<sup>2</sup> или в комбинации с тиотепой или карфилзомибом [10, 11].

Вариант ответа по критериям IWG [13, 14] устанавливали по результатам контрольного обследования в центре или по месту жительства больных. Сроки обследования — 60–100 дней после выполнения аутоТГСК.

Анализ статуса клеток гемопозитической ниши проводили с использованием гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов. Трепанобиоптаты КМ фиксировали в формалине 10% забуференном, декальцинировали в



**Таблица 1. Клинико-гематологические показатели больных ММ с и без улучшения качества ответа после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

Показатели	Улучшение качества ответа после аутоТГСК	
	Да	Нет
Число больных, n	29 (54,7%)	24 (45,3%)
Медиана возраста (диапазон), лет	56 (38–67)	51,5 (46–68)
Иммунохимические варианты ММ		
IgG	19 (65,5%)	19 (79,1%)
IgA	9 (31,1%)	4 (16,7%)
VJ	1 (3,4%)	1 (4,2%)
Предшествующая терапия		
бортезомиб	29 (100%)	23 (95,8%)
леналидомид	14 (48,3%)	11 (45,8%)
другие	4 (13,8%)	7 (29,2%)
Число схем в предшествующий период		
медиана	2	2
≤2	23 (79,33%)	17 (70,8%)
≥3	6 (20,7%)	7 (29,2%)
Режим кондиционирования		
Mel200	23 (79,3%)	16 (66,6%)
Mel140	3 (10,3%)	4 (16,7%)
другие	3 (10,3%)	4 (16,7%)

растворе ЭДТА. Обезвоживание и пропитывание парафином делали по стандартизированной методике в автоматическом гистологическом процессоре Vip5Jr (Sakura, Япония) в готовом растворе IsoPREP и парафиновой среде HISTOMIX (Биовитрум, Россия). С помощью ротационного микротомы (Sakura, Япония) изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые в дальнейшем окрашивали гематоксилином-эозином и азур-П-эозином. Иммуногистохимически определяли площадь микрососудов васкулярной ниши КМ с использованием моноклональных антител CD34 cl.II (Dako, США).

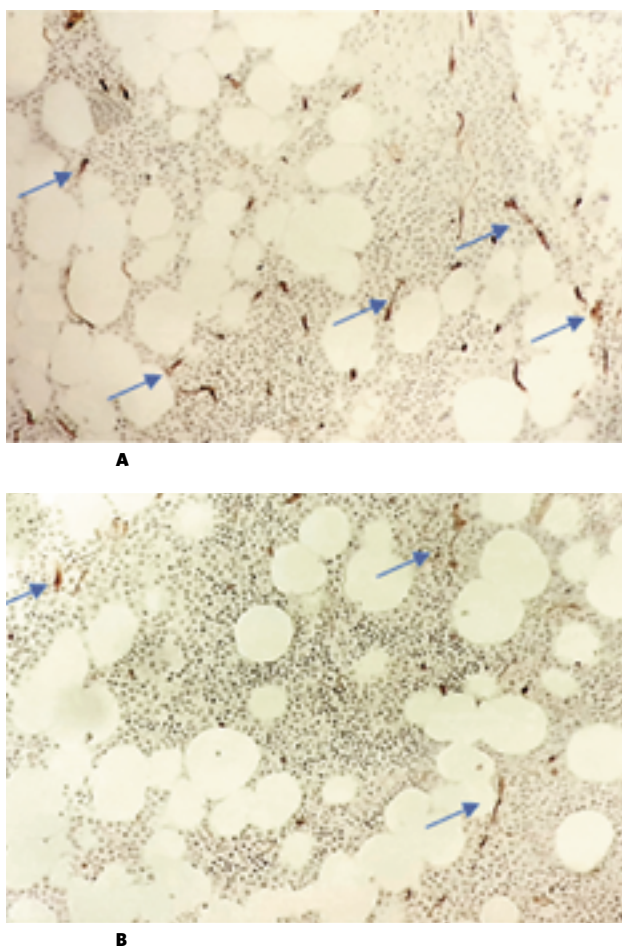
Обработка результатов проводилась по точному методу Фишера, с использованием показателя «отношения шансов» (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI — confidence interval) и р-значения. Для выявления различий в количестве клеток на эндосте пользовались t-критерием Стьюдента. Статистическая значимость различий принималась при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На момент проведения трансплантации ПО, ОХЧО и ЧО были получены у 31 (36,9%), 19 (22,6%) и 33 (39,3%) больных соответственно. У 1 (1,2%) больного была верифицирована стабилизация заболевания.

По результатам аутоТГСК улучшение качества ответа было зафиксировано у 29 больных, что составило 54,7% от 53 больных с <ПО. Из них у 11 больных с предшествующим ОХЧО и у 6 больных с ЧО был достигнут полный ответ. Очень хороший частичный ответ был констатирован у 11 больных с ранее установленным ЧО. У больного со стабилизацией болезни снижение продукции патологического белка более чем на 50% было расценено как достижение ЧО.

Таким образом, улучшение качества ответа после аутоТГСК имело место у 11 (57,9%) из 19 больных с ОХЧО и у 17 (51,5%) из 33 больных с ЧО. Несмотря на практически одинаковую эффективность частота ПО была значимо выше у больных с предшествующим ОХЧО, нежели с ЧО: 57,9 и 18,2% соответственно;  $p=0,005$ ;  $OR=6,19$ , 95% CI [1,7–22]. Клинико-гематологические показатели больных с улучшением качества ответа после аутоТГСК и без такового представлены в таблице 1.

По данным статистического анализа достоверных различий между группами по представленным показателями не получено. Вместе с тем число больных, получавших другие, нежели бортезомиб и леналидомид, лекарственные препараты в предтрансплантационном периоде, было больше в группе без ответа: 29,2



**Рис. 1.** Сосуды микроциркуляции в трепанобиоптатах костного мозга у пациентов: А — без улучшения ответа: увеличенное количество  $\geq 9\%$ , В — с улучшением ответа  $\leq 9\%$  (синие стрелки). Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34cl.II.  $\times 100$

против 13,8% в группе с ответом. Также в этой группе меньшему числу больных вводился мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>: 66,6% против 79,3%.

Анализ морфологических особенностей микроокружения КМ по материалам трепанобиоптатов был проведен у 11 больных с улучшением и у 7 больных без улучшения качества ответа после аутоТГСК.

Выявлены отличия по количеству клеток на эндосте: в группе с улучшением качества ответа их было значимо больше ( $2,7 \pm 0,3$  клеток на единицу длины трабекулы), чем у больных без улучшения ( $1,9 \pm 0,2$  клеток на единицу длины трабекулы);  $p=0,038$  (по t-критерию Стьюдента). В группе с улучшением ответа морфологически отмечаются места с активными остеобластами и активными стромальными клетками, рядом с которыми локально зафиксировано повышенное количество микрососудов.

Значимых различий в площади сосудов не выявлено. Тем не менее, у больных с улучшением качества

## Интерес к проблеме улучшения качества ответа вполне объясним: достижение очень хорошего частичного ответа или полного ответа после аутоТГСК практически всегда — один из показателей, наличие которого ассоциировано с улучшением выживаемости больных ММ

ответа площадь сосудов до 9% в поле зрения (цифра, сопоставимая с площадью сосудов в здоровом КМ) отмечалась почти в два раза чаще (рис. 1), чем в сравнимой группе: 72,7 и 42,8% соответственно;  $p=0,33$ ; OR=3,2, 95% CI [0,33–40,3]. В группе без изменений качества ответа у 57% пациентов отмечались повышенная плотность сосудов и увеличение количества адипоцитов, особенно рядом с костными балками и эндостальными зонами. Показатели не имеют статистической значимости в связи с небольшой выборкой пациентов в группе.

**Обсуждение.** Проведенный анализ свидетельствует о том, что выполнение аутоТГСК сопровождается улучшением качества ответа чуть менее чем у 60% больных ММ, у которых в предтрансплантационном периоде были констатированы ЧО или ОХЧО. Полученные данные соответствуют данным литературы [6–8].

Интерес к проблеме улучшения качества ответа вполне объясним: достижение ОХЧО или ПО практически всегда — один из показателей, наличие которого ассоциировано с улучшением выживаемости больных ММ [7, 8, 15]. Так, по данным М. Savo с соавт. [7], констатация ПО или почти ПО наряду с выполнением тандемной аутоТГСК, количеством тромбоцитов  $>150 \times 10^9$ /л, уровнем гемоглобина  $>100$  г/л в дебюте заболевания и возрастом моложе 55 лет ассоциирована с улучшением беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости, а в совокупности с исходным уровнем гемоглобина  $>100$  г/л и сывороточного креатинина менее 177  $\mu$ моль/л — с улучшением общей выживаемости.

Несмотря на противоречивость мнений [16–18], немаловажное условие для улучшения качества отве-

та — доза мелфалана в составе режима кондиционирования. Так, A. Brioli с соавт. [16] сообщили о значимом увеличении частоты  $\geq$ ОХЧО при назначении мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с меньшей дозой: 93 и 76% соответственно;  $p < 0,001$ . Тем самым не исключено, что у части больных в собственном исследовании отсутствие улучшения качества ответа могло быть результатом редукции интенсивности предтрансплантационной подготовки. Но, вероятно, данный фактор приобретает принципиальное значение только в том случае, когда возникает необходимость в регулярной смене лекарственных препаратов для достижения одного из вариантов ответа, что может отчасти свидетельствовать о резистентности миеломных клеток к терапии, преодоление которой возможно посредством назначения максимально допустимой дозы мелфалана или комбинации последнего с другими препаратами.

В то же время совокупность собственных данных и данных других авторов дает основание предположить важность иных, нежели достижение ПО, показателей, ассоциированных с эффективностью высокодозной консолидации [20, 21]. К таковым, несомненно, относятся молекулярно-генетические aberrации, выявляемые при диагностике ММ или возникающие в процессе естественного течения заболевания, и МОБ-статус, который следует рассматривать в качестве другого суррогатного маркера чувствительности миеломных клеток к проводимому лечению [3, 22]. Вместе с тем включение в состав индукционных схем новых лекарственных препаратов наряду с перемещением ряда препаратов «резерва» в первую линию терапии и тенденцией к назначению комбинаций из 4 препаратов с разным механизмом действия [1] способны снизить или даже нивелировать прогностический потенциал стандартно используемых показателей и востребовать разработку прогностических шкал с манипулированием новыми предикторами [23, 24].

Согласно проведенному исследованию, информативными могут оказаться находки, выявленные при изучении гистологических препаратов КМ: плотность сосудов микроциркуляции и морфофункциональные характеристики клеток на эндосте [28–30]. Так, ранее была продемонстрирована сопряженность избыточного ангиогенеза с ухудшением выживаемости больных ММ после аутоТГСК [28, 30].

**Заключение.** Выполнение аутоТГСК up-front, то есть в первой линии после достижения одного из вариантов ответа на индукционную терапию, предполагает прежде всего улучшение качества ответа в посттрансплантационном периоде, что, как показало проведенное исследование, реализуется не во всех случаях. Возможным решением данной проблемы могут быть дальнейшая интенсификация режима пред-

трансплантационной подготовки, проведение тандемной трансплантации и/или консолидирующих курсов в посттрансплантационном периоде. Необходимым условием для персонализации лечебного пособия и, соответственно, модификации алгоритма лечения до, во время и/или после аутоТГСК является наличие шкалы, позволяющей спрогнозировать эффективность трансплантации по результатам комплексного обследования, выполняемого после завершения отдельных этапов. Собственные данные свидетельствуют, что в

---

**Собственные данные свидетельствуют, что в качестве потенциальных предикторов эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой следует рассматривать гистологические находки в костномозговом биоптате. Таким образом, оправданным представляется использование препаратов, ингибирующих избыточный ангиогенез, для лечения больных множественной миеломой, у которых неэффективность высокодозного мелфалана сопряжена с находкой избыточной плотности сосудов в гистологических препаратах костного мозга**

качестве потенциальных предикторов эффективности аутоТГСК у больных ММ следует рассматривать гистологические находки в костномозговом биоптате. Таким образом, оправданным представляется использование препаратов, ингибирующих избыточный ангиогенез, для лечения больных ММ, у которых неэффективность высокодозного мелфалана сопряжена с находкой избыточной плотности сосудов в гистологических препаратах КМ.

#### Литература / References

1. Legarda MA, Cejalvo MJ, de la Rubia J. Recent advances in the treatment of patients with multiple myeloma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12:3576. doi: 10.3390/cancers12123576.
2. Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into future. *Haematologica*. 2020; 105(10):2358–67. doi: 10.3324/haematol.2020.247015.
3. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020; 4(25):5988–99. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827.
4. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. — М.: СИМК, 2016. 512 с. [Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. *Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: SIMK Publ.; 2016. 512 p. (In Russ)].
5. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1, прил. 2):1–24. [Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016; 61 (1, Suppl 2):1–24. (In Russ)]. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24.
6. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 349(26):2495–502. doi: 10.1056/NEJMoa032290.
7. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25(17):2434–41. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2509.
8. Mai TR, Benner F, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*. 2016; 173(5):731–41. doi: 10.1111/bjh.13994. Epub 2016 Mar 17.
9. Blocka J, Hielscher T, Goldschmidt H, Hillengass J. Response improvement rather than response status after first autologous stem cell transplantation is a significant prognostic factor for survival benefit from tandem compared with single transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(7):1280–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.006.
10. Грицаев С.В., Кострома И.И., Жернякова А.А. и др. Опыт применения режима кондиционирования Thio/Mel перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12(3):282–8. [Gritsaev SV, Kostroma II, Zhernyakova AA, et al. Experience with the use of Thio/Mel conditioning regimen prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2019; 12(3):282–8. (In Russ)]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-282-288.
11. Кострома И.И., Жернякова А.А., Запreeва И.М. и др. Опыт включения карфилзомиба в состав режима кондиционирования при выполнении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(1, прил. 1):155. [Kostroma II, Zhernyakova AA, Zapreeva IM, et al. Experience of inclusion carfilzomib to the conditioning regimen when performing autologous stem cell transplantation to patients with multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020; 61(1, Suppl 1):1–24. (In Russ)].
12. Gagelmann N, Kröger N. The role of novel agents for consolidation after autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review. *Ann Hematol*. 2020; Oct 29. doi: 10.1007/s00277-020-04316-8.
13. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
14. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011; 117(18):4691–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.
15. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 118(3):529–34. doi: 10.1182/blood-2011-01-332320.
16. Brioli A, vom Hofe F, Rucci P, et al. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> does not increase toxicity and improves survival in comparison to reduced doses of melphalan in multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2020; Dec 9. doi: 10.1038/s41409-020-01170-0.
17. Katragadda L, McCullough LM, Dai Y, et al. Effect of melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> vs 200 mg/m<sup>2</sup> on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation — a single center experience. *Clin Transplant*. 2016; 30(8):894–900. doi: 10.1111/ctr.12762.
18. Ghilardi G, Pabst T, Jeker B, et al. Melphalan dose in myeloma patients ≥65 years of age undergoing high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: a multicentric observational registry study. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(7):1029–37. doi: 10.1038/s41409-018-0379-y.
19. Кострома И.И., Жернякова А.А., Запreeва И.М. и др. Ретроспективный анализ выживаемости больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология*. 2021; 14(1):73–9. [Kostroma II, Zhernyakova AA, Zapreeva IM, et al. Retrospective survival analysis of multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021; 14(1):73–9. (In Russ)]. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-73-79.



20. Bygrave C, Pawlyn C, Davies F, et al. Early relapse after high-dose melphalan autologous stem cell transplant predicts inferior survival and is associated with high disease burden and genetically high-risk disease in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2020; Jun 10. doi: 10.1111/bjh.16793.
21. Dhakal B, D'Souza A, Callander N, et al. Novel prognostic scoring system for autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2020; 191(3):442–52. doi: 10.1111/bjh.16987.
22. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood.* 2015; 125(20):3059–68. doi: 10.1182/blood-2014-11-568907.
23. Lee B-H, Park Y, Kim JH, et al. PD-L1 expression in bone marrow plasma cells as a biomarker to predict multiple myeloma prognosis: developing a nomogram-based prognostic model. *Sci Rep.* 2020; 10(1):12641. doi: 10.1038/s41598-020-69616-5.
24. Soliman AM, Lin TS, Mahakkanukrauh P, Das S. Role of microRNAs in diagnosis, prognosis, and management of multiple myeloma. *Int J. Mol Sci.* 2020; 21(20):7539. doi: 10.3390/ijms21207539.
25. Duch CR, Figueiredo MS, Ribas C, et al. Analysis of polymorphism at site -174 G/C of interleukin-6 promoter region in multiple myeloma. *Braz J. Med. Biol. Res.* 2007; 40(2):265–7. doi: 10.1590/s0100-879x2007000200014.
26. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008; 226:205–18. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x.
27. Типтева Т.А., Чумакова О.С., Бакланова Т.Н. и др. Однонуклеотидный полиморфизм С(-592)А гена интерлейкина-10 ассоциирован с аортальным стенозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017; 1:24–31. [Tipteva TA, Chumakova OS, Baklanova TN, et al. Single-nucleotide polymorphism c(-592)A of interleukin-10 gene is associated with aortic stenosis. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik.* 2017; 1:24–31. (In Russ)].
28. Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39(1):112–8. [Rugal VI, Bessmeltsev SS, Semenova NYu, et al. Characteristic of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and treatment. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019; 39(1):112–8. (In Russ)]. doi: 10.15372/SScMJ20190116.
29. Ellis SL, Grassinger J, Jones A, et al. The relationship between bone, hemopoietic stem cells, and vasculature. *Blood.* 2011; 118(6):1516–24. doi: 10.1182/blood-2010-08-303800.
30. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Капланская И.Б. и др. Ангиогенез в костном мозге больных множественной миеломой на различных этапах высокодозной химиотерапии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010; 3(4):347–353. [Pokrovskaya OS, Mendeleeva LP, Kaplantskaya IB, et al. Bone marrow angiogenesis in patients with multiple myeloma in different phases of high-dose therapy. *Clin. Oncohematol. Basic Research and Clinical Practice.* 2010; 3(4):347–353. (In Russ)].

---

**Сведения об авторах / Information about the authors:**


---

**Кострома Иван Иванович** — к. м. н., старший научный сотрудник Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия — **ответственный за контакты** / **Ivan I. Kostroma** — MD, PhD, Senior Researcher of the Republican Center for Bone Marrow Transplantation, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia — **responsible for contacts**, **obex@rambler.ru**, ORCID ID: 0000-0003-3768-0831; eLibrary SPIN: 7819161520-6784; Researcher ID: ABE-9298-2021

**Сидорова Жанна Юрьевна** — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия / **Zhanna Yu. Sidorova** — PhD in Biology, Senior Researcher, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia.

**Семенова Наталья Юрьевна** — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия / **Natalya Yu. Semenova** — PhD in Biology, Senior Researcher, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia.

**Степченкова Елена Игоревна** — к. б. н., заведующая лабораторией мутагенеза и генетической токсикологии Санкт-Петербургского филиала ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН», Санкт-Петербург, Россия / **Elena I. Stepchenkova** — PhD in Biology, Head of the Laboratory of Mutagenesis and Genetic Toxicology, St. Petersburg Branch of the N.I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia.

**Грицаев Сергей Васильевич** — д. м. н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия / **Sergei V. Gritsaev** — MD, DSc, Head of the Republican Bone Marrow Transplantation Center, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia.

---

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Рукопись поступила 10.11.2021*



# Лечение ризартроза внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты с использованием ультразвуковой навигации

## Ultrasound-guided intra-articular injection of hyaluronic acid for osteoarthritis of the carpometacarpal joint of the thumb

УДК 616-089.5

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-45-50

Гречухин Д.А., Керимов А.А., Найда Д.А.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

**Резюме.** Самый частый вид остеоартрита (ОА) при поражении суставов кисти — ОА первого запястно-пястного сустава (ризартроз). Цель работы — оценить влияние внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК) на функцию верхней конечности у пациентов с ризартрозом II–III стадии со стойким болевым синдромом в течение 3 месяцев, который не поддавался терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В исследование были включены 18 пациентов с ризартрозом II–III стадии, получавших двукратное внутрисуставное введение препарата ГНК с молекулярной массой 2 400 000 кДа в объеме 1,0 мл с интервалом 10 суток. Оценивали демографические показатели, индекс массы тела, стадию ризартроза, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и функцию верхней конечности на основании опросника DASH (disabilities of the arm, shoulder, and hand). Сбор данных осуществляли перед началом исследования и через 1, 3 и 6 месяцев после проведения первой инъекции. Оценки DASH и ВАШ сравнивались с помощью дисперсионного анализа повторных измерений. Для проверки различий в пропорциях использовался непараметрический критерий Фридмана. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. В результате наблюдалось значительное улучшение показателя DASH через 1, 3 и 6 месяцев после инъекции. Получены статистически значимые различия между значениями DASH до начала лечения и через 6 месяцев после проведения терапии:  $\chi^2=45,7$ ;  $df 3$ ,  $p < 0,001$ . Также наблюдалось значительное снижение среднего балла ВАШ на протяжении проводимого исследования через 1, 3 и 6 месяцев после первой инъекции. Различия показателей ВАШ до начала лечения и через 6 месяцев после него достигли статистической значимости:  $\chi^2=47,1$ ;  $df 3$ ,  $p < 0,001$ . Улучшение наступало уже через 1 месяц от начала лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения в течение 6 месяцев. Таким образом, инъекции ГНК обеспечивают облегчение боли и улучшение функции верхней конечности у пациентов, невосприимчивых к анальгетикам и физиотерапии. Выраженное уменьшение боли наблюдалось уже через 1 месяц после первой внутрисуставной инъекции ГНК. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение препаратов ГНК при ризартрозе.

**Ключевые слова:** ризартроз, остеоартрит, гиалуроновая кислота, глюкокортикостероиды.

Grechukhin D.A., Kerimov A.A., Naida D.A.

Main Military Clinical Hospital named after academician  
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

**Abstract.** Osteoarthritis (OA) is the most common disease in orthopedic practice, which is characterized by chronic pain in the joints and joint dysfunction. OA of the carpo-metacarpal joint (CMCJ) of the thumb is the most common type of hand osteoarthritis.

The aim of the work was to evaluate the effect of ultrasound-guided intraarticular injection of hyaluronic acid (HA) for osteoarthritis of the CMCJ of the thumb (stage II–III Kellgren–Lawrence) in patients with persistent pain syndrome for 3 months and with failure of NSAIDs therapy. The study included 18 patients with stage II–III CMCJ OA who received intraarticular injection of HA drugs with a mass of 2400,000 kDa in the volume of 1.0 ml twice with an interval of 10 days. Demographic characteristics, body mass index, stage of osteoarthritis (CMCJ), severity of pain syndrome according to visual analog scale (VAS) and upper limb function assessed with the DASH questionnaire (disabilities of the arm, shoulder, and hand) were evaluated. Data was collected at the start of the study and in 1, 3 and 6 months after the first injection. DASH and VAS scores were compared using a variance analysis of repeated measurements. The non-parametric Friedman criteria was used to check the differences in proportions. The value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. There was a significant improvement in DASH values in 1, 3 and 6 months after injection. There were statistically significant differences between DASH values at the start of treatment and 6 months after therapy:  $\chi^2=45.7$ ;  $df\ 3$ ,  $p < 0.001$ . There was also a significant decrease in the average VAS score during the study in 1, 3 and 6 months after the first injection. The differences in VAS score at the start of treatment and in 6 months reached statistical significance:  $\chi^2=47.1$ ;  $df\ 3$ ,  $p < 0.001$ . Improvement occurred after 1 month after first injection and persisted throughout the entire follow-up period for 6 months.

HA injections provide pain relief and improve upper limb function in patients who are resistant to analgesics and physiotherapy. A significant decrease in pain was observed as early as 1 month after the first intra-articular injection of GNC. The obtained results already allow us to recommend the use of HA drugs for CMCJ OA.

**Keywords:** CMCJ, osteoarthritis, hyaluronic acid, glucocorticoids.

**Введение.** Остеоартрит (ОА) — наиболее часто встречающееся заболевание в ортопедической практике, которое характеризуется хронической болью в суставах и нарушением их функции. Согласно определению, остеоартрит объединяет в себе гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц. В настоящее время заболеваемость остеоартритом стремительно растет, что объясняется увеличением продолжительности жизни [1, 2].

Для замедления прогрессирования заболевания применяются как консервативные, так и хирургические методы. Согласно современным рекомендациям зарубежных обществ по изучению ОА, его лечение включает в себя использование нефармакологических методов (лечебная физкультура, физиотерапия), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), симптоматических медленно действующих препаратов (Symptomatic Slow-acting Drugs for Osteoarthritis — SYSADOA, ранее называемых «хондропротекторы») и внутрисуставное введение лекарственных средств.

В последние годы появляется все больше данных об эффективности применения препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК) при ОА, однако их место в лечении этого заболевания до сих пор четко не определено. В некоторых рекомендациях по лечению ОА отмечено, что препараты ГНК используются в тех случаях, когда симптомы заболевания сохраняются несмотря на применение НПВП [1, 2]. В то же время Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) не дает однозначных рекомендаций по применению препаратов ГНК для лечения ОА и предлагает их использование только после оценки рисков, сопутствующих заболеваний, фенотипа заболевания, локализации преимущественного поражения и предпочтений самого пациента.

Наблюдается устойчивая тенденция к комплексному персонифицированному подходу (то есть применительно к конкретному пациенту) в терапии ОА не только препаратами ГНК, но и системными препаратами. Рекомендации большинства ассоциаций и обществ в качестве первого шага медикаментозной терапии предполагают пероральный прием препаратов группы SYSADOA, который имеет свои особенности: медленное наступление эффекта и необходимость длительного приема. Для получения эффекта в более короткий срок или при неэффективности пероральной терапии активно используются инъекционные препараты груп-

пы SYSADOA. Так, в исследовании ПРИМУЛА при применении гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон®) в лечении пациентов с ОА при отсутствии эффекта от предшествующей терапии пероральными препаратами была отмечена высокая эффективность парентерального курсового применения в отношении уменьшения болевого синдрома и потребности в обезболивающих [3]. Румалон® был изучен в длительных контролируемых исследованиях при ОА коленных и тазобедренных суставов. О воздействии на симптомы ОА суставов кисти можно строить предположения только на основании этих данных.

По влиянию препаратов группы SYSADOA на ОА суставов кисти опубликованы данные об эффективности диацереина, противовоспалительного препарата, механизм действия которого основан на подавлении активности интерлейкина-1 $\beta$  — одного из самых значимых цитокинов в патогенезе ОА. Результаты исследования показали, что по сравнению с пероральным хондроитина сульфатом диацереин (Диафлекс (Ромфарм)) продемонстрировал более быстрый (через 2–4 недели) клинический эффект в отношении симптомов ОА, в том числе при поражении мелких суставов кисти, что, вероятно, связано с особенностями механизма действия препарата. Также при применении Диафлекса наблюдался более выраженный эффект последствия [4].

Остеоартрит первого запястно-пястного сустава (ризартроз) — самый частый вид ОА, который встречается при поражении суставов кисти, и заболеваемость им неуклонно растет [12, 14]. Ризартроз сопровождается болью, уменьшением силы кистевого хвата, тугоподвижностью, ограничением амплитуды движений, что нарушает функцию кисти и, соответственно, снижает качество жизни пациента. Золотой стандарт в лечении ризартроза до сих пор не определен [11]. Консервативное лечение проводится с целью облегчения боли и сохранения функциональности большого пальца, включая его стабильность, подвижность и силу. В качестве внутрисуставных инъекций при лечении этого вида ОА чаще всего используются глюкокортикостероиды (ГКС), которые могут применяться для лечения синовита, невосприимчивого к консервативной терапии. Однако преимущества этого лечения неоднозначны, поскольку частое применение ГКС может иметь выраженные побочные эффекты, включая кальцификацию околосуставных структур, дегенерацию сухожилий и связок, а также разрушение и потерю эластичности суставного хряща [5, 8]. Опубликованы данные высокого уровня доказательности (Ib), свидетельствующие о том, что ГКС может быть безопасной альтернативой кортикостероидам при лечении ризартроза [15]. С технической точки зрения определенную сложность представляет введение

**По влиянию препаратов группы SYSADOA на ОА суставов кисти опубликованы данные об эффективности диацереина, противовоспалительного препарата, механизм действия которого основан на подавлении активности интерлейкина-1 $\beta$  — одного из самых значимых цитокинов в патогенезе ОА. Результаты исследования показали, что по сравнению с пероральным хондроитина сульфатом диацереин продемонстрировал более быстрый клинический эффект в отношении симптомов ОА**

препаратов ГКС в полость сустава, так как этот сустав невелик, и при отсутствии должного опыта можно повредить суставные поверхности иглой. Некоторые авторы рекомендуют использовать при введении ультразвуковую навигацию, чтобы облегчить внутрисуставное введение и свести к минимуму нежелательные воздействия [11]. Нами изучена эффективность внутрисуставного введения препарата ГКС при лечении ризартроза.

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 18 пациентов с ризартрозом. Критерии включения: возраст старше 40 лет, отсутствие положительной динамики на фоне терапии НПВП в течение месяца до начала исследования, стойкий болевой синдром в течение последних 3 месяцев. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания (в том числе неврологического, системного или аутоиммунного характера) и наличие в анамнезе травм и операций на первом запястно-пястном суставе, а также внутрисуставное введение препаратов ГКС и ГНК.

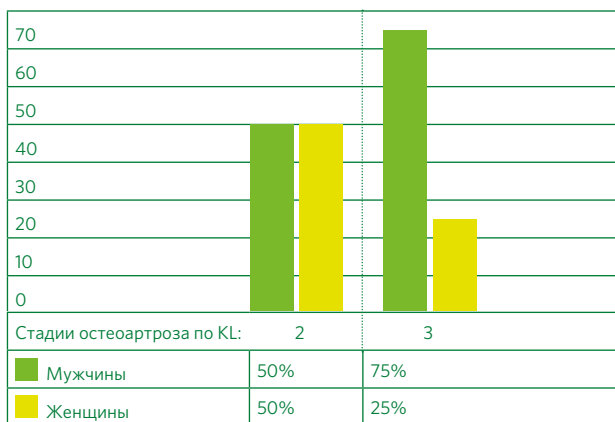


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от пола и стадии остеоартроза по Kellgren-Lawrence

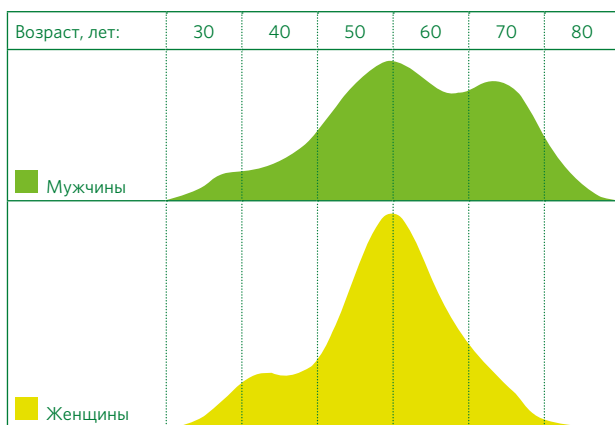


Рис. 2. Распределение пациентов по полу и возрасту

В исследовании участвовали пациенты с ОА первого запястно-пястного сустава II–III стадии по классификации Kellgren–Lawrence (рис. 1).

Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 58,1 года (41–73) (рис. 2).

Средняя продолжительность боли на момент включения в исследование составила 4,89 месяца (медиана — 5,0 месяцев), медиана индекса массы тела —  $24,0 \pm 2,45$  в выборке.

**Технология введения препарата.** Запястье укладывали на тыльную поверхность, при этом УЗ-датчик был ориентирован параллельно первой пястной кости. Затем датчик медленно перемещали проксимально или дистально, пока не была выявлена гипзохогенная щель, определяющая основание первой пястной кости большого пальца и дистальный конец кости-трапеции. Место инъекции дезинфицировали повидон-йодом и спиртом. Инъекция под контролем УЗ-датчика была выполнена с применением простой техники «свободной руки». Доступ к полости сустава обеспечивался

## Для внутрисуставного введения использовали препарат ГНК с молекулярной массой 2,4 млн кДа (Гиалуром), объем введения составлял 1,0 мл

иглой 25G. Для внутрисуставного введения использовали препарат ГНК с молекулярной массой 2,4 млн кДа (Гиалуром), объем введения составлял 1,0 мл. Через 10 суток процедуру повторяли.

В качестве субъективной оценки функции кисти и эффективности проведенного лечения использовали опросник DASH (disabilities of the arm, shoulder, and hand) [6]. Динамику проявления болевого синдрома оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Сбор данных осуществляли непосредственно перед началом исследования и через 1, 3 и 6 месяцев после проведения первой инъекции.

Опросник DASH позволяет охарактеризовать состояние здоровья пациентов и наличие симптомов (нарушения функции кисти) в течение предыдущей недели. В опросник включены 30 пунктов, в которых пациент оценивает степень ограничения выполнения физических упражнений при движении верхней конечности (21 пункт), тяжести боли в покое и боли, связанной с деятельностью, силы покалывания, слабости и скованности (5 пунктов), а также влияние на социальную деятельность, работу, сон и самооценку (4 пункта). Каждый пункт имеет 5 вариантов ответа, отражающих выраженность того или иного симптома, а количество баллов за варианты ответа прямо пропорциональны тяжести нарушения. Полученные результаты суммируются и используются для расчета суммарного значения DASH в диапазоне от 0 (нет нарушений) до 100 (тяжелая инвалидность, неспособность использования верхней конечности).

ВАШ представляет собой 11-балльную шкалу в диапазоне от 0 («без боли») до 10 («самая сильная боль»). Успешный результат определяется как улучшение показателя ВАШ более чем на 50% от исходного.

Оценки DASH и ВАШ были получены в указанные выше временные точки и сравнивались с помощью дисперсионного анализа повторных измерений. Для проверки различий в пропорциях использовался непараметрический критерий Фридмана. Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета Jamovi (версия 2.2.2). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

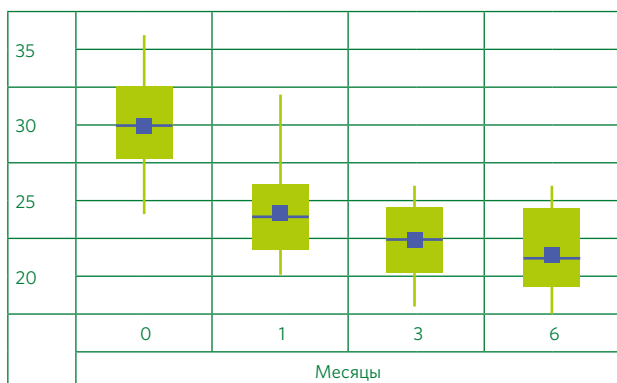


Рис. 3. Изменение значений опросника DASH в динамике до введения ГНК и через 1, 3 и 6 месяцев после

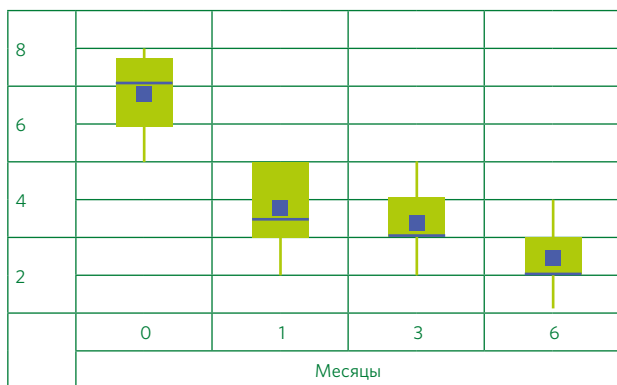


Рис. 4. Изменение значений ВАШ в динамике до введения ГНК и через 1, 3 и 6 месяцев после

**В ходе исследования мы обнаружили, что инъекция ГНК обеспечивала облегчение боли и улучшала функции верхней конечности у пациентов, невосприимчивых к анальгетикам и физиотерапии**

**Результаты.** Наблюдалось значительное улучшение показателя DASH через 1, 3 и 6 месяцев после инъекции. При использовании непараметрического критерия Фридмана получены статистически значимые различия между значениями DASH до начала лечения и через 6 месяцев после проведения терапии:  $\chi^2=45,7$ ;  $df\ 3$ ,  $p<0,001$  (рис. 3). Парный анализ критерием Дарбина–Конновера продемонстрировал выраженное улучшение результатов (снижение показателя DASH) уже через 1 месяц после начала лечения ( $p<0,001$ ), причем различия сохраняли достоверность в каждой контрольной временной точке.

Наблюдалось значительное снижение среднего балла ВАШ на протяжении проводимого исследования через 1, 3 и 6 месяцев после первой инъекции. Различия показателей ВАШ до начала лечения и через 6 месяцев после него достигли статистической значимости:  $\chi^2=47,1$ ;  $df\ 3$ ,  $p<0,001$  (рис. 4).

Улучшение наступало уже через 1 месяц после начала лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения в течение 6 месяцев.

**Обсуждение.** В ходе исследования мы обнаружили, что инъекция ГНК обеспечивала облегчение боли и улучшала функции верхней конечности у пациентов, невосприимчивых к анальгетикам и физиотерапии. Выявленное уменьшение боли наблюдалось уже через 1 месяц после первой внутрисуставной инъекции выбранного нами препарата ГНК (Гиалуром). Полученные результаты позволяют рекомендовать применение препаратов ГНК при ризартрозе, однако для оценки отдаленных результатов необходимы повторные исследования через 12 и более месяцев от введения ГНК.

Гиалуроновая кислота — один из основных компонентов синовиальной жидкости, она обеспечивает гемостаз суставной жидкости, выступает в качестве лубриканта, способна поглощать часть ударных воздействий, тем самым снижая нагрузку на суставной хрящ. Достоверно известно, что концентрация ГНК в суставной жидкости снижается при остеоартрите [13], что обуславливает актуальность внутрисуставного введения препарата. В рутинной практике чаще всего в качестве инъекций в сустав при болевом синдроме при ОА применяют препараты ГКС, что может приводить к отдаленным нежелательным эффектам. Согласно опубликованным данным, применение препаратов ГНК в состоянии обеспечить такое же эффективное снижение болевого синдрома и улучшение функции конечности, как и препараты ГКС, однако обладает удовлетворительным профилем безопасности [5, 7, 9–11].

**Заключение.** Важно отметить, что наиболее успешные результаты лечения остеоартрита получены при комплексном подходе. Совместное применение базисной терапии SYSADOA, коротких курсов НПВП и ортезирования пораженного сустава с внутрису-



ставным введением ГНК позволяет максимально увеличить период вне обострения и улучшить качество жизни пациента.

### Литература

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Насонова Е.Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Revmatologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ)]. Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9>
2. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология*. 2019; 13(2):96–104. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(2):96–104. (In Russ)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-96-104.
3. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоАртрита): дополненные данные. *Consilium Medicum*. 2018; 9(20):16–22. [Karateev AE, Alekseeva LI, Lila AM, et al. Terapevicheskij potencial injekcionnoj formy glikozaminoglikan-peptidnogo kompleksa pri lechenii osteoartrita kolennogo sustava po rezul'tatam issledovanija PRIMULA (Primenenie Rumalona® pri Ishodno Malom Uspehe v Lechenii osteoArtrita): dopolnennye dannye. *Consilium Medicum*. 2018; 9(20):16–22. (In Russ)]. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.9.51-57.
4. Лиля А.М., Мартынова Л.В., Лиля В.А. Диациреин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. *Русский медицинский журнал*. 2016; 2(24):70–77. [Lila AM, Martynova LV, Lila VA. Diacerein v terapii osteoartrita kolennyh sustavov: rezul'taty sravnitel'nogo issledovanija. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2016; 2(24):70–77. (In Russ)].
5. Bahadir C, Onal B, Dayan VY, Gürener N. Comparison of therapeutic effects of sodium hyaluronate and corticosteroid injections on trapeziometacarpal joint osteoarthritis. *Clin rheumatol*. 2009 May; 28(5):529–33. doi: 10.1007/s10067-008-1079-6.
6. Braitmayer K, Dereskewitz C, Oberhauser C, et al. Examination of the Applicability of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) Questionnaire to Patients with Hand Injuries and Diseases Using Rasch Analysis. *Patient*. 2017 June; 10(3):367–376. doi: 10.1007/s40271-016-0212-x.
7. Gillis J, Calder K, Williams J. Review of thumb carpometacarpal arthritis classification, treatment and outcomes. *Can J Plast Surg*. 2011; 19(4):134–8. doi: 10.1177/229255031101900409.
8. Van Heest AE, Kallemeier P. Thumb carpal metacarpal arthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008 Mar; 16(3):140–51. doi: 10.5435/00124635-200803000-00005.
9. Henrotin Y, Bannuru R, Malaise M, et al. Hyaluronan derivative HYMOVIS® increases cartilage volume and type ii collagen turnover in osteoarthritic knee: data from MOKHA study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jun 18; 20(1):293. doi: 10.1186/s12891-019-2667-0.
10. Jahangiri A, Moghaddam FR, Najafi S. Hypertonic dextrose versus corticosteroid local injection for the treatment of osteoarthritis in the first carpometacarpal joint: a double-blind randomized clinical trial. *J Orthop Sci*. 2014 Sep; 19(5):737–43. doi: 10.1007/s00776-014-0587-2.
11. Koh SH, Lee SC, Lee WY, et al. Ultrasound-guided intra-articular injection of hyaluronic acid and ketorolac for osteoarthritis of the carpometacarpal joint of the thumb: A retrospective comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May; 98(19):e15506. doi: 10.1097/MD.00000000000015506.
12. Marshall M, Peat G, Nicholls E, et al. Subsets of symptomatic hand osteoarthritis in community-dwelling older adults in the United Kingdom: prevalence, inter-relationships, risk factor profiles and clinical characteristics at baseline and 3-years. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Nov; 21(11):1674–84. doi: 10.1016/j.joca.2013.08.004.
13. Martin-Alarcon L, Schmidt TA. Rheological effects of macromolecular interactions in synovial fluid. *Biorheology*. 2016 Jul 29; 53(2):49–67. doi: 10.3233/BIR-15104.
14. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar; 22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
15. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2005 May; 64(5):669–81. doi: 10.1136/ard.2004.028886.

---

### Сведения об авторе / Information about the author:

---

**Гречухин Дмитрий Александрович** — врач травматолог-ортопед ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Dmitry A. Grechukhin** — MD, orthopedic traumatologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, [dr.grechukhin@gmail.com](mailto:dr.grechukhin@gmail.com), ORCID ID: 0000-0001-7163-7744.

**Керимов Артур Асланович** — врач высшей категории, начальник травматологического отделения ЦТиО ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Artur A. Kerimov** — MD, doctor of the highest category, Head of the Trauma Department of the CTiO, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Найда Дарья Александровна** — врач травматолог-ортопед отделения неотложной травматологии ЦТиО ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Daria A. Naida** — surgeon of the Trauma Department of the CTiO, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

---

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 09.12.2021

# Обширная резекция грудной стенки с аллопластикой полимерным материалом Codubix по поводу рецидивной саркомы

## Resection of the chest wall with Codubix alloplasty polymer material for treating recurrent sarcoma

УДК 616-006.36

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-51-55

Васюкевич А.Г., Федосюк А.М., Пучков С.Н., Фокин А.В.

*ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия*

**Резюме.** Больной 77 лет был оперирован по поводу местного рецидива плеоморфной саркомы левой половины грудной стенки с вовлечением в опухолевый процесс трех ребер. Успешная обширная резекция грудной стенки с пластикой полимерным материалом Codubix позволила сохранить каркасность при достаточной радикальности. Периодическое накопление неинфицированного экссудата следует рассматривать как реактивный плеврит, что потребовало периодической эвакуации содержимого левой плевральной полости.

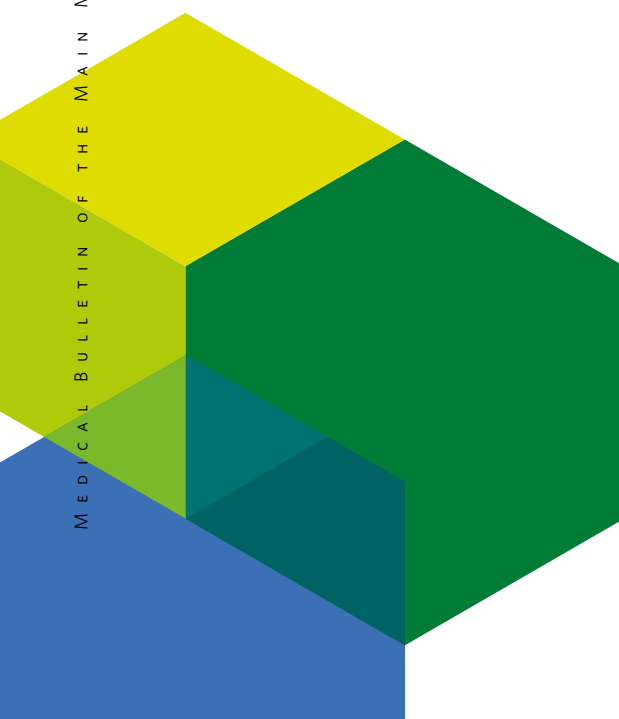
**Ключевые слова:** хирургия грудной стенки, саркома грудной стенки.

Vasiukevich A.G., Fedosyuk A.M., Puchkov S.N., Fokin A.V.

*Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia*

**Abstract.** A 77-year-old patient was operated on for local recurrence of pleomorphic sarcoma of the left half of the chest wall with the involvement of three ribs in the tumor process. Successful extensive resection of the chest wall with Codubix plastic material made it possible to preserve the skeleton. Periodic accumulation of uninfected exudate can be considered as reactive pleuritis, which required periodic evacuation of the contents of the left pleural cavity.

**Keywords:** chest wall surgery, chest wall sarcoma.



**Введение.** Саркомы мягких тканей нередко рецидивируют [1–7], а при локализации на грудной стенке рецидивная опухоль может прорастать в ребра и грудину [6]. После радикальной резекции грудной стенки почти всегда возникает необходимость в пластике достаточно больших по площади дефектов. Основное требование к способам такой пластики — сохранение каркасной функции, обеспечивающей адекватное дыхание. Многочисленные способы замещения дефектов как правило связаны с применением какого-либо жесткого биологического или синтетического материала и перемещенных лоскутов ткани самого больного [5]. Подобные клинические наблюдения в практике отделений торакальной хирургии достаточно редки и представляют интерес в плане применения различных вариантов реконструкции с учетом локализации опухоли, ее размеров и гистологической формы.

**Клинический случай.** Пациент П., 77 лет, в ноябре 2017 года заметил появление опухоли на переднебоковой поверхности грудной клетки, в проекции левой большой грудной мышцы. Опухоль медленно увеличивалась в размерах и на момент обращения больного за медицинской помощью к ноябрю 2018 года достигла размеров 7,0×6,0×4,0 см. Госпитализирован в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Гистологическое исследование материала из опухоли, полученного методом трепанобиопсии: гистологическая картина и иммунофенотип плеоморфноклеточной саркомы высокой степени злокачественности с мышечной дифференцировкой (экспрессия Myo D1). Отдаленных метастазов опухоли не выявлено.

19.12.2018 пациент прооперирован. При интраоперационной ревизии выявлено, что опухоль расположена в наружных отделах большой и малой грудных мышц и врастает в зубчатые мышцы. Было выполнено широкое иссечение опухоли с удалением сосково-ареолярного комплекса слева, резекцией большой и малой грудных, зубчатых мышц и удалением подмышечной клетчатки. Резекция выполнена в пределах патологически неизмененных тканей, отступая от края опухоли от 2,0 до 4,0 см.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На основании планового гистологического исследования удаленного препарата, которое не изменило мнение в отношении гистологической структуры, высказанное по результатам предоперационного исследования биопсийного материала, установлен диагноз «Недифференцированная плеоморфная саркома мягких тканей грудной стенки слева pT2bN0M0G3». Опухолевой ткани в краях резецированного препарата не выявлено. Химиолучевое лечение не проводилось. Рана зажила первичным натяжением. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.



A



B

Рис. 1. Рецидивная опухоль на уровне IV, V, VI ребер слева

В октябре 2019 года у больного выявлено прогрессирование заболевания, которое манифестировало патологическим переломом V ребра слева 25.10.2019. При кашле появилась боль в груди слева. Больной обратился в ФГБУ «1472 Военно-морской клинический госпиталь». При осмотре местно: послеоперационный рубец на переднебоковой поверхности груди слева подвижный. Под рубцом, в проекции IV–VI ребер, определяется объемное образование до 100 мм в наибольшем измерении, неподвижное, умеренно болезненное при пальпации. При компьютерной томографии (КТ) от 29.10.2019 (рис. 1) отмечается солидное патологическое образование передней грудной стенки слева, на уровне IV, V и VI ребер, между среднеключичной и передней подмышечной линиями, размерами 100×63×40 мм, с бугристым контуром и патологическим переломом V ребра.

Для дальнейшего лечения больной госпитализирован в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. На онкологическом консилиуме 11.11.2019 принято решение о хирургическом лечении в объеме резекции грудной

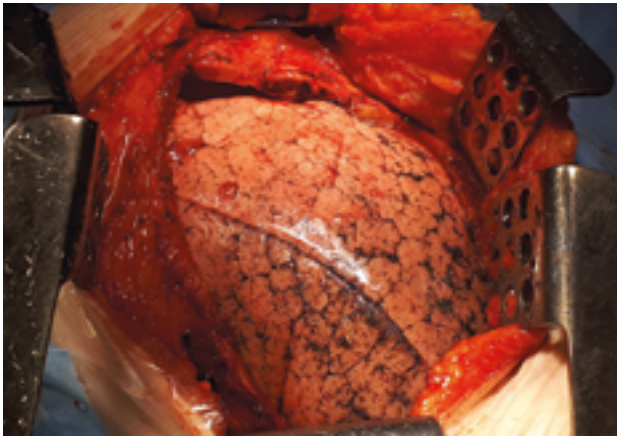


Рис. 2. Дефект грудной стенки после резекции

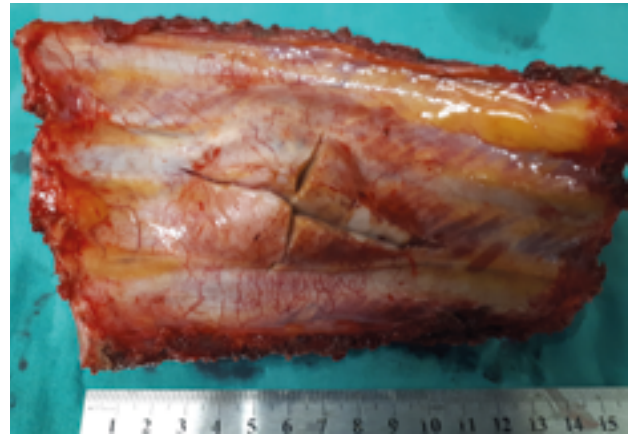
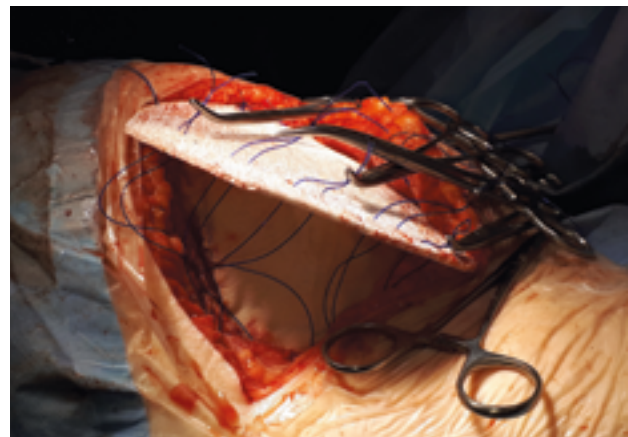


Рис. 3. Резецированная часть грудной стенки с опухолью

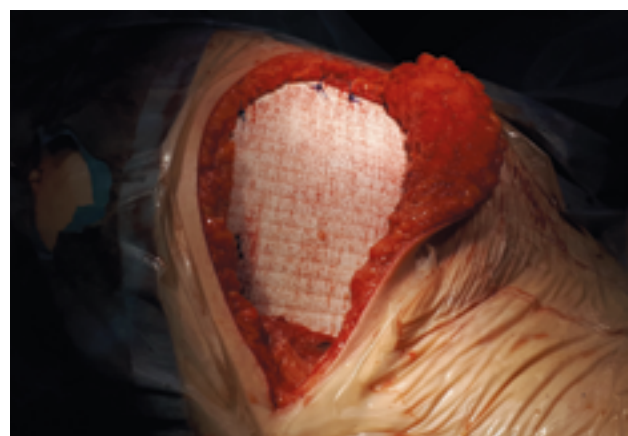
стенки слева с комбинированной пластикой. В целях оценки операционных рисков выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. У пациента диагностирован стенозирующий атеросклероз сонных артерий с обеих сторон с преимущественным поражением левой сонной артерии — сужение просвета до 80%. Принимая во внимание анамнестические данные о трех эпизодах острого нарушения мозгового кровообращения в 2008 году, декабре 2018 года и январе 2019 года с формированием внутримозговых постишемических кист, гемианопсию, рефлекторный верхний правосторонний гемипарез, а также дисциркуляторную энцефалопатию II степени, 04.12.2019 была выполнена эверсионная каротидная эндартерэктомия слева.

12.12.2019 выполнена резекция грудной стенки (IV, V и VI ребер) с аллопластикой синтетическим материалом Codubix. Операция начата с широкого дугообразного разреза мягких тканей в проекции VI ребра. Лоскут, включающий кожу и подкожную клетчатку, мобилизован в краниальном направлении до подмышечной впадины. Четко контурировалась опухоль размерами соответствующая данным КТ. Опухоль вовлекла V ребро и мышцы соседних межреберных промежутков. Выполнена резекция грудной стенки, включая IV, V и VI ребра единым блоком с опухолью (рис. 2). Расстояние от края опухоли до линии резекции составляет от 3,5 до 5,5 см (рис. 3).

С помощью специальных ножниц по лекалам из жесткой полиэтиленовой пленки выкроен аллотрансплантат из пластины Codubix, превышающий размеры дефекта грудной стенки на 2,5 см по каждому краю. Аллотрансплантат фиксирован к передним и задним отрезкам резецированных ребер, а также к III и VII ребру П-образными проленовыми швами (рис. 4).



А



В

Рис. 4. Этапы замещения дефекта грудной стенки синтетическим материалом Codubix





Рис. 5. Вид после зашивания раны



Рис. 6. Экссудат в левой плевральной полости и над аллотрансплантатом

Установлены силиконовые дренажные трубки в плевральную полость и пространство между трансплантатом и подкожной клетчаткой. Аллотрансплантат укрыт предварительно сформированным лоскутом из кожи и подкожной клетчатки, рана послойно зашита (рис. 5). Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании удаленного препарата — гистологическая форма рецидивной опухоли не отличается от первичной. Согласно решению послеоперационного онкологического консилиума, больному рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии антрациклинами. В начале сентября 2020 года у пациента при общем удовлетворительном состоянии появилась припухлость в области операции на грудной стенке. По данным КТ выявлена жидкость как в левой плевральной полости, так и над аллотрансплантатом. По месту жительства пункционно эвакуирован экссудат общим объемом до 2 литров.

28.10.2020 пациент госпитализирован в отделение торакальной хирургии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и КТ от 03.11.2020 (рис. 6) над аллотрансплантатом, который находится в прежней адекватной позиции, жидкости нет, в левой плевральной полости — около 700 мл экссудата.

03.11.2020 в левую плевральную полость установлен силиконовый дренаж, экссудат эвакуирован, через четверо суток дренаж удален. В течение последующих пяти суток при контрольных УЗИ накопление экссудата не отмечено. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Последняя госпитализация больного 01.07.2021 в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко была также связана с накоплением экссудата в левой плевральной полости (350 мл) и над аллотрансплантатом (450 мл) (рис. 7).



В

Рис. 7. Позиция аллотрансплантата Codubix стабильная

Жидкость из левой плевральной полости удалена с помощью пластикового катетера, а располагавшаяся над аллотрансплантатом — пункционно. При бактериоскопии и посевах на питательные среды удаленного экссудата во время двух последних госпитализаций патологической микрофлоры не выявлено. При цитологическом исследовании опухолевых клеток также не выявлялось. Прогрессирования опухолевого процесса в настоящее время нет.

**Заключение.** Таким образом, представленное клиническое наблюдение показывает возможность замещения обширных дефектов грудной стенки при рецидивной саркоме новым синтетическим материалом Codubix с хорошим функциональным результатом. Вместе с тем при использовании этого пластического материала имеет место побочный эффект — рецидивирующий реактивный плеврит, сопровождающийся также накоплением экссудата над аллотрансплантатом, что требует периодического удаления жидкости



из плевральной полости. Осмотр больного, контрольные УЗИ плевральной полости и грудной стенки в подобных случаях целесообразно выполнять не реже чем 1 раз в 3 месяца или в случае появления характерных жалоб.

#### Литература / References

1. Crowley TP, Atkinson K, Bayliss CD, et al. The surgical management of sarcomas of the chest wall: A 13-year single institution experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020 Aug; 73(8):1448–1455. doi: 10.1016/j.bjps.2020.02.036.
2. Gordon MS, Hadju SI, Bains MS, Burt ME. Soft tissue sarcomas of the chest wall. Results of surgical resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 May; 101(5):843–54. PMID: 2023441.
3. Harati K, Kolbenshlag J, Bohm J, et al. Long-term outcomes of patients with soft tissue sarcoma of the chest wall: Analysis of the prognostic significance of microscopic margins. *Oncol Lett.* 2018 Feb; 15(2):2179–87. doi: 10.3892/ol.2017.7624.
4. Kachroo P, Pak PS, Sandha HS, et al. Single-institution, multidisciplinary experience with surgical resection of primary chest wall sarcomas. *J Thorac Oncol.* 2012 Mar; 7(3):552–8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824176df.
5. Rocco G, Fazioli F, Cerra R, Salvi R. Composite reconstruction with cryopreserved fascia lata, single mandibular titanium plate, and polyglactin mesh after redo surgery and radiation therapy for recurrent chest wall liposarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Mar; 141(3):839–40. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.050.
6. Soerensen TR, Raedkjaer M, Jørgensen PH, et al. Soft Tissue Sarcomas of the Thoracic Wall: More Prone to Higher Mortality, and Local Recurrence — A Single Institution Long-Term Follow-up Study. *Int J Surg Oncol.* 2019 Mar 4; 2019:2350157. doi: 10.1155/2019/2350157.
7. Walsh GL, Davis BM, Swisher SG, et al. A single-institutional, multidisciplinary approach to primary sarcomas involving the chest wall requiring full-thickness resections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jan; 121(1):48–60. doi: 10.1067/mtc.2001.111381.

#### Сведения об авторах / Information about the authors:

**Васюкевич Андрей Георгиевич** — к. м. н., начальник отделения торакальной хирургии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Andrey G. Vasiukevich** — MD, PhD, Head of Thoracic surgery department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, **agvasiukevich@mail.ru**, ORCID ID:0000-0003-1167-9592

**Федосюк Андрей Михайлович** — хирург-онколог, пластический хирург, заведующий отделением № 33 Радиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Andrey M. Fedosyuk** — MD, oncologist surgeon, plastic surgeon, head of department No. 33 of the Radiological Center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Пучков Сергей Николаевич** — к. м. н., хирург-онколог Радиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Sergey N. Puchkov** — MD, PhD, oncologist surgeon of the Radiological Center, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Фокин Александр Васильевич** — ординатор отделения торакальной хирургии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Alexander V. Fokin** — MD, resident of the Department of thoracic surgery, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа не имела спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 06.08.2021

# Бессимптомная бактериурия

## Asymptomatic bacteriuria

УДК 616.613-002

DOI: 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-56-61

**Васечко Е.С., Павлов М.Ю.**

*ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва,  
Россия*

**Резюме.** Понимание асимптомной бактериурии может помочь врачу в выборе рациональной антимикробной терапии и улучшить исходы заболевания.

**Ключевые слова:** бактериурия, инфекции мочевыводящих путей, бессимптомная бактериурия, инфекционные осложнения, антибактериальная терапия, «стерильная» лейкоцитурия, уретральный болевой синдром у женщин.

**Vasechko E.S., Pavlov M.Yu.**

*Main Military Clinical Hospital named after academician  
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia*

**Abstract.** Understanding asymptomatic bacteriuria can help clinicians in selecting rational antimicrobial therapy and improve disease outcomes.

**Keywords:** bacteriuria, urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, infectious complications, antimicrobial therapy, «sterile» leukocyturia, urethral pain syndrome in women.



Концепция асимптомной бактериурии может помочь врачу в вопросах рациональной антимикробной терапии (АМТ) инфекций мочевой системы и улучшить результаты лечения. Выявление бактерий, лейкоцитов и эритроцитов в моче является диагностическим признаком инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). Для разграничения микроорганизмов «путевой» контаминации при заборе материала от живущих и размножающихся бактерий в моче и мочевыводящих путях (МВП) было введено понятие «значимой» бактериурии (ЗБ) [1]. Интерпретация ЗБ, бессимптомной бактериурии (ББ), «стерильной» лейкоцитурии (СЛ) в совокупности с клинической информацией помогает принять оптимальное решение. «Значимая» бактериурия характеризуется присутствием и размножением одного и более видов бактерий в моче и МВП в титре, зависящем от «маскирующих» факторов (табл. 1), биологических особенностей болезни, микроорганизмов и превышающего порог путевой контаминации. Термин предполагает истинное присутствие и размножение в моче бактерий, находящихся в мочевом пузыре и (или) поступающих в мочевой пузырь из инфицированных тканей, а также численно выражается микробным числом мочи (МЧМ), то есть количеством бактериальных клеток на 1 мл мочи, и измеряется в КОЕ/мл.

Способ получения мочи для исследования влияет на вероятность и степень выраженности путевой контаминации материала, что находит свое отражение в значениях МЧМ:

- надлобковая пункция и единовременная катетеризация мочевых путей —  $>10^5$  КОЕ/мл;
- первые сутки при наличии перманентного мочевого катетера —  $>10^3$  КОЕ/мл, начиная со вторых суток —  $>10^5$  КОЕ/мл.

Для «медленно растущих» микроорганизмов (коагулазоотрицательные стафилококки, микобактерии туберкулеза, грибы *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *C. Posadasii*, *Haemophilus influenzae*) любое МЧМ значимо. У пациентов с ИМВП бактерии определяются в количестве, превышающем  $10^5$  КОЕ/мл. Микробное число мочи в интервале  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл может быть обнаружено при скрининге здоровых людей. С другой стороны, «стандартный» титр ( $>10^5$  КОЕ/мл) необходимо снизить при наличии факторов, «маскирующих» бактериурию. В таблице 1 представлены факторы, «маскирующие» титр ЗБ.

Наличие любого из перечисленных факторов уменьшает диагностический порог МЧМ. При неосложненных инфекциях как правило высевается один вид микроорганизмов. У больных с длительной катетеризацией порой можно высеять 4 и более различных видов микроорганизмов. Микробное число отдельных

**Таблица 1. Факторы, «маскирующие» микробное число**

Факторы
Высокий диурез с частым мочеиспусканием
Первые сутки после установки постоянного катетера
Ранние стадии «уретрального синдрома» у женщин
Медленно растущие микроорганизмы
Получение мочи на фоне терапии
Туберкулез
Системные микозы
Получение материала посева путем надлобковой пункции

**Концепция асимптомной бактериурии может помочь врачу в вопросах рациональной антимикробной терапии инфекций мочевой системы и улучшить результаты лечения. Выявление бактерий, лейкоцитов и эритроцитов в моче является диагностическим признаком инфекции мочевыводящих путей. Для разграничения микроорганизмов «путевой» контаминации при заборе материала от живущих и размножающихся бактерий в моче и мочевыводящих путях было введено понятие «значимой» бактериурии**

сосуществующих видов часто  $<10^5$  КОЕ/мл, что, вероятно, объясняется конкурентной борьбой в колонии, динамическим равновесием противомикробной защиты и факторами вирулентности [1]. В таблице 2 приведены диагностические пороги микробного числа для отдельных категорий пациентов.

Уретральный болевой синдром у женщин определяется как наличие периодической дизурии (странгурия с локализацией в уретре, обычно при мочеиспускании, дневная, ночная поллакиурия) при отсутствии ИМВП или другой патологии [2]. Синдром чаще всего встречается у женщин, реже у мужчин и детей [3]. Уретральный болевой синдром существенно снижает качество жизни пациентов, сопровождается повышенной раздражительностью, беспокойством, дисфорией и депрессией [4].

Уретральный болевой синдром — заболевание неоднозначной этиологии. Диагностика в большей степени основана на симптомах, а исследования направлены на исключение других состояний, влияющих на нижние МВП. Отсутствие общепринятой схемы строго доказанного лечения приводит к применению множества различных методов, которые зависят от привычной методики и убеждений врача [5]. Несмотря на то, что критерием УБС является отсутствие доказанной инфекции, примерно в 2/3 случаев лечение начи-

нается с местной или системной антибактериальной терапии (АБТ) [6]. К настоящему времени сменилась парадигма понимания роли АБТ при УБС, начиная с оценки влияния такой терапии и до вопроса целесообразности ее применения.

Так, Bergman A. (1989) отметил, что при терапии тетрациклином показатель излечения не выше, чем при применении плацебо [7]. Burkhard F.C. (2004) и его коллеги предполагают, что лечение доксициклином оправданно, поскольку 70% исследуемой популяции действительно получили пользу от лечения [8]. Kaur H. (2007) с коллегами утверждают, что антибиотиками (азитромицин или доксициклин) — это первая линия терапии, затем — низкие дозы для профилактики рецидива (нитрофурантоин 50 мг в день, офлоксацин 200 мг в день) и предотвращения рецидивирующих ИМВП [9]. Современные исследования, например, Swamy S. (2018), Sinha S. (2019), подтверждают эффективность длительной АБТ УБС [10, 11].

Рецидивирующая неосложненная инфекция нижних мочевых путей (рИМП) у женщин характеризуется возникновением двух или более симптоматических эпизодов ИМВП в течение 6 месяцев или трех в течение года [12]. Рецидивирующая неосложненная инфекция нижних мочевых путей значительно снижает качество жизни (более 50% имеют 6 эпизодов

**Таблица 2. Диагностические пороги микробного числа**

Категории пациентов	Микробное число, КОЕ/мл	Дополнительные требования
Амбулаторные пациенты	$>10^5$	
Женщины без симптомов	$>10^5$	3 посева — микроорганизмы одного вида или 1 посев + нитриновый тест
Мужчины без симптомов	$\geq 10^4$	2 посева — микроорганизмы одного вида или 1 посев + нитриновый тест
Пациенты с клиническими проявлениями		
женщины с уретральным болевым синдромом (УБС)	$\geq 10^5$ (в наст. время)	Микробное число утратило значение* как фактор в ЗБ
острые неосложненные инфекции	$\geq 10^4$	1 посев + лейкоцитурия ( $\geq 20$ )
рецидивирующие неосложненные ИМВП у женщин	$\geq 10^2 - 10^5$	
хронические осложненные инфекции*	$\geq 10^5$	Не требуются

\*Критерий ( $>10^5$  КОЕ/мл) широко применялся при проведении скрининговых и эпидемиологических исследований. При наличии факторов, «маскирующих» бактериурию, порог МЧМ снижается до  $>10^2 - 10^4$  КОЕ/мл.

**Таблица 3. Категории пациентов, которым показана антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии**

Категории	Комментарии
Беременные женщины	Продолжительность терапии — 4–7 дней
Эндоурологические вмешательства	Короткий таргетный (не эмпирический) курс — 1–2 дозы; первая возможна за 30–60 минут до процедуры

ИМВП в год, 15% — около 12 эпизодов в год) [13]. Члены семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе и *E. coli*, признанные этиологическими факторами рИМП [14], которые являются симбионтами практически всех биотопов макроорганизма [15], при определенных условиях инициируют инфекционно-воспалительный процесс.

Рецидив ИМВП связан в более чем в 2/3 случаев с ранее обнаруженным штаммом *E. coli*. Активация детерминированных генотипом факторов вирулентности приводит к регулярным рецидивам и симбиотическому существованию колонии бактерий в МВП в безрецидивном периоде [16].

Лейкоцитурия сопровождала около четверти случаев бактериурии в титре  $<10^2$  КОЕ/мл, в остальных случаях рИМП наблюдалась ББ, что было достаточно для возникновения очередного рецидива ИМВП [17]. Значимая бактериурия достигает диагностического уровня с  $10^2$  КОЕ/мл, а в сочетании с мониторингом среднего числа лейкоцитов (более чем в 1,5 раза от исходного уровня) может рассматриваться как диагностический маркер для выявления перехода к активной фазе воспаления и рецидиву ИМВП [18].

Диагностическая значимость МЧМ у пациентов с манифестирующей ИМВП второстепенна, диагностическая гипотеза подтверждается клинической картиной, данными лабораторного и инструментального

обследований. Посевы необходимы для уточнения этиологии процесса и определения возможности коррекции терапии при необходимости.

Бессимптомная бактериурия — «значимая» бактериурия, вне зависимости от уровня лейкоцитурии характеризуется отсутствием клинических проявлений, связанных с ИМВП. Заболеваемость ББ достигает 15% и выше у женщин и мужчин в возрасте от 65 до 80 лет и 40–50% — после 80 лет. У большинства пациентов с ББ никогда не разовьется симптоматическая ИМВП и не будет никаких побочных эффектов. Для некоторых категорий пациентов ББ инициирует высокую вероятность системной инфекции и инфекционных осложнений (ИО), влияя на течение и исход заболевания. ББ не может рассматриваться как инфекция до тех пор, пока отсутствуют признаки воспаления органов мочевой системы.

Распространенность бактериурии с возрастом нарастает. У женщин старше 60 лет частота ББ составляет 10%, нарастая по мере увеличения возраста до 20–30%. У мужчин старше 70 лет распространенность ББ составляет 5–10%. Для установки диагноза ББ у пожилых мужчин достаточно однократного выявления бактериурии в количестве  $>10^5$  КОЕ/мл. У женщин требуется двукратное выделение одного вида микроорганизма в количестве  $>10^5$  КОЕ/мл. Особую опасность представляет ББ *P. mirabilis*. При отсутствии лечения в таких случаях часто развиваются струвитные камни. Нельзя оставлять без лечения ББ *P. mirabilis* у диабетиков, беременных и ослабленных больных, поскольку риск развития осложненной инфекции у них значительно выше [1]. Нормальная моча в обычных условиях стерильна. В таблице 3 представлены категории пациентов, которым показана АБТ ББ (на основе клинических рекомендаций Американского общества инфекционных болезней по лечению ББ, 2019 г.) [19].

Отсутствие лечения ББ у беременных может привести к преждевременным родам, возникновению пиелонефрита, недостаточному весу ребенка. Скрининг бактериурии у беременных выполняется на ранних сроках, при первом посещении женской консультации. Оптимальная продолжительность курса АБТ варьируется в диапазоне 4–7 дней (в зависимости от антибактериального препарата). Следует использовать кратчайший эффективный курс.

Эндоурологические вмешательства с возможным травмированием слизистой оболочки МВП в условиях разной степени контаминации раны (чистые, условно-чистые, грязные) отличаются по частоте системных ИО. Короткий переоперационный курс (согласно посеву мочи), направленный на уменьшение степени контаминации МВП при ББ, снижает частоту системных инфекционных осложнений.

**Бессимптомная бактериурия — «значимая» бактериурия, вне зависимости от уровня лейкоцитурии характеризуется отсутствием клинических проявлений, связанных с инфекцией мочевыводящих путей. Заболеваемость бессимптомной бактериурией достигает 15% и выше у женщин и мужчин в возрасте от 65 до 80 лет и 40–50% — после 80 лет**



**Таблица 4. Категории пациентов, которым не рекомендована антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии**

Категории	
Младенцы и дети	Пожилым пациентам с делирием АБТ ББ проводится после диагностического поиска других причин нейрокогнитивного расстройства
Здоровые взрослые	
Небеременные женщины в пре- и постменопаузе	
Пациенты с сахарным диабетом	
Пациенты с постоянными мочевыми катетерами и травмами спинного мозга	
Реципиенты почки спустя 1–3 месяца после трансплантации (сроки варьируются в разных источниках)	

**Таблица 5. Причины «стерильной» лейкоцитурии**

№ п/п	Комментарии
1.	Контаминация во время сбора мочи
	вагинальным содержимым
	препуциальным содержимым
2.	Неинфекционные заболевания:
	тубулоинтерстициальный нефрит (анальгетическая нефропатия, лактамные антибиотики)
	камни и инородные тела
	применение циклофосфида
	мочеполовая травма
	опухоли мочевого пузыря или почки
	гломерулонефрит
	отторжение почечного трансплантата
2.	Инфекционные заболевания
	хламидиозный или гонококковый уретрит
	туберкулез и грибковые инфекции
	системные грибковые поражения
	вирусный цистит (герпес, аденовирусы, varicella-zoster)
	лептоспироз, Naemophylus influenza
	бильгарциоз
	инфекции сопредельных областей
	аппендицит
	дивертикулит
	простатит

Антибактериальная терапия у ряда пациентов с ББ не улучшает исходы, затягивает период госпитализации, увеличивая расходы на лечение, антимикробную резистентность, частоту инфицирования *Cl. difficile*.

В таблице 4 представлены категории пациентов с ББ, для которых целесообразно воздержаться от АБТ (на основе клинических рекомендаций Американского общества инфекционных болезней по лечению ББ, 2019 г.) [19].

Инфекции МВП — одна из наиболее частых причин назначения противомикробных препаратов. Лечение ББ без убедительных оснований не приносит пользы большинству пациентов и может быть вредным [20].

«Стерильная» лейкоцитурия без бактериурии не является доминирующим признаком в диагностике ИМВП, требует дифференцированной оценки и не должна приписываться инфекции без достаточных оснований. Причинами СЛ могут быть инфекционные, неинфекционные болезни, инфекции сопредельных областей. СЛ некоторое время может сохраняться после ИМВП. В таблице 5 представлены состояния, сопровождающиеся «стерильной» лейкоцитурией.

**Заключение.** Профилактика инфекций мочеполовой системы сложная комплексная проблема. С 2008 года в многочисленных исследованиях описывается лечение ББ у пациентов, которым Американское общество инфекционных болезней не рекомендовало лечение (рекомендация степени D) [21]. Современные рекомендации, по-нашему мнению, не в полной мере отражают возможные варианты клинических сценариев бессимптомной бактериурии, что требует дальнейших исследований в этой области.

#### Литература / References

1. Бабкин П.А. Изменения мочи при воспалении — бактериурия, пиурия, гематурия (Методические указания. Лекция для

- студентов). — СПб., 2000. [Babkin PA. Changes in urine during inflammation — bacteriuria, pyuria, hematuria (Lecture for students). Saint-Petersburg; 2000. (In Russ)].
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21(2):167–78. doi: 10.1002/nau.10052.
  - Phillip H, Okewole I, Chilaka V. Enigma of urethral pain syndrome: why are there so many ascribed etiologies and therapeutic approaches? *Int J Urol.* 2014 Jun; 21(6):544–8. doi: 10.1111/iju.12396.
  - Baldoni F, Baldaro B, Ercolani M, et al. Urethral syndrome: a study in psychosomatic urology. *Psychother Psychosom.* 1989; 52(1–3):114–8. doi: 10.1159/000288310.
  - Yoon SM, Jung JK, Lee SB, Lee T. Treatment of female urethral syndrome refractory to antibiotics. *Yonsei Med J.* 2002 Oct; 43(5):644–51. doi: 10.3349/ymj.2002.43.5.644.
  - Gallagher DJA, Montgomerie JZ, North JDK. Acute Infections of the Urinary Tract and the Urethral Syndrome in General Practice. *Br Med J.* 1965; 1:622. doi:10.1136/bmj.1.5435.622.
  - Ivarsson LB, Lindström BE, Olovsson M, Lindström AK. Treatment of Urethral Pain Syndrome (UPS) in Sweden. *PLoS One.* 2019 Nov 22; 14(11):e0225404. doi: 10.1371/journal.pone.0225404.
  - Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW, Studer UE. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol.* 2004 Jul; 172(1):232–5. doi: 10.1097/01.ju.0000128698.93305.2e.
  - Kaur H, Arunkalaivanan AS. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv.* 2007 May; 62(5):348–51; quiz 353–4. doi: 10.1097/01.ogx.0000261645.12099.2a.
  - Swamy S, Kupelian AS, Khasriya R, et al. Cross-over data supporting long-term antibiotic treatment in patients with painful lower urinary tract symptoms, pyuria and negative urinalysis. *Int Urogynecol J.* 2019 Mar; 30(3):409–414. doi: 10.1007/s00192-018-3846-5.
  - Sinha S. Commentary on “Cross-over data supporting long-term antibiotic treatment in patients with painful lower urinary tract symptoms, pyuria, and negative urinalysis”. *Int Urogynecol J.* 2019 Mar; 30(3):415. doi: 10.1007/s00192-019-03875-3.
  - Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int.* 2018; 100(3):271–278. doi: 10.1159/000487645.
  - Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018 Feb; 18(1):107–117. doi: 10.1080/14737167.2017.1359543.
  - Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May; 13(5):269–84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
  - Leimbach A, Hacker J, Dobrindt U. E. coli as an all-rounder: the thin line between commensalism and pathogenicity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013; 358:3–32. doi: 10.1007/82\_2012\_303.
  - Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull.* 2011 Apr; 58(4):B4187. PMID: 21466767.
  - Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003 Jan; 61(1):37–49. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4.
  - Cai T, Lanzafame P, Caciagli P, et al. Role of increasing leukocyturia for detecting the transition from asymptomatic bacteriuria to symptomatic infection in women with recurrent urinary tract infections: A new tool for improving antibiotic stewardship. *Int J Urol.* 2018 Sep; 25(9):800–806. doi: 10.1111/iju.13723.
  - Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019 May 2; 68(10):e83–e110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.
  - Colgan R, Jaffe GA, Nicolle LE. Asymptomatic Bacteriuria. *Am Fam Physician.* 2020 Jul 15; 102(2):99–104. PMID: 32667160.
  - Eisenberg JM, Schwartz JS, McCaslin FC, Kaufman R, Glick H, Kroch E. Substituting diagnostic services. New tests only partly replace older ones. *JAMA.* 1989;262(9):1196–1200.

---

#### Сведения об авторах / Information about the authors:

---

**Васечко Евгений Сергеевич** — старший врач-уролог отделения неотложной урологии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Evgeniy S. Vasechko** — MD, senior urologist of the Emergency Urology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, urology@vk.com**, ORCID ID: 0000-0001-7349-3844; Researcher ID: AAX-8840-2021.

**Павлов Михаил Юрьевич** — начальник отделения неотложной урологии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Michael Yu. Pavlov** — Head of the Emergency Urology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

---

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
Рукопись поступила 23.03.2021

**Требования к рукописям,  
представляемым в  
«Медицинский вестник  
Главного военного  
клинического госпиталя  
им. Н.Н. Бурденко»**

**mos  
pital**

## Общие правила

**В «Медицинском вестнике ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» публикуются статьи, посвященные проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории.**

1. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, клинические исследования, краткое сообщение.
2. Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным в иных изданиях. При выявлении нарушения (дублирующая публикация, плагиат и самоплагиат и т. п.) редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве. Автор также не имеет права предлагать рукопись в другие издания до решения редакции о публикации. Проверить статью на оригинальность можно с помощью сервисов <https://www.antiplagiat.ru> и <https://www.plagiarism.org> для русско- и англоязычных текстов соответственно.
3. Все статьи оцениваются независимым(-и) рецензентом(-ами), после чего редакционная коллегия принимает решение о публикации или отклонении представленной рукописи.
4. Оформление рукописей должно отвечать Единым требованиям к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE) и ВАК и правилам представления журналов в РИНЦ. В материалах статьи не должны использоваться фамилии, инициалы пациентов, номера историй болезни и прочие данные, позволяющие идентифицировать участников исследования.
5. Оригинальное научное исследование обязательно должно содержать полноценные разделы: Актуальность, Цель, Материал и методы, Результаты, Выводы, Литература.
6. Клиническое исследование обязательно должно содержать разделы: Введение, Цель, Клинический случай (включая диагностический поиск с подробным представлением результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, лечение и последующее ведение), Выводы, где подчеркиваются основные моменты и/или возможности для клинической практики.
7. Редакция оставляет за собой право литературного редактирования статей, не оказывающего влияния на содержание, а также на переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.
8. К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора.

9. Конфликт интересов. Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся конфликтах интересов: поддержка исследования коммерческими компаниями (указать роль спонсора в выполнении исследования и в принятии решения о публикации результатов); нефинансовые связи, имеющие отношение к подаваемой к печати статье. Об отсутствии конфликта интересов также следует сообщить после текста статьи: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».
10. При предоставлении рукописи в редакцию журнала автор(ы) передает(ют) исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т. д.

## Оформление

**Статья направляется в редакцию в пакете следующих документов (распечатанный экземпляр и его электронный вариант):**

- заявление о подаче статьи к публикации, подписанное всеми авторами и завизированное руководителем учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа;
- статья в формате \*.doc, \*.docx;
- иллюстрации;
- литература (примечательный список).

## Текст статьи

Текст статьи должен быть напечатан на одной стороне листа формата А4 без переносов. Шрифт Times New Roman, кегль 14, цвет шрифта черный, межстрочный интервал 1,5, отступ (красная строка) — 1,5 см.

Интервалы между абзацами отсутствуют. Для подписей к рисункам и текста таблиц шрифт Times New Roman, кегль 12. Кавычки типографские («»), тире длинное (—). Все страницы за исключением первой должны быть пронумерованы.

**На первой странице указываются:**

- универсальный десятичный код (УДК);
- тип статьи (оригинальная статья, обзор, клинические наблюдения, краткое сообщение);
- название статьи на русском и английском языках;
- инициалы и фамилии всех авторов с указанием наименования организации(-й), где выполнена работа (на русском и английская транслитерация);
- ученая степень;
- ученое звание;
- должность;
- телефон и электронный адрес автора, уполномоченного для связи с редакцией.

**Пример:**

**Иванов Иван Иванович** — д. м. н., профессор, заведующий отделением... ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / Ivan I. Ivanov — MD, DSc, Professor, Head of the... Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

**Евгенова Евгения Евгеньевна** — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / Evgenia E. Evgenova — MD, PhD, anesthesiologist-resuscitator of the highest category, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, +792380648732; eeevgenova@yandex.ru, ORCID ID: 0000-000-1234-5678, eLibrary SPIN: 1234-5678, Researcher ID: V-1770-2017;

- резюме (объемом 200–250 слов) с изложением основных результатов, новых и важных аспектов исследований и наблюдений (аббревиатуры не допускаются);
- перевод резюме на английский;
- 8–10 ключевых слов на русском языке (аббревиатуры не допускаются);
- перевод ключевых слов на английский.

**Обращаем ваше внимание на то, что именно перевод резюме является основным источником информации для индексации работы в международных поисковых системах. Как правило он служит единственным источником информации о содержании статьи для зарубежных ученых и специалистов.**

Рекомендуем особенно тщательно описывать материал и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну.

## Структура статьи

**Оригинальная и обзорная статьи обязательно должны содержать разделы:**

- Введение.
- Цели и задачи.
- Материал и методы.
- Результаты и обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Литература.

**Клинические наблюдения** оформляются согласно рекомендациям CARE (<http://care-statement.org>).

## Объем статьи

- Общий объем оригинальной статьи и обзоров, включая библиографический список, таблицы и подписи к рисункам, не должен превышать 15 страниц формата А4.
- Клинические исследования — 7 страниц.
- Краткое сообщение — 5 страниц.

## Иллюстрации

**Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки взяты из опубликованных статей, необходимо указать оригинальный источник.**

Рисунки, схемы, микрофотографии и фотографии в электронном виде должны быть представлены в форматах \*.jpeg, \*.gif или \*.png (с разрешением не менее 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белом, сером, цветном. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба или сопровождаться подписями с указанием увеличения. Символы, стрелки или буквы на микрофотографиях должны быть контрастными по сравнению с фоном. Фотографии людей (если люди на них узнаваемы) должны сопровождаться письменным разрешением на их публикацию.

Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Все иллюстрации обозначаются как «Рис. ...» и нумеруются последовательно в соответствии с порядком их первого упоминания в тексте. За первым упоминанием в тексте отдельной строкой следуют подрисовочные подписи.

## Таблицы

**Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения.**

Шрифт для текста таблиц Times New Roman, кегль 12. Фототаблицы не принимаются. Нумерация таблиц последовательная, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название, как и каждый ее столбец (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Рекомендуется указывать, какие статистические меры использовались для отражения вариабельности данных, например, стандартное отклонение или ошибка средней.



## Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся в системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов и терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом упоминании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках.

## Литература

**Список литературы должен содержать не более 30 источников в оригинальных статьях; в обзорных — не более 50; в других материалах — не более 15.**

Библиографические ссылки на первоисточники в тексте даются цифрами в квадратных скобках в порядке их упоминания, библиографический список приводится в конце статьи. Документы (приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, положения, постановления, нормативы, Федеральные законы, Санитарно-эпидемиологические правила) указываются сносками в тексте.

Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, нумеруются в соответствии с первым упоминанием в тексте.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы. Недопустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (свыше 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

В библиографическом описании приводятся не более четырех фамилий авторов. Если авторов 5 и более, то упоминаются только первые три, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». Если упоминаются и редакторы, то после их фамилии и инициалов ставится запятая, а затем пишется «ред.» или «ed» (в зарубежных источниках).

Недопустимо сокращать название статьи и название отечественного журнала. Название англоязычного журнала следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Библиографические описания ссылок на иностранные источники следует составлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной (по ГОСТ Р 7.0.5-2008) и сразу следующей ней в квадратных скобках [...] латиноязычной (AMA style).

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier — doi), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения doi нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт помимо doi автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 года и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 года) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный doi.

### Пример:

Zhang M, Holman CD, Price SD. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

Для удобства транслитерации авторского списка (и названия журнала, если это необходимо) возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru> (выбирайте вариант транслитерации BGN).

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и др.), название должно быть указано в оригинальном виде:

### Пример:

Ellingsen AE, Wilhelmssen I. Sykdomsangst blant medisinstudentene. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002; 122(8):785–787 (In Norwegian).

Если статья написана на кириллице (в том числе, на русском), иероглифами и т. д. и при этом есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи, отыскав статью на eLibrary.ru.

### Пример:

Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011; (1):23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2011(1):23–31 (In Russ)].

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно

оформленной ссылки в оригинальном написании. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>):

**Пример:**

Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011; (1):23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planirovanie beremennosti u zhenshchin s sakharnym diabetom. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2011; (1):23–31 (In Russ)].

## Примеры оформления ссылок

**Статьи в журналах**

**Русскоязычная / англоязычная статья**

Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 58(4):91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010; 62(4):91–103 (In Russ)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(4):284–287.

**Книги и монографии**

**У книги один или несколько авторов**

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii S.R. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008 (In Russ)].

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

**У книги один или несколько редакторов**

Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by Akovbyan VA, Prokhorenkov VI, Sokolovskiy EV. Moscow: Media Sfera; 2007 (In Russ)].

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, van Dorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

**Глава в книге**

Эткинд А.А. Остатки чужих тел. В кн.: *Природа зла. Сырье и государство*. — М.: Новое литературное обозрение, 2020. С. 72–108.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002, p. 93–113.

**Материалы конференций**

Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi»; 2014 Nov 13–14; Saratov. (In Russ)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

**Тезисы в материалах конференций**

Рогожина К.К. Социально-психологические характеристики российских собственников. В кн.: *Экономическая психология: материалы V науч.-практ. конф.* Иркутск, 2005. — Иркутск: БГУЭП, 2005. С. 127–132.

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182–91.

**Научный или технический отчет (обязательно указание организации, проводящей исследование)**

Загородний Н.В., Погожева Е.Ю. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Исследование Энтропия. — М., 2019.

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). *Health monitoring on vibration signatures. Final report*. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. *Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus*. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National

Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Sponsored by the Department of Energy.

#### Диссертации

Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006 (In Russ)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

#### Патенты

Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. [Patent RUS №2193864/ 10.12.02. Byul. №34. Gazazyan MG, Ponomareva NA, Ivanova OY. Sposob rannei diagnostiki vtorichnoi platsentarnoi nedostatochnosti (In Russ)]. Доступно по: [http://www.ntpo.com/patents\\_medicine/medicine\\_1/medicine\\_432.shtml](http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtml). Ссылка активна на 12.12.2014.

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

#### Другие публикуемые материалы

##### Мультимедиа-материалы

Протокол исследования больных с нарушениями сна (архив). [Protokol issledovaniya bol'nykh s narusheniyami sna (archiv) (In Russ)]. Доступно по: <http://sleepmed.ru/protissl.zip>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

#### Законодательные документы

Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii» (In Russ)]. Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323->

[fz-ot-21-noyabrya-2011-g](#). Ссылка активна на 12.12.2014.

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

#### Электронные материалы

##### Публикации в электронных версиях журналов

Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 111(9):10–18. [Poluektov MG. Primary and secondary insomnia and disorders of breathing during sleep. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2011; 111(9):10–18 (In Russ)]. Доступно по: <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

##### ЛЮБЫЕ источники с цифровым идентификационным номером (Digital Object Identifier - DOI)

Zhang M, Holman CD, Price SD, et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009; 338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

##### Монографии, опубликованные в интернете

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

##### Отдельные интернет-страницы

[ronc.ru/council](http://ronc.ru/council) [интернет]. Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина РАМН [доступ от 21.03.2012]. Доступ по ссылке <http://www.ronc.ru/council>



ISSN: 2782-1730 (PRINT) / ISSN: 2713-0711 (ONLINE) / DOI:10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)  
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК ГВКГ им. Н.Н. БУРДЕНКО. Научно-практическое издание. Тираж 1000 экз. Формат: 60–90 1/8. Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 10 июля 2020 г. ПИ № ФС77-78674. Периодичность: 4 раза в год. Подписано в печать 27.12.2021.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

Редакция: 105094, Москва, Госпитальная площадь, 3. Тел.: +7 499 263 5555, доб. 4509, 4512, 4513; e-mail: gvkg.300@mail.ru

Статьи журнала входят в независимую базу данных полного перечня научных работ — «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ). Политика открытого доступа. Электронные версии выпущенных номеров журнала доступны на сайте: hospitalburdenko.com. Целевая аудитория: врачи различных клинических дисциплин, организаторы здравоохранения, врачи смежных специальностей, ординаторы, аспиранты.

Полное и частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», допускается только с письменного разрешения редакции. Ответственность за достоверность сведений, приведенных в опубликованных материалах, несут авторы статей. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов статей.

Производство журнала «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»: Издательский дом «Лидер Мнений». 125183, Москва, ул. Лихоборские Бугры, д. 6, оф. 30. Тел.: +7 926 317 4445; e-mail: opinionleaderph@gmail.com

Директор издательства: Анна Гурчиани. Выпускающий редактор: Светлана Еписеева. Дизайн-макет, верстка: Елена Маппырова. Фотограф: Наталия Времычкина. Переводчик: Юлия Беспалова.

MEDICAL BULLETIN OF THE MAIN MILITARY CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER N.N. BURDENKO. Scientific and practical edition.

Circulation 1000 copies. Format: 60–90 1/8. Certificate of registration of mass media PI number FS77-78674 on July 10, 2020. The Bulletin is published quarterly. Signed for printing 27.12.2021.

Founder: The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko.

Editorial board: The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. Hospital sq. 3105229, Moscow, Russia. Phone: +7 499 263 5555, +4509, +4512, +4513; e-mail: gvkg.300@mail.ru

The journal's articles are included in the independent database of the complete list of scientific papers — the Russian Science Citation Index (RSCI). Free access policy.

Electronic versions of the published issues of the journal are available online: hospitalburdenko.com. Target audience: doctors of various clinical disciplines, health care organizers, doctors of related specialties, residents, postgraduates.

The whole or partial reproduction of the material published in the Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko is permitted only with the written authorization of the publisher. The credibility and accuracy of published material are sole responsibility of their authors. The opinions expressed in the articles may or may not coincide with those of the editors.

Journal production "Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko": Publishing house "Opinion Leader". 125183, Moscow, Likhoborskie Bugry st., 6, # 30. Tel.: +7 926 317 4445; e-mail: opinionleaderph@gmail.com

Director of the publishing house: Anna Gurchiani. Issuing editor: Svetlana Episeeva. Design & layout: Elena Mappyrova. Photographer: Natalia Vremyachkina. Translator: Julia Bespalova.