

*На правах рукописи*

МУШКИН

МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ НЕОТЛОЖНЫХ  
ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ  
ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ И ИНФЕКЦИОННЫХ  
ПОРАЖЕНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА

3.1.8. – травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук профессор **Дулаев Александр Кайсинович**

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук **Валиев Аслан Камрадинович**

**Официальные оппоненты:**

**Вишневский Аркадий Анатольевич** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник.

**Басанкин Игорь Вадимович** – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, нейрохирургическое отделение №3, заведующий.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «17» мая 2022 г. на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.008.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8).

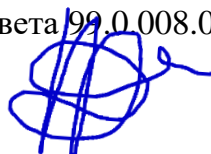
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России и на сайте <http://dissovet.niito.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

Объединенного диссертационного совета 99.0.008.02:

кандидат медицинских наук



Денисов Алексей Олегович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Современное лечение опухолевых и инфекционных поражений позвоночника осуществляется в рамках специализированной помощи в отделениях онкологического, хирургического и травматолого-ортопедического профилей. Однако часть таких пациентов при остром ухудшении общего статуса получает хирургическое лечение в рамках неотложной помощи, к которой относят состояния, не связанные с угрозой жизни пациента, но отсутствие лечения которых может вести к ухудшению состояния или качества жизни (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ред. от 07.03.2018). В таких условиях время для принятия тактических решений всегда ограничено. При этом время, необходимое для этиологической верификации процесса, может сопровождаться ухудшением состояния пациента, что формально позволяет расценивать медицинскую помощь как несвоевременную или имеющую существенный дефект, что влечет оценку ее качества как ненадлежащую (Сергеев Ю.Д. с соавт., 2012).

При патологических переломах и деструкции позвонков риск неотложных состояний – прогрессирования неврологической симптоматики, болевого синдрома, возникновения гипостатических осложнений – существенно возрастает в случае компрессии спинномозговых структур и нестабильности позвоночника (Гуща А.О. с соавт., 2015; Коновалов Н.А. с соавт., 2016; Panjabi M.M. et al., 1992; Skeers P. et al., 2018; Depreitere V. et al., 2020). Эффективные методы лечения деструктивных поражений позвоночника этиологически обоснованы, однако разработаны для плановой помощи: при опухолях, не сопровождающихся быстрым прогрессированием неврологических расстройств, при известной химио- и радиочувствительности именно им отдается приоритет перед обширной хирургической манипуляцией (Laufer et al., 2013; Moussazadeh N. et al., 2014). Однако доля больных с метастатическими поражениями позвоночника, не имеющими при госпитализации онкологического анамнеза, при равных региональных условиях в стационарах неотложной помощи составляет 47,8% (Дулаев А.К. с соавт., 2017), в то время как в плановых – 5,5% (Заборовский Н.С. с соавт., 2019).

При острой компрессионно-ишемической миелопатии на фоне возможного инфекционного спондилита наличие верификации процесса еще менее реально: время необходимо, как минимум, на забор гемокультуры или пунктата из зоны деструкции для бактериологического исследования (Carol E. et al., 2013). Однако начатая до этого эмпирическая антибактериальная терапия почти вдвое снижает вероятность верификации возбудителя, не исключая риска усугубления неврологических расстройств (Гэлли Р.Л. с соавт., 2003).

Фактически неотложное лечение в стационарах скорой помощи строится на синдромных принципах (Дулаев А.К. с соавт., 2017), при этом тактико-лечебные алгоритмы не всегда учитывают особенности заболеваний. Этим можно объяснить то,

что рекомендации по лечению неврологических осложнений опухолевых и инфекционных поражений позвонков обычно ограничиваются формулировкой о необходимости оказания помощи в максимально короткий период. Однако результаты экстренной по отношению к моменту госпитализации декомпрессии спинного мозга трактуются и как эффективные (Fan Y. et al., 2016), и как не имеющие принципиальных преимуществ перед плановыми (Quraishi N.A. et al., 2013; Pipola V. et al., 2018). При этом связь исходов лечения с длительностью догоспитального периода заболевания не сопоставляется, т.е. исходно рассматривается идеальная ситуация, предполагающая госпитализацию пациента в специализированный стационар при первых признаках вертебрального синдрома, в т.ч. миелопатии. В реальной жизни пациенты редко госпитализируются в такие сроки, что обусловлено как их низкой информированностью, так и недостаточной настороженностью врачей в отношении спинальной патологии. Логично предположить, что, с одной стороны, длительность догоспитальной паузы (англ. – diagnostic delay, диагностическая задержка) может влиять на исходы лечения неотложных состояний, с другой, – эти исходы могут меняться на разных сроках постгоспитального наблюдения.

Лишь в последнее десятилетие для онкологических и инфекционных процессов стали широко использовать шкалы оценки нестабильности позвоночника, влияющие на решение о его инструментальной стабилизации (Fisher C.G. et al., 2010; Fourny D.R. et al., 2011; Homagk L., et al., 2016; Herren C. et al., 2017; Pola E. et al., 2017). При этом этиологически специфичные шкалы, базирующиеся преимущественно на общих лучевых параметрах, не используют до верификации диагноза, что ограничивает их применение в условиях неотложной помощи. Оценка информативности таких шкал при исходно неизвестном диагнозе представляет, на наш взгляд, научный и практический интерес.

### **Степень разработанности темы исследования**

Среди специалистов-вертебрологов на сегодняшний день отсутствует единое мнение об эффективности неотложных декомпрессивно-стабилизирующих операций у пациентов с деструктивными поражениями позвонков. Публикации, как правило, базируются на единичных случаях или небольших клинических сериях (IV класс доказательности), в то время как динамика исходов на разных сроках послеоперационного наблюдения вообще не анализируется за исключением оценки выживаемости пациентов и рецидивов заболевания. Лишь в 2021 году появились первые публикации, посвященные детальному анализу хронометрических интервалов у пациентов с метастатической компрессией спинного мозга (Van Tol F.R. et al., 2021), их влиянию на исходы лечения (Shah S. et al., 2021) и применению тактических онкологических оценочных шкал при непрофильной вертебральной патологии (Pithwa Y.K. et al., 2021). Работ, посвященных корреляции шкал нестабильности позвоночника опухолевого и инфекционного генеза, нам найти не удалось.

**Цель исследования** – уточнение общих критериев нестабильности и повышение объективности прогноза исходов неотложных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств при опухолевых и инфекционных поражениях грудных и поясничных позвонков.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клиническую структуру входящего потока пациентов, поступающих в отделения неотложной травматологии и нейрохирургии с синдромами нестабильности позвоночника и компрессии спинного мозга на фоне поражений позвонков опухолевого и инфекционного генеза, которым выполняются декомпрессивно-стабилизирующие операции.

2. Сравнить информативность современных систем оценки нестабильности позвоночника при опухолевых и инфекционных поражениях, в т.ч. возможность их перекрестного использования в ситуациях с неизвестной этиологией процесса.

3. Оценить влияние длительности дооперационных хронометрических интервалов на исходы неотложных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с синдромами нестабильности позвоночника и компрессии спинного мозга опухолевого и инфекционного генеза.

4. Выявить общие и этиологически зависимые анамнестические и клинко-лабораторные факторы, влияющие на исходы лечения пациентов, перенесших неотложные декомпрессивно-стабилизирующие операции при опухолевых и инфекционных поражениях позвонков.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на репрезентативном клиническом материале:

1. Определена структура, основные клинко-статистические и анамнестические характеристики пациентов с синдромом нестабильности позвоночника и компрессии спинного мозга опухолевого и инфекционного генеза, поступающих в стационары скорой медицинской помощи.

2. Обоснована возможность перекрестной балльной оценки стабильности позвоночника у пациентов с этиологически неverified патологическим переломом/деструкцией на основании компонентов шкал SINS (2010) и Herren (2017).

3. Выявлены корреляции между длительностью интервалов диагностической и терапевтической паузы и результатами неотложного хирургического лечения нестабильности позвоночника и компрессии спинного мозга опухолевого и инфекционного генеза.

4. Определены общие и этиологически зависимые предикторы 3- и 12-месячных исходов неотложных декомпрессивно-стабилизирующих операций при опухолевых и инфекционных поражениях позвоночника.

### **Практическая значимость диссертационной работы**

1. Определены факторы, позволяющие предвидеть изменение неврологического статуса и функциональной независимости пациентов, в т.ч. улучшающие прогноз исходов лечения нестабильности позвоночника и компрессии спинномозговых структур опухолевого и инфекционного генеза.

2. Подтверждена воспроизводимость компонентов шкалы онкологической нестабильности позвоночника SINS для инфекционных деструкций, что позволяет унифицировать показания к стабилизации позвоночника при невозможности быстрой идентификации этиологии процесса.

3. Благодаря доказательству корреляции между периодами догоспитальной паузы и исходами лечения обоснована необходимость совершенствования системы диспансеризации и оказания помощи пациентам с опухолевыми и инфекционными поражениями позвонков.

### **Методология и методы исследования**

В работе использованы следующие методы и методики исследования:

- клинический – многофакторная оценка анамнеза (температура, длительность вертеброгенных болей, наличие известных очагов хронической инфекции или опухолевых заболеваний, наркомания, ВИЧ-инфекция и т.д.), а также объективного осмотра – интенсивности болевого синдрома, неврологических нарушений, функциональной зависимости от окружающих с использованием валидных шкал оценки указанных состояний: визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), Frankel и Карновского;

- лучевой – КТ и МРТ с оценкой числа пораженных позвонков, особенностей деструкции (контактной или распространенной); изменений позвоночного канала и спинного мозга (стеноз/компрессия/миелоишемия); расчет показателей онкологической и инфекционной нестабильности позвоночника – шкал SINS и Herren;

- клинико-лабораторный – показатели гемограммы: уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, общий белок;

- морфологический и бактериологический как критерии формирования ретроспективных групп исследования;

- статистический – формирование базы данных, статистическая обработка, интерпретация результатов.

По дизайну исследование является двухцентровым когортным ретроспективным и соответствует ПС уровню анализа “Outcomes research” (Oxford Centre for Evidence Based Medicine, 2009).

Решение первой задачи проведено в рамках обсервационного исследования с использованием методов описательной статистики: оценены клиничко-

анамнестические факторы, ведущие клинические синдромы и частота их встречаемости с учетом ретроспективно установленной этиологии.

При решении второй задачи проведен перекрестный анализ релевантности параметров нестабильности позвоночника, оцененных по шкале онкологической нестабильности SINS (стабильное/относительно нестабильное/нестабильное) с критериями нестабильности при инфекционных спондилитах Herpen (стабильное/нестабильное). Корреляционный анализ произведен с использованием таблицы сопряженности и оценки точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони ввиду размерности таблицы 3x2 (результаты рассмотрены как значимые при  $p < 0,017$ ).

Для решения третьей задачи в рамках сравнительного анализа использован протокол PICO (Raich A.L et al., 2013), где P (patients) – пациенты с синдромом нестабильности позвоночника и/или компрессии спинномозговых структур; I (intervention) – декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства; C (comparison) – сроки от начала нарастания клинического синдрома, послужившего поводом к госпитализации с ранжированием по времени и от момента госпитализации до операции; O (outcomes) – пациент-ориентированные критерии оценки тяжести состояния и исхода: интенсивность болевого синдрома (ВАШ), тяжесть неврологических нарушений (шкала Frankel) и функциональная зависимость от окружающих (шкала Карновского) на момент поступления и через 3 и 12 месяцев после операции.

При решении четвертой задачи в рамках факторного внутригруппового исследования использован протокол типа PPO, где первое P (patients) и O (outcomes) соответствуют задаче 3; второе P (prognostic factors) включает лабораторные, лучевые, анамнестические, в т.ч. хронометрические параметры.

Дополнительно проведено межгрупповое сопоставление для поиска этиоспецифичных предикторов прогноза исходов.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics Version 22 согласно международным рекомендациям по проведению клинических исследований в вертебрологии (Falavigna A. et al., 2015). Подсчет средних значений осуществлен методом описательной статистики. Оценка распределения количественных параметров выполнена с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$  (где M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение) для нормального и Me (Q25; Q75) для ненормального распределения данных. Внутригрупповое сравнение параметров с ненормальным распределением проведено с использованием критерия Фридмана на момент поступления, через 3 и 12 месяцев после операции с последующей попарной оценкой Вилкоксона. Оценка связи количественных факторов проведена с применением двустороннего корреляционного анализа (Спирмена) с определением силы корреляции ( $< 0,3$  – слабая, от 0,3 до 0,7 – средняя, более 0,7 – сильная) и ее направленности – прямой или обратной. Для проверки результатов влияния количественных переменных использована регрессионная модель (зависимая

переменная – динамика Frankel; независимые – дни с момента госпитализации до операции, дни с момента ухудшения состояния до госпитализации). Для корректного анализа независимые переменные преобразованы с использованием функции логарифмического преобразования SPSS ( $\ln$ ). Учитывая две анализируемые независимые переменные, выбран пошаговый метод Backward. Для определения силы и типа взаимосвязи представлены данные стандартного  $\beta$ -коэффициента регрессионной модели. Оценка взаимосвязей категориальных бинарных переменных проводилась с использованием построения таблиц сопряженности и оценки критерия  $\chi^2$  или точного двустороннего критерия Фишера, а также расчетом отношения шансов (OR).

В таблице сопряженности размерностью  $3 \times 2$  проводилось попарное сравнение групп с использованием точного критерия Фишера и поправки Бонферрони (достоверный уровень значимости  $p < 0,017$ ). Межгрупповое сравнение параметров анализируемых групп с нормальным распределением проведено с оценкой критериев однородности дисперсии Ливиня и t-критерия (t-test) для независимых выборок, а при ненормальном распределении – с использованием U-критерия Манна-Уитни (U test).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Острое появление/нарастание неврологических нарушений и некупируемый болевой синдром с практически равной частотой являются причиной неотложной госпитализации пациентов с опухолевой и инфекционной деструкцией позвонков. Для указанных групп отсутствуют этиологически специфичные различия гендерно-возрастных, лабораторных показателей, а также длительности вертебрального болевого синдрома.

2. При неотложных состояниях шкала онкологической нестабильности позвоночника SINS может использоваться у больных с предполагаемым инфекционным процессом, при этом показатели  $SINS \leq 6$  и  $SINS \geq 13$  полностью коррелируют с критериями стабильного и нестабильного позвоночника по Herren, в то время как значения  $7 \leq SINS \leq 12$  требуют индивидуализации тактических решений с исключением варианта вертебропластики.

3. Длительность догоспитального этапа в сравнении с госпитальным имеет более значимое влияние на возможность регресса неврологических расстройств при опухолевых и инфекционных поражениях позвонков через 3 и 12 месяцев после неотложных операций.

4. Неотложные декомпрессивно-стабилизирующие операции у больных с опухолевым и инфекционным поражением позвонков позволяют существенно снизить функциональную зависимость пациента и выраженность болевого синдрома к 3 и 12 месяцам после операции, в то время как улучшение неврологического статуса отмечается только к 3 месяцам без значимой последующей динамики. Наличие моторных и тазовых нарушений, а также выявленных по МРТ признаков



миелоишемии имеет прогностическое значение в отношении динамики функциональной зависимости пациента после операции.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность исследования определяется достаточным числом наблюдений, строгим соблюдением научной методологии, применением современных методов статистического анализа.

Основные положения проведенного диссертационного исследования были доложены на региональных, общероссийских и международных научных симпозиумах: Третьем съезде врачей неотложной медицины (к 125-летию С.С. Юдина) (Москва, 2016); VII всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2015); X всероссийском съезде травматологов и ортопедов (Москва, 2014); X Конгрессе национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2021); IV Всероссийском конгрессе с международным участием «Медицинская помощь при травмах и неотложных состояниях в мирное и военное время. Новое в организации и технологиях» (Санкт-Петербург, 2019); XI съезде Российской ассоциации хирургов-вертебрологов (Нижний Новгород, 2021); международном конгрессе “Global Spine Congress” (Dubai, 2018).

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертационных исследований.

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе клиники НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, а также в учебных курсах кафедры травматологии и ортопедии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Информационный буклет для пациентов с риском развития синдрома метастатической компрессии спинного мозга используется в работе онкологических отделений №1 и №6 клиники НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, формулировании его цели и задач, подготовке обзора литературы. Совместно с руководителем разработаны дизайн исследования, методический подход к выполнению диссертации, определены положения, выносимые на защиту.

Автором самостоятельно проведен набор и анализ клинических и лучевых данных, сформирована база данных, осуществлен анализ результатов исследования и статистическая обработка.

Диссертант принимал непосредственное участие в подготовке всех научных публикаций, а также в хирургическом лечении и курации 30% пациентов, включенных в исследование.

## Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 145 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 149 источников (124 – зарубежных, и 25 – отечественных); иллюстрирована 37 рисунками и 39 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы, изложены основные различия подходов к плановому и неотложному лечению пациентов с деструктивными поражениями позвоночника опухолевого и инфекционного генеза. Сформулированы гипотеза, цель и задачи исследования; изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту; приведена информация о внедрении материалов в практическую работу; представлена информация о степени достоверности и апробации результатов работы.

В **первой главе** представлен обзор публикаций, посвященных клинико-тактическому алгоритмированию при лечении инфекционных и опухолевых поражений грудных и поясничных позвонков, изложены особенности патогенеза неврологических нарушений на фоне указанных состояний. Представлены основные тактические классификации, их преимущества и ограничения для практического использования. Рассмотрены ограничения этиологически-ориентированных диагностических и прогностических шкал и алгоритмов, используемых при опухолевых и инфекционных поражениях позвонков в рамках ургентной вертебрологической патологии. Отмечено, что рекомендации по проведению максимально экстренной по отношению к моменту госпитализации декомпрессии спинного мозга при таких поражениях в последние годы не находят подтверждения преимуществ в сравнении с отсроченными (Quraishi N.A et al., 2013; Fan Y. et al., 2016; Pipola V. et al., 2018). Не найдены публикации, полноценно отражающие влияние сроков диагностики заболевания на качество жизни таких пациентов.

Во **второй главе** представлен материал, методы и методология решения поставленных в исследовании задач. Изучены данные 84 пациентов, которым по неотложным показаниям, обусловленным верифицированной в последующем опухолевой или инфекционной патологией грудных или поясничных позвонков, проведены декомпрессивные/декомпрессивно-стабилизирующие операции в НИИСП им. И.И. Джанелидзе и ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. На основании анализа морфологических и бактериологических данных ретроспективно выделены 2 группы пациентов: группа 1 – 43 пациента с опухолевыми поражениями позвоночника, группа 2 – 41 пациент с деструкциями на фоне инфекционного процесса в позвоночнике.

Критерии включения:

- период лечения в указанных стационарах – с 2016 по 2018 г.;

- госпитализация в указанные стационары по неотложным показаниям;
- уровень вертебрального поражения: от Th1 до L5;
- лучевой синдром деструкции или патологического перелома позвонка(-ов);
- декомпрессивная/декомпрессивно-стабилизирующая операция на позвоночнике;
- бактериологически или морфологически доказанная (в т.ч. ретроспективно) опухолевая или инфекционная этиология вертебрального поражения;
- катанез, прослеженный в сроки от 3 мес. до 1 года.

Для больных онкологического профиля дополнительным критерием включения являлось подтверждение проведения лечения под наблюдением онкологов после выписки из стационара.

#### Критерии исключения:

- отсутствие полноценных данных архива – историй болезни, данных лучевых исследований, необходимых для решения задач исследования;
- пациенты с неотложными состояниями, развившимися на фоне ранее доказанного специфического (туберкулезного) спондилита;
- первичный спинальный эпидуральный абсцесс (SEA).

Таким образом, по дизайну исследование является ретроспективным двухцентровым когортным. Приведены данные о методологии решения задач и применении соответствующих статистических методах.

В третьей главе изложены данные об этиологической и клинической структуре пациентов с деструктивными поражениями грудных и поясничных позвонков опухолевого и инфекционного генеза, сопровождающихся неотложными состояниями. Представлены ретроспективные данные об этиологии неопластических поражений у пациентов группы 1 (рис. 1). В группе 2 констатировано полное отсутствие бактериологической или морфологической верификации диагноза на момент поступления.

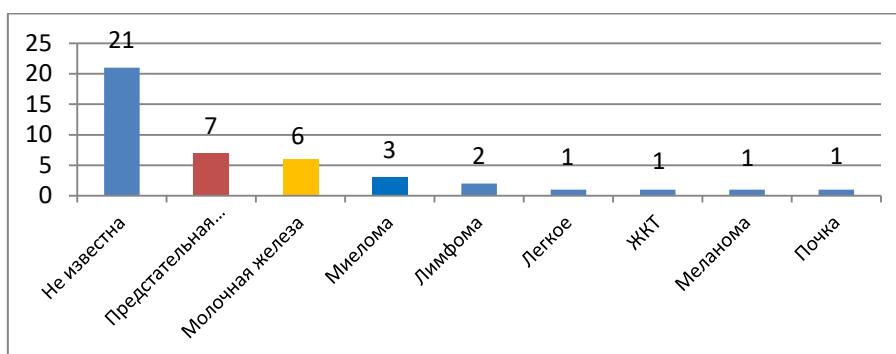


Рисунок 1. Распределение пациентов с метастатическим переломом позвонков по типам первичных опухолей на момент неотложной госпитализации

Доказана полная схожесть структуры клиничко-anamнестических данных между группами по таким признакам, как возраст ( $M \pm \sigma$ )  $58,91 \pm 12,63$  и  $58,05 \pm 15,45$  (t-test,

$p = 0,781$ ); пол (мужчины : женщины) – 25 : 18 (58% : 42%) и 25 : 16 (61% : 39%) (U test,  $p = 0,792$ ) и ведущий клинический синдром (неврологические расстройства или болевой синдром): 23 : 20 (53% : 47%) и 23:18 (56% : 44%) (U-test,  $p = 0,811$ ).

Статистически значимые различия между группами получены в отношении медиан (Me) некоторых факторов, попарный анализ которых, тем не менее, показал отсутствие клинического значения выявленных различий:

- температуры на момент поступления: 36,7°C и 37,2°C ( $p < 0,001$ ) при колебаниях Me в пределах  $\pm 0,3^\circ$  возле пограничного показателя 37,0°C;
- СОЭ: 22 и 48 мм/ч ( $p < 0,001$ ) при превышении пограничных значений в обеих группах;
  - уровня лейкоцитов: 7,1 и 10,4 ( $p=0,002$ ) при минимальных колебаниях Me возле верхней границы нормы;
  - уровня гемоглобина: 122 и 114 г/л ( $p=0,030$ ) при расположении обеих Me в пределах референтных значений.

Такие признаки, как повышение температуры в начале вертебрального синдрома (12 и 15 случаев в группах 1 и 2 соответственно; уровень значимости критерия  $\chi^2 = 0,395$ ), а также наличие очагов хронической инфекции (13 и 19 соответственно;  $p=0,129$ ) оказались статистически незначимыми.

На имеющемся материале не выявлено клиничко-лабораторных показателей, патогномоничных для той или иной патологии, что подтверждает сложность этиологической дифференциации пациентов с неотложными состояниями на фоне инфекционного или опухолевого поражения позвонков. Результаты бактериологической и морфологической верификации при них могут быть получены уже после хирургической ликвидации неотложного состояния.

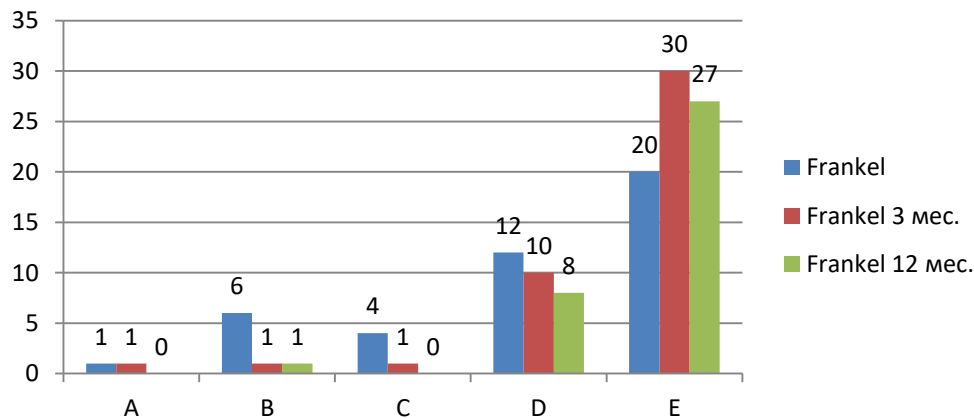
Положительная динамика неврологического статуса отмечена у пациентов с метастатическими поражениями как при тяжелых парезах (тип В по Frankel), так и легких парезах (тип D), в то время как при инфекционных спондилитах – только в последней группе (табл. 1).

Таблица 1

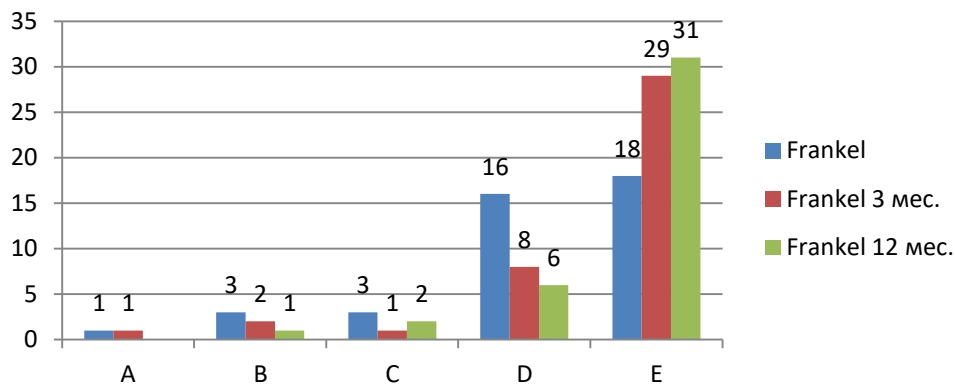
Распределение пациентов по характеру неврологических нарушений с оценкой значимости критерия Вилкоксона на момент поступления и через 3 месяца после выписки

Выраженность неврологических расстройств по Frankel	Группа 1 (n=43)			Группа 2 (n=41)		
	поступление	Через 3 мес.	p	поступление	через 3 мес.	p
A	1	1		1	1	
B	6	1	<b>0,034</b>	3	2	0,317
C	4	1	0,063	3	1	0,083
D	12	10	<b>0,005</b>	16	8	<b>0,001</b>
E	20	30	1,0	18	29	1,0

Данные динамики неврологического статуса, оцененного с учетом его исходного состояния, представлены на рисунке 2.



а



б

Рисунок 2. Распределение пациентов групп 1 (а) и 2 (б) по уровню неврологического дефицита (оценка по шкале Frankel на момент неотложной госпитализации, через 3 и 12 месяцев после операции)

В обеих нозологических группах отмечены значимые положительные изменения как выраженности болевого синдрома, так и показателей шкалы Карновского после операции. При этом сравнительный анализ показателей статистически подтвердил отсутствие значимых различий тяжести неврологических нарушений на этапах лечения через 3 и 12 месяцев ( $p=0,317$  для группы 1 и  $p=0,083$  для группы 2).

При корреляционном анализе ( $r_s$  Спирмена) значимая связь ( $p$  от  $<0,001$  до  $0,028$ ) отмечена для исходного показателя индекса Карновского и неврологического дефицита во всех трех анализируемых временных точках (поступление, 3 и 12 месяцев после операции) в обеих группах, что позволяет оба показателя рассматривать как перекрестные предикторы годового прогноза исходов (в таблицах 2 и 3 жирным шрифтом выделены показатели, относительно которых доказана их статистическая значимость).

## Результаты межфакторного корреляционного анализа Спирмена в группе 1

Оцениваемые параметры	Характер и сила зависимости	Значение статистик $r_s$ и $p$
Общие по группе 1 (n=43, n=36 через 12 мес.)		
Индекс Карновского и шкала Frankel при поступлении	Прямая корреляционная зависимость высокой силы	$r_s = \mathbf{0,716}$ $p < \mathbf{0,001}$
Индекс Карновского и шкала Frankel (через 3 мес.)	Прямая корреляционная зависимость высокой силы	$r_s = \mathbf{0,707}$ $p < \mathbf{0,001}$
Индекс Карновского и шкала Frankel (через 12 мес.)	Прямая корреляционная зависимость средней силы	$r_s = \mathbf{0,671}$ $p < \mathbf{0,001}$
Индекс Карновского и выраженность болевого синдрома (при поступлении)	Обратная корреляционная зависимость средней силы	$r_s = \mathbf{-0,303}$ $p = \mathbf{0,048}$
Индекс Карновского и выраженность болевого синдрома (через 3 мес.)	Обратная корреляционная зависимость средней силы	$r_s = \mathbf{-0,435}$ $p = \mathbf{0,004}$
Индекс Карновского и выраженность болевого синдрома (через 12 мес.)	Статистически значимой связи зависимости не выявлено	$r_s = -0,316$ ; $p = 0,060$
шкала Frankel и Индекс Карновского ( через 3 мес.)	Прямая корреляционная зависимость средней силы	$r_s = \mathbf{0,602}$ $p < \mathbf{0,001}$
шкала Frankel и Индекс Карновского( через 12 мес.)	Прямая корреляционная зависимость средней силы	$r_s = \mathbf{0,661}$ $p < \mathbf{0,001}$
Для пациентов, оперированных на фоне неврологических расстройств (n = 23; n=17 через 12 мес.)		
Время с момента госпитализации до операции T(h-s) и изменение неврологического статуса по Frankel	Статистически значимой зависимости не выявлено	$r_s = -0,082$ ; $p = 0,711$ (3 мес.) $r_s = -0,027$ ; $p = 0,918$ (12 мес.)
Время с момента ухудшения состояния (возникновения неврологического дефицита) до госпитализации T (u-h) и изменение уровня неврологического дефицита по шкале Frankel	Обратная корреляционная зависимость высокой силы	$r_s = \mathbf{-0,828}$ $p < \mathbf{0,001}$ (3 мес.) $r_s = \mathbf{-0,905}$ ; $p < \mathbf{0,001}$ (12 мес.)

## Результаты межфакторного корреляционного анализа Спирмена в группе 2

Оцениваемые параметры	Характер и сила зависимости	Значение статистик $r_s$ и $p$
Общие по группе (n=41)		
Индекс Карновского и шкала Frankel поступление	Прямая корреляционная зависимость средней силы	$r_s = 0,547$ $p < 0,001$
Индекс Карновского и шкала Frankel (через 3 мес.)	Прямая корреляционная зависимость средней силы	$r_s = 0,499$ $p = 0,001$
Индекс Карновского и шкала Frankel (через 12 мес.)	Прямая корреляционная зависимость средней силы	$r_s = 0,348$ $p = 0,028$
Индекс Карновского и выраженность болевого синдрома при поступлении	Статистически значимой связи зависимости не выявлено	$r_s = 0,055$ $p = 0,734$
Индекс Карновского и выраженность болевого синдрома <u>через 3 месяца</u>	Обратная корреляционная зависимость средней силы	$r_s = -0,612$ $p < 0,001$
Индекс Карновского и выраженность болевого синдрома <u>через 12 месяца</u>	Обратная корреляционная зависимость средней силы	$r_s = -0,566$ $p < 0,001$
шкала Frankel и Индекс Карновского (через 3 мес.)	Прямая корреляционная зависимость средней силы	$r_s = 0,574$ $p < 0,001$
шкала Frankel и Индекс Карновского (через 12 мес.)	Прямая корреляционная зависимость средней силы	$r_s = 0,510$ $p = 0,001$
Для пациентов, оперированных на фоне неврологических расстройств (n = 23) (n=22 через 12 мес.),		
Время с момента госпитализации до операции T(h-s) и изменение неврологического статуса по Frankel	Статистически значимой зависимости не выявлено	$r_s = -0,223$ $p = 0,306$ (3 мес.) $r_s = -0,316$ $p = 0,151$ (12 мес.)
Время с момента ухудшения состояния (возникновения неврологического дефицита) до госпитализации T (u-h) и изменение уровня неврологического дефицита по шкале Frankel	Обратная корреляционная зависимость высокой силы	$r_s = -0,822$ $p < 0,001$ (3 мес.) $r_s = -0,710$ $p < 0,001$ (12 мес.)

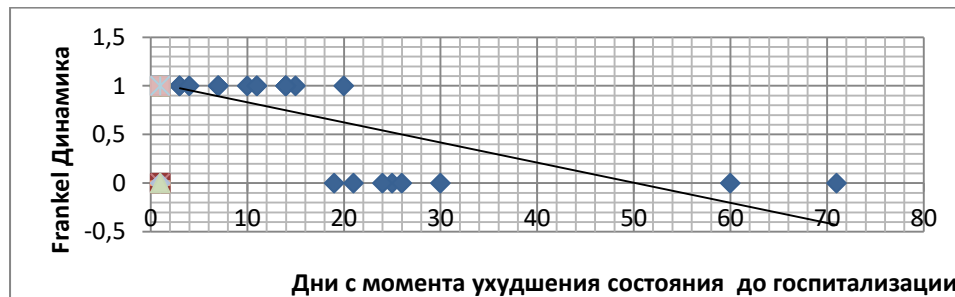
Выявлена вполне ожидаемая обратная зависимость высокой силы между предшествующей госпитализацией, длительностью неврологических нарушений и возможным улучшением неврологического статуса после операции в обеих группах к 3 месяцам ( $r_s = -0,828$  и  $r_s = -0,822$ ;  $p < 0,001$ ). Неожиданным оказалось отсутствие связи таких исходов с длительностью госпитального периода до операции, т.е. с экстренностью операции ( $r_s = -0,082$ ;  $p = 0,711$  и  $r_s = -0,223$ ;  $p = 0,306$ ). Результат подтвержден с помощью регрессионного анализа. Значение стандартизированного



коэффициента  $\beta$  для влияния независимой переменной «длительность периода с момента ухудшения состояния до госпитализации» на зависимую «динамика шкалы Frankel» составил  $-0,749$  для группы 1 и  $0,741$  – для группы 2 ( $p < 0,001$ ). Влияния на динамику неврологического статуса независимой переменной «дни от госпитализации до операции» не выявлено (значение стандартизованного коэффициента  $\beta$   $0,223$  ( $p = 0,149$ );  $-0,107$  ( $p = 0,484$ ) для группы 1 и 2 соответственно) (рис. 3).



а



б

Рисунок 3. Разброс показателя шкалы Frankel в зависимости от догоспитальной паузы для групп 1 (а) и 2 (б)

Ввиду малого числа больных, госпитализированных в первые 72 часа после появления симптоматики, для статистического анализа проведено ранжирование длительности догоспитального периода по 7-дневным промежуткам. При последующем статистическом анализе установлено, что для обеих клинических групп при госпитализации позже 14 суток от появления жалоб возможность послеоперационного улучшения неврологического статуса перестает быть статистически значимой ( $p = 0,083$  – для опухолевых поражений,  $p = 0,157$  – для инфекционных), в то время как вероятность улучшения болевого синдрома и шкалы Карновского сохраняется при любой длительности догоспитального периода (табл. 4).

Таблица 4

Значение критерия Вилкоксона для изменений неврологического статуса, болевого синдрома и функциональной зависимости через 3 и 12 месяцев с учетом длительности догоспитальных жалоб

Догоспитальная длительность вертебрального синдрома	Значение критерия Вилкоксона (3 месяца/ 12 месяцев)					
	Группа 1			Группа 2		
	Frankel	ВАШ	Карнов- ский	Frankel	ВАШ	Карнов- ский
≤7 дней	0,014/ <b>0,083*</b>	0,005/ 0,027	0,005/ 0,026	0,014/ 0,020	0,003/ 0,003	0,003/ 0,003
7< .... ≤ 14 дней	0,011/ 0,011	0,008/ 0,007	0,007/ 0,011	0,008/ 0,011	0,003/ 0,003	0,003/ 0,003
> 14 дней	<b>0,083/</b> <b>0,083</b>	<0,001/ <0,001	<0,001/ <0,001	<b>0,157/</b> <b>0,083</b>	<0,001/ <0,001	<0,001/ <0,001

\* Значения критерия Вилкоксона  $p = 0,083$  в группе 1 для госпитализированных в первую неделю после возникновения вертебрального синдрома, вероятно, ассоциировано со смертью 4 из 10 пациентов, у которых были отмечены положительные ранги при оценке через 3 месяца.

Учитывая полученные данные, обоснована целесообразность информационной поддержки пациентов группы риска развития метастатической компрессии спинного мозга (синдром MSCC), для чего подготовлен и внедрен в практическую работу НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова информационный буклет.

Перечень категориальных прогностических факторов, в отношении которых получены значимые корреляции показателя «нормальной физической активности» (Карновский 80–100) с указанием отношения шансов, представлен в таблице 5.

Таблица 5

Прогностические факторы, в отношении которых получены значимые корреляции

	Значение $p$ ; OR	
	Группа 1	Группа 2
Нарушение тазовых органов • Индекс Карновского $\leq 70$ (3 месяца)	$p=0,016$ ; OR 15,00	$p= 0,026$ ; OR 10,91
Причина госпитализации -ухудшение неврологической симптоматики (Frankel A-D) • Индекс Карновского $\leq 70$ (3 месяца) • Индекс Карновского $\leq 70$ (12 месяцев)	$p<0,001$ ; OR 20,73 $p<0,001$	$p =0,012$ ; OR 6,50 $p = 0,026$ ; OR 5,06
Наличие миелоишемии по данным МРТ* • Индекс Карновского $\leq 70$ (3 месяца) • Индекс Карновского $\leq 70$ (12 месяцев)	$p= 0,005$ ; OR 12,00 $p= 0,061$ ; OR 7,50	$p= 0,003$ ; OR 18,67 $p= 0,006$ ; OR 15,40

Анализ не выявил значимой связи индекса Карновского, Frankel или ВАШ с другими категориальными переменными – наличием в анамнезе патологических переломов, полом, повышением температуры, наличием очагов хронической инфекции и ВИЧ-инфекции, употреблением инъекционных наркотиков, а также с нарушением функции тазовых органов через 12 месяцев после выписки пациента.

**В главе 4** представлены данные о релевантности современных систем оценки опухолевой и инфекционной нестабильности позвоночника у исследованных пациентов. Учитывая, с одной стороны, клинико-лучевой, а не этиологически специфический характер компонентов шкал Herren и SINS, а с другой стороны, поступление большинства пациентов по неотложным показаниям без верифицированного диагноза, с целью получения универсального инструмента определения показаний к инструментальной стабилизации позвоночника ретроспективно оценена их перекрестная корреляция. Результаты представлены в виде таблицы сопряженности, при анализе которых выявлено, что для «онкологически» стабильного ( $SINS < 7$ ) и нестабильного ( $SINS > 12$ ) состояний позвоночника отмечено 100% совпадение с аналогичными понятиями «инфекционной» стабильности/нестабильности по Herren. В свою очередь, оцененные по SINS как потенциально нестабильные поражения ( $7 \leq SINS \leq 12$ ) в значительном большинстве (88,4%) соответствуют нестабильным поражениям по Herren. Это позволяет в случае невозможности установить этиологию деструкции использовать более известную в настоящее время хирургам-вертебрологам шкалу онкологической нестабильности позвоночника SINS для объективизации показаний к его стабилизации. В свою очередь, при неопределенной (потенциальной) нестабильности позвоночника ( $7 \leq SINS \leq 12$ ) в неотложных ситуациях методика инструментальной фиксации (открытая или малоинвазивная) или отказ от нее могут быть предметом обсуждения, но при этом перкутанная цементная вертебропластика *a priori* не должна рассматриваться.

**В заключении** кратко изложены результаты диссертационного исследования, представлено решение поставленных в работе задач, позволивших реализовать цель исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Среди оперируемых по неотложным показаниям пациентов с деструктивными поражениями позвонков опухолевые и острые инфекционно-воспалительные процессы встречаются практически с равной частотой. В структуре неотложных состояний неврологические расстройства незначительно преобладают над болевым синдромом (54,7% и 45,2% наблюдений), при этом отсутствуют этиологически-специфичные различия в гендерно-возрастных, лабораторных показателях и длительности вертебрального болевого синдрома.

2. Шкала онкологической нестабильности позвоночника SINS в условиях неотложной помощи может быть использована для объективизации показаний к инструментальной стабилизации позвоночника как полностью коррелирующая с инфекционной шкалой Herren при его стабильном ( $SINS < 7$ ) и нестабильном ( $SINS > 12$ ) состояниях. Потенциально нестабильные поражения позвоночника ( $7 \leq SINS \leq 12$ ) в значительном большинстве (88,4%) соответствуют нестабильным поражениям по Herren, что при неизвестной этиологии патологического

перелома/деструкции позвонка требует принятия индивидуальных решений с исключением варианта вертебропластики.

3. Неотложные декомпрессивно-стабилизирующие операции, проведенные у пациентов с инфекционными и опухолевыми поражениями позвоночника, обеспечивают к 3 месяцам после операции статистически значимое уменьшение болевого синдрома, функциональной зависимости от окружающих и улучшение неврологического статуса. К 12 месяцам после операции у больных инфекционными спондилитами сохраняется возможность значимого уменьшения болевого синдрома и функциональной зависимости, у онкологических больных – только болевого синдрома, в то время как сформированный к 3 месяцам после операции уровень неврологических расстройств в последующем значимо не меняется.

4. Существует обратная корреляционная зависимость высокой силы между догоспитальной длительностью неврологических нарушений и их возможным улучшением через 3 и 12 месяцев после неотложной операции как при онкологическом ( $R_s = -0,828$ ;  $p < 0.001$  и  $R_s = -0,905$ ;  $p < 0.001$ ), так и при инфекционном ( $R_s = -0,828$ ;  $p < 0.001$  и  $R_s = -0,710$ ;  $p < 0.001$ ) поражениях позвоночника. Если длительность расстройств превышает 14 суток, возможность их регресса после операции сохраняется, но перестает быть прогнозируемой.

5. Выявление нарушений функции тазовых органов, моторного дефицита и МРТ-признаков миелопатии у пациентов с неотложными состояниями на фоне опухолевой или инфекционной деструкции позвонков ассоциировано с сохранением уровня функциональной зависимости от окружающих  $\leq 70$  баллов по шкале Карновского к 3 месяцам после операции как для опухолевых, так и инфекционных поражений. Подобное влияние сохраняется до 12 месяцев в отношении моторных нарушений для обеих групп, в то время как для наличия миелопатии – только для инфекционных поражений.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При развитии неотложных вертеброгенных состояний – нарастающей неврологической симптоматике или некупируемом болевой синдроме – у пациентов с предполагаемым опухолевым или инфекционным поражением позвонков неотложное хирургическое вмешательство должно проводиться по синдромному принципу, обеспечивая декомпрессию спинномозговых структур и стабилизацию позвоночника.

2. Для оценки состояния и исходов лечения пациентов с неотложными состояниями на фоне патологических переломов/деструкций позвоночника, а также эффективности их лечения, следует использовать пациент-ориентированные показатели, легко воспроизводимые врачами разных специальностей – неврологами, нейрохирургами, травматологами-ортопедами: оценивать выраженность болевого

синдрома в баллах по ВАШ, выраженность неврологических нарушений – по шкале Frankel, функциональную зависимость от окружающих – индексом Карновского.

3. Онкологические пациенты, относящиеся к группе риска по метастатическому перелому позвоночника и синдрому метастатической компрессии спинного мозга, должны получать в онкологических учреждениях информационный буклет, позволяющий в случае их развития максимально быстро связываться с медицинскими центрами, специализирующимися на оказании хирургической помощи больным вертебрологического профиля.

4. Для прогнозирования среднесрочных исходов лечения больных с неотложными состояниями на фоне патологических переломов/деструкций позвонков при первичном исследовании следует, прежде всего, оценивать длительность и характер неврологических нарушений, наличие МРТ признаков миелопатии (компрессии спинного мозга и миелоишемии), а также показатель индекса Карновского.

5. При развитии неотложных состояний на фоне предполагаемой инфекционной или опухолевой этиологии патологического перелома/деструкции позвонков нестабильность позвоночника можно оценивать по онкологической шкале SINS со следующими тактическими опциями: при  $SINS < 7$  расценивать позвоночник как не требующий инструментальной стабилизации; при  $SINS > 12$  – как имеющий абсолютные показания к инструментальной стабилизации, а при потенциально нестабильном состоянии ( $7 \leq SINS \leq 12$ ) вопрос о стабилизации решать индивидуально, при этом исключать возможность использования цементной вертебропластики.

6. Основной целью организационно-методических мероприятий, направленных на улучшение исходов лечения неотложных состояний при переломах/деструкции позвонков на фоне онкологических и инфекционных процессов, является сокращение длительности догоспитальной паузы путем обеспечения максимально быстрой госпитализации пациентов в специализированный стационар вертебрологического профиля.

### **СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Мушкин М.А., Маламашин Д.Б., Мушкин А.Ю. / Принципы классифицирования опухолей позвоночника // Онкологическая вертебрология: избранные вопросы. – Новосибирск, 2012. – С. 8-32.

2. Дулаев А.К., Аликов З.Ю., Горанчук Д.В., Дулаева Н.М., Абуков Д.Н., Мушкин М.А. / Неотложное специализированное лечение больных с инфекционными поражениями позвоночника // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложные состояния в вертебрологии» – Санкт-Петербург, 2013. С. 55-56.

3. Дулаев А.К., Аликов З.Ю., Горанчук Д.В., Дулаева Н.М., Абуков Д.Н., Мушкин М.А. / Специализированная медицинская помощь пострадавшим и

больным с неотложной хирургической патологией позвоночника в Санкт-Петербурге // *Материалы X юбилейного всероссийского съезда травматологов-ортопедов.* – Москва, 2014. – С. 45-46.

4. Дулаев А.К., Аликов З.Ю., Горанчук Д.В., Дулаева Н.М., Абуков Д.Н., Мушкин М.А. / Неотложная диагностика и лечение пациентов с неспецифическими спондилитами // *Материалы X юбилейного всероссийского съезда травматологов-ортопедов.* – Москва, 2014. – С. 294.

5. Дулаев А.К., Мушкин М.А., Дулаева Н.М. / Алгоритмы неотложной специализированной помощи пациентам с опухолевыми поражениями позвоночника // *Материалы X юбилейного всероссийского съезда травматологов-ортопедов.* – Москва, 2014. – С. 295.

6. Дулаев А.К., Аликов З.Ю., Дулаева Н.М., Абуков Д.Н., Мушкин М.А., Горанчук Д.В. / **Неотложная специализированная медицинская помощь пациентам с неспецифическими инфекционными поражениями позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, №4. – С. 70-79.**

7. Дулаев А.К., Аликов З.Ю., Горанчук Д.В., Дулаева Н.М., Мушкин М.А., Дулаев Д.В., Абуков Д.Н. / Неотложное специализированное лечение пациентов с опухолевыми поражениями позвоночника // *Кафедра травматологии и ортопедии.* – 2016; (Спецвыпуск). – С. 93.

8. Дулаев А.К., Мануковский В.А., Аликов З.Ю., Тамаев Т.И., Горанчук Д.В., Дулаева Н.М., Мушкин М.А., Абуков Д.Н., Дулаев Д.В. / Принципы и система оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим и больным с неотложной хирургической патологией позвоночника в Санкт-Петербурге // *Всероссийская конференция «Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении», 3-й съезд врачей неотложной медицины: Материалы Всероссийской конференции, съезда.* Т. 237. – М: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, 2016. – С. 110-111.

9. Мушкин М.А., Дулаев А.К., Мушкин А.Ю. / **Опухолевые поражения позвонков: концепция комплексной оценки применительно к условиям неотложной помощи // Хирургия позвоночника. – 2018. – Т. 15, №. 3. – С. 92-99.**

10. Sovpenchuk I., Mushkin M., Naumov D., Mushkin A. / Is It Possible To Use The Sins Criteria For Analysis Of Infectious Spondylitis? // *Global Spine Journal.* – 2018. Vol. 8, 1 suppl. P. 301S. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2192568218771072>

11. Мушкин М.А., Дулаев А.К., Цед А.Н. / **Особенности течения спондилита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (клиническое наблюдение) // Травматология и ортопедия России. – 2020. – Т. 26, – №. 1. – С. 173-180.**

12. Мушкин М.А., Дулаев А.К., Абуков Д.Н., Мушкин А.Ю. / **Возможно ли тактическое алгоритмирование при инфекционном поражении**

позвоночника? Обзор литературы // Хирургия позвоночника. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 64-82.

13. Мушкин М.А., Дулаев А.К., Аликов З.Ю., Мушкин А.Ю. / Влияние догоспитальной паузы на исходы неотложных декомпрессивно-стабилизирующих операций у пациентов с опухолевым и инфекционным поражением позвоночника // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 53-64.

14. Мушкин М.А., Аитова Я.А. / Эпидемиологический мониторинг инфекций области хирургического вмешательства при хронических спондилитах // XI съезд Российской Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) с Образовательным курсом Общества исследования сколиоза (SRS Worldwide Course – 2021) «Хирургия позвоночника: итоги 10-летнего опыта и обновлений»: сборник тезисов: / под редакцией к.м.н. Млявых С.Г. - Нижний Новгород, 2021. - С. 97-98.