

Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова
Ассоциация нейрохирургов России
Санкт-Петербургская Ассоциация нейрохирургов им. проф. И.С. Бабчина

РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

имени профессора А. Л. Поленова

**RUSSIAN NEUROSURGICAL JOURNAL
named after professor A. L. Polenov**

Том XIV, № 4, 2022

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

Санкт-Петербург
2022

Научно-практический ежеквартальный журнал. Основан в Санкт-Петербурге в 2008 году.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-33206 от 22 сентября 2008 г.

Главный редактор — проф., д.м.н. Олюшин В. Е.

Заместители главного редактора: проф. РАН, д.м.н. Самочерных К. А., проф., д.м.н. Иванова Н. Е., проф., д.м.н. Кондратьев А. Н.

Ответственный секретарь — к.м.н. Куканов К. К.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. Гуляев Д. А.
д.м.н. Забродская Ю. М.
д.м.н. Иванов А. Ю.
д.м.н. Ким А. В.

д.м.н. Орлов А. Ю.
д.м.н. Себелев К. Н.
д.м.н. Улитин А. Ю.
проф., д.м.н. Хачатрян В. А.
д.м.н. Кондратьева Е. А.

проф., д.м.н. Яковенко И. В.
к.м.н. Абрамов К. Б.
к.м.н. Нездоровина В. Г.
к.м.н. Олейник Е. А.
ст.н.с. Герасимов А. П.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. Баязин В. А. (Ростов-на-Дону)
проф., д.м.н. Бердиев Р. Н. (Таджикистан)
д.м.н. Буров С. А. (Москва)
к.м.н. Габечия Г. В. (Москва)
проф., д.м.н. Гармашов Ю. А. (Санкт-Петербург)
к.м.н. Гринев И. П. (Красноярск)
проф., д.м.н. Гуца А. О. (Москва)
проф., д.м.н. Данилов В. И. (Казань)
проф., д.м.н. Дралюк М. Г. (Красноярск)
проф., д.м.н. Древаль О. Н. (Москва)
проф., д.м.н. Жукова Т. В. (Беларусь)
проф., д.м.н. Зозуля Ю. А. (Украина)
проф., д.м.н. Иова А. С. (Санкт-Петербург)
проф. Камилл Зеленек (Словакия)
чл.-корр. РАН, д.м.н. Кривошапкин А. Л. (Новосибирск, Москва)
проф., д.м.н. Лихтерман Л. Б. (Москва)
проф., д.м.н. Лубнин А. Ю. (Москва)
проф., д.м.н. Мануковский В. А. (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. Музлаев Г. Г. (Краснодар)
проф., д.м.н. Незнанов Н. Г. (Санкт-Петербург)
чл.-корр. РАН, д.м.н. Одинак М. М. (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. Парфенов В. Е. (Санкт-Петербург)

чл.-корр. РАН, д.м.н. Петриков С. С. (Москва)
проф., д.м.н. Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. Саввина И. А. (Санкт-Петербург)
к.м.н. Свистов Д. В. (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. Сафин Ш. М. (Уфа)
проф. Славин К. В. (США)
проф., д.м.н. Ступак В. В. (Новосибирск)
проф., д.м.н. Суфианов А. А. (Тюмень)
проф., д.м.н. Трофимова Т. Н. (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. Фраерман А. П. (Н. Новгород)
проф., д.м.н. Черкаев В. А. (Москва)
проф., д.м.н. Шагинян Г. Г. (Москва)
проф., д.м.н. Шанько Ю. Г. (Беларусь)
акад. РАН, д.м.н. Щербук Ю. А. (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. Шулев Ю. А. (Санкт-Петербург)
проф., д.б.н. Юров И. Ю. (Санкт-Петербург)
проф. Bilotta Federico (Италия)
проф. Hans Henkes (Германия)
проф. Tomokatsu Hori (Япония)
проф. Takeshi Kawase (Япония)
проф. Kintomo Takakura (Япония)
проф. Chunlin Zhang (КНР)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЭТИКО-ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ В МЕДИЦИНЕ А. А. Дедковский.	5
КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДИСПРОПОРЦИЯ У ДЕТЕЙ С КРАНИОСИНСТОЗАМИ В. П. Иванов, С. В. Трущелева, А. П. Герасимов, М. Р. Маматханов, А. В. Ким, К. А. Самочерных.	9
ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В. А. Копяев, В. Ю. Величкин, А. С. Золотов, Е. А. Сергеев.	22
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ РАЗОРВАВШИХСЯ МИЛИАРНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ПРОКСИМАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ А. П. Корнев, Л. В. Рожченко, С. В. Ермаков, О. С. Белоконов, Р. А. Можейко, Е. А. Гришко, С. М. Карпов, К. А. Самочерных.	31
РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ СОСУДИСТОЙ СЕТИ ОПУХОЛИ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ МЕНИНГИОМ А. П. Корнев, О. С. Белоконов, С. В. Ермаков, Е. А. Гришко.	40
ГЛИАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ КОРЫ ОБОИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПАРЦИАЛЬНЫХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) М. А. Корнеева, И. А. Семёник, А. О. Парашченко, Е. В. Фёдорова, В. С. Терехов, С. Н. Рябцева.	46
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА “SKIP CORPECTOMY” ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СПОНДИЛОГЕННОЙ МИЕЛОПАТИИ И. Ю. Лисицкий, А. В. Лычагин, А. Ю. Заров, А. Л. Коркунов, В. Г. Черепанов, И. А. Вязанкин.	52
ОЦЕНКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО СОПРЯЖЕНИЯ ПРИ ВЕНТРИКУЛОСИНУСТРАНСВЕРЗОСТОМИИ М. С. Николаенко, Н. К. Самочерных, М. Р. Маматханов, А. П. Герасимов, Э. Т. Назаралиева, К. А. Самочерных.	57
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА СТРУКТУРЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК КАК ИНСТРУМЕНТ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС Е. И. Петрова, С. А. Галстян, Е. Н. Телышева, М. В. Рыжова.	64
КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОЛИЗНЫМ СПОНДИЛОЛИСТЕЗОМ Ю. Ю. Поляков, Ш. Ш. Магомедов, Д. А. Пташников, Р. М. Шарифов, К. В. Жданович.	71
ВОЗРАСТНЫЕ ФЕНОТИПЫ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК МАРКЕРЫ ОТЯГОЩЁННОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ М. В. Санькова, В. Н. Николенко.	78

ORIGINAL PAPERS

ETHICAL AND LEGAL FRAMEWORK FOR WORKING WITH PERSONAL DATA IN MEDICINE A.A. Dziadkouski.	5
CRANIOCEREBRAL DISPROPORTION IN CHILDREN WITH CRANIOSYNOSTOSES V.P. Ivanov, S.V. Truscheleva, A.P. Gerasimov, M.R. Mamatkhanov, A.V. Kim, K.A. Samochernykh.	9
CHOICE ANESTHESIA METHOD FOR ORTHOPAEDICS SURGERY ON DISTAL LOWER EXTREMITIES V.A. Kopyaev, V. Yu. Velichkin, A. S. Zolotov, E.A. Sergeev.	22
THE RESULTS OF ENDOVASCULAR OCCLUSION OF RUPTURED TINY CEREBRAL ANEURYSMS OF PROXIMAL LOCALIZATION A.P. Kornev, L.V. Rozhchenko, S.V. Ermakov, O.S. Belokon, R.A. Mozheyko, E.A. Grishko, S.M. Karpov, K.A. Samochernykh.	31
THE ROLE OF PREOPERATIVE EMBOLIZATION IN THE TREATMENT OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS Kornev A.P., Belokon O.S., Ermakov S.V., Grishko E.A.	40
GLIAL RESPONSE OF THE CORTEX OF TWO HEMISPHERES OF THE BRAIN OF ANIMALS FOLLOWING ELECTRICAL STIMULATION OF PARTIAL AND GENERALIZED EPILEPTIC SEIZURES (EXPERIMENTAL STUDY) Korneeva M.A., Siamionik I.A., Parashchenko A.O., Fiodarava E.V., Terekhov V.S., Rjabceva S.N.	46
THE FIRST EXPERIENCE OF USING THE “SKIP CORPECTOMY” METHOD IN THE SURGICAL TREATMENT OF CERVICAL SPONDYLOTIC MYELOPATHY I. Yu. Lisitsky, A. V. Lychagin, A. Yu. Zarov, A. L. Korkunov, V. G. Cherepanov, I. A. Vyzankin.	52
EVALUATION OF CEREBROVASCULAR CONJUGATION IN VENTRICULOSYNOSTRANSVERZOSTOMY M. S. Nikolaenko, N. K. Samochernykh, M. R. Mamathanov, A. P. Gerasimov, E. T. Nazaralieva, K. A. Samochernykh.	57
VISUALIZATION OF DNA METHYLATION PROFILING DATA AS A QUALITY CONTROL TOOL FOR MOLECULAR CLASSIFICATION OF CNS TUMORS E.I. Petrova, S.A. Galstyan, E.N. Telysheva, M. V. Ryzhova.	64
CLINICAL AND RADIOLOGICAL OUTCOMES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH SPONDYLOLYSIS SPONDYLOLISTHESIS Y.Y. Polyakov, S.S. Magomedov, D.A. Ptashnikov, R.M. Sharifov, K.V. Zhdanovich.	71
AGE-RELATED PHENOTYPES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AS MARKERS OF THE AGGRAVATED PAIN SYNDROME IN THE POSTTRAUMATIC PERIOD M. V. Sankova, V.N. Nikolenko.	78

МОДИФИКАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ У ЖИВОТНЫХ

И. А. Семёник, М. А. Корнеева,
В. С. Терехов, А. О. Парашченко, Е. В. Федорова,
Т. Б. Мелик-Касумов, С. Н. Рябцева 84

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ГЛИОМЫ. КЛИНИКО- ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В. Е. Трофимов, А. Ю. Улитин, М. В. Мацко,
Д. Е. Мацко, С. А. Мельченко, Н. Е. Воинов,
О. М. Воробьева, Г. А. Улитин 89

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ ПО МОДЕЛИРОВАНИЮ ПОВРЕЖДЕННОГО ТЕЛА ПОЗВОНКА СО СМЕЖНЫМИ ДИСКАМИ И САГИТТАЛЬНОГО УГЛА НА ГРУДНОМ И ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛАХ

В. Д. Усиков, В. С. Куфтов, Д. Н. Монашенко,
А. А. Долгушин 98

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ БАЗАЛЬНЫЙ ПАХИМЕНИНГИТ, РАСПРОСТРАНЕННЫЙ НА ОРБИТУ, В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ТОЛОСА-ХАНТА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В. В. Иванов, А. А. Шестаков, А. В. Горожанин,
О. В. Мухина, О. Н. Древал 111

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КОРТИКОБУЛЬБАРНЫЕ МОТОРНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ХИРУРГИИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЧЕТВЕРТОГО ЖЕЛУДОЧКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

К. Н. Лаптева, Р. А. Суфианов, А. А. Огурцова,
Д. И. Пицхелаури, В. В. Подлепич 117

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Э. Т. Назаралиева, А. П. Герасимов, Э. Т. Назаралиева,
Ю. М. Забродская, М. А. Шевцов, К. А. Самочерных ... 122

МЕДИАТОРЫ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ КАК ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ГИПЕРСОМНОЛЕНЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И. К. Терновых, М. П. Топузова, О. А. Портник,
Т. А. Шустова, Н. Е. Дудникова, Т. М. Алексеева 133

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ. 144

MODIFICATION OF THE EXPERIMENTAL MODEL OF ELECTRICALLY INDUCED SEIZURES IN ANIMALS

I. A. Siamionik, M. A. Korneeva,
V. S. Terekhov, A. O. Parashchenko, E. V. Fiodarava,
T. B. Melik-Kasumov, S. N. Rjabceva 84

MULTIPLE MALIGNANT CEREBRAL GLIOMAS. CLINICAL- PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES AND RESULTS OF COMPLEX TREATMENT

V. E. Trofimov, A. Yu. Ulitin, M. V. Matsko,
D. E. Matsko, S. A. Melchenko, N. E. Voinov,
O. M. Vorobeve, G. A. Ulitin 89

MATHEMATICAL CALCULATIONS FOR MODELING THE DAMAGED VERTEBRAL BODY WITH ADJACENT DISCS AND THE SAGITTAL ANGLE IN THE THORACIC AND LUMBAR REGIONS

V. D. Usikov, V. S. Kuftov, D. N. Monashenko,
A. A. Dolgushin 98

A CASE REPORT

HYPERTROPHIC BASAL PACHYMENINGITIS, SPREAD TO THE ORBIT, IN COMBINATION WITH THOLOS-HUNT SYNDROME: A CASE REPORT

V. V. Ivanov, A. A. Shestakov, A. V. Gorozhanin,
O. V. Mukhina, O. N. Dreval 111

LITERATURE REVIEW

CORTICOBULBAR MOTOR EVOKED POTENTIALS IN BRAINSTEM AND 4-TH VENTRICLE SURGERY (A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW)

K. N. Lapteva, R. A. Sufianov, A. A. Ogurtsova,
D. I. Pitskhelauri, V. V. Podlepich 117

MODERN APPROACHES TO PREDICTING THE COURSE AND OUTCOMES OF TREATMENT OF THE MOST COMMON MALIGNANT BRAIN TUMORS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

E. T. Nazaralieva, A. P. Gerasimov, E. T. Nazaralieva,
Yu. M. Zabrodskaya, M. A. Shevtsov, K. A. Samochernych . 122

SLEEP AND WAKE MEDIATORS AS LABORATORY BIOMARKERS OF POST-STROKE HYPERSOMNOLENCE (LITERATURE REVIEW)

I. K. Ternovykh, M. P. Topuzova, O. A. Portik, T. A. Shustova,
N. E. Dudnikova, T. M. Alekseeva 133

В 3 номере журнала в статье «Направления возможного использования графена в неврологии и нейрохирургии» была допущена ошибка в инициалах автора, правильное написание авторского коллектива: С. В. Воробьев, И. К. Терновых, А. А. Лебедев, А. Н. Смирнов, А. С. Усиков, С. П. Лебедев. Редакция приносит свои извинения.

DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_5



ЭТИКО-ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ В МЕДИЦИНЕ

А. А. Дедковский

Учреждение образования Федерации профсоюзов Беларуси «Международный университет МИТСО»,
Республика Беларусь, Казинца, 21/3, г. Минск, 220108

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются этико-правовые основы работы с персональными данными применительно к медицинской сфере. На основе анализа правовых и этических норм оказания медицинской помощи в Республике Беларусь констатируется, что проблемы в части работы с персональными данными пациентов, обеспечения технической защиты и цифровой гигиены на законодательном, морально-этическом и технологическом уровнях не решены. Делается вывод о необходимости разработки специального регламента работы с персональными данными в медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Этика, Право, Персональные данные, Медицина, Предоставление персональных данных, Распространение персональных данных, Механизм защиты.

Для цитирования: Дедковский А. А. Этико-правовые основы работы с персональными данными в медицине. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):5–8. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_5

ETHICAL AND LEGAL FRAMEWORK FOR WORKING WITH PERSONAL DATA IN MEDICINE

А. А. Dziadkouski

International University «MITSO»
Republic of Belarus, Kazintsa, 21/3, Minsk, 220108

SUMMARY. The article discusses the ethical and legal framework for working with personal data in relation to the medical field. Based on the analysis of the legal and ethical standards for the provision of medical care in the Republic of Belarus, it is stated that the problems in terms of working with personal data of patients, ensuring technical protection and digital hygiene at the legislative, moral, ethical and technological levels have not been resolved. It is concluded that it is necessary to develop a special regulation for working with personal data in medicine.

KEYWORDS: Ethics, Law, Personal data, Medicine, Provision of personal data, Dissemination of personal data, Protection mechanism.

For citation: Dziadkouski A. A. Ethical and legal framework for working with personal data in medicine. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):5–8. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_5

Введение. На протяжении всего пути своего развития человечество находится в состоянии выработки наиболее оптимальных правил оказания медицинской помощи. Основоположителем таких правил по праву считается Гиппократ, который систематизировал имевшиеся на то время правила медицинской этики на основании многовекового опыта медицины. Его труды «Клятва», «О враче», «О благоприличном поведении» содержали кодекс моральных норм, обязательных для тех, кто избрал врачевание своей профессией. Именно Гиппократу принадлежит знаменитое высказывание — «Медицина есть самое благородное из всех искусств» [1, с. 9].

Этические и правовые нормы при оказании медицинской помощи взаимосвязаны и взаимообусловлены. При этом следует отметить, что этика гораздо шире права, поскольку охватывает морально-этические и нравственные правила и принципы оказания медицинской помощи. Если для соблюдения права достаточно строго следовать определенным прави-

лам, то этика требует от врача порядочности, честности, бескорыстия в самом широком смысле слова, а это не может быть регламентировано никаким законом. Этика накладывает определенные обязательства на врача, а пациентам предоставляет гарантии безопасности еще до того, как они будут юридически сформулированы и закреплены законом [2].

Основная часть.

Основные этические и правовые принципы сформулированы международными нормами:

- Хельсинкская декларация Всемирной ассоциации врачей (принята 18-й Генеральной Ассамблеей Всемирной ассоциации врачей, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.);
- Международный кодекс медицинской этики (принят Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации в 1948 г.);
- Декларация о независимости и профессиональной свободе врача (принята Всемирной Медицинской Ассоциацией в 1986 г.).

Положения, закрепленные в данных международных актах, легли в основу всех последующих рекомендаций и национальном законодательстве, определяющем права человека и этические обязательства, которые принимают на себя врачи при оказании медицинской помощи.

Правовые и этические основы оказания медицинской помощи в Республике Беларусь регламентируются законом Республики Беларусь «О здравоохранении» от 18 июня 1993 г. № 2435-XII, предусматривающим правовые механизмы оказания медицинской помощи, повышения доступности и качества ее оказания в целях сохранения, укрепления и восстановления здоровья населения.

Оказание медицинской помощи неразрывно связано с использованием большого количества сведений о здоровье пациента, истории болезней и обращения к врачу, других данных, хранящихся в медицинских документах.

Данные в медицине играют сегодня чрезвычайно важную роль, однако отсутствуют четкие регламенты обработки и управления ими. В результате на всех уровнях использования медицинских данных возникают вопросы: кому принадлежат медицинские данные пациента, кто может ими распоряжаться, кому и как должен быть предоставлен к ним доступ? [3].

Совершенно очевидно, что медицинские документы (медицинские карты и т.п.) содержат не только медицинские, но и персональные данные. В соответствии с законом Республики Беларусь «О защите персональных данных» от 7 мая 2021 г. № 99-З (далее — Закон № 99-З) персональные данные — любая информация, относящаяся к идентифицированному физическому лицу или физическому лицу, которое может быть идентифицировано (п. 1, ст. 1). Анализ Закона № 99-З позволяет разделить персональные данные на 2 группы:

- общедоступные — персональные данные, распространяемые самим субъектом персональных данных либо с его согласия или распространенные в соответствии с требованиями законодательных актов (п. 6, ст. 1 Закона № 99-З);
- конфиденциальные, к которым можно отнести биометрические персональные данные — информация, характеризующая физиологические и биологические особенности человека, которая используется для его уникальной идентификации (отпечатки пальцев рук, ладоней, радужная оболочка глаза, характеристики лица и его изображение и другое) (п. 1, ст. 1 Закона № 99-З); генетические персональные данные — информация, относящаяся к наследуемым либо приобретенным генетическим характеристикам человека, которая содержит уникальные данные о его физиологии либо здоровье и может быть выявлена, в частности, при исследовании его биологического образца (п. 3, ст. 1 Закона № 99-З); специальные персональные данные — персональные данные, касающиеся расовой либо национальной при-

надлежности, политических взглядов, членства в профессиональных союзах, религиозных или других убеждений, здоровья или половой жизни, привлечения к административной или уголовной ответственности (п. 9, ст. 1 Закона № 99-З).

В соответствии с Инструкцией Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.06.2021 № 74 «О формах и порядке дачи и отзыва согласия на внесение и обработку персональных данных, информации, составляющей врачебную тайну, отказа от их внесения и обработки и порядке информирования о праве на отказ от внесения информации, составляющей врачебную тайну, в централизованную информационную систему здравоохранения» перед внесением персональных данных, информации, составляющей врачебную тайну, в электронную медицинскую карту пациента, информационную систему должно быть получено письменное согласие пациента или лиц, указанных в части второй статьи 18 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении», на внесение и обработку персональных данных пациента, информации, составляющей врачебную тайну. Согласие дается однократно при первичном посещении государственной организации здравоохранения.

Таким образом, после получения согласия пациента медицинский работник получает правовое основание на обработку персональных данных, в том числе информации, составляющей врачебную тайну. Вместе с тем, обработкой персональных данных является любое действие или совокупность действий, совершаемых с персональными данными, включая сбор, систематизацию, хранение, изменение, использование, обезличивание, блокирование, распространение, предоставление, удаление персональных данных (абз. 6 ст. 1 Закона № 99-З). При этом Закон № 99-З различает предоставление и распространение персональных данных:

- предоставлением персональных данных являются действия, направленные на ознакомление с персональными данными определенных лиц или круга лиц (абз. 10 ст. 1 Закона № 99-З);
- распространением персональных данных являются действия, направленные на ознакомление с персональными данными неопределенного круга лиц (абз. 11 ст. 1 Закона № 99-З).

В этой связи на практике возникает ряд проблем, требующих дальнейшего правового и этического регулирования:

- принадлежность персональных данных, в том числе информации, составляющей врачебную тайну, пациента;
- круг лиц, имеющих право распоряжения указанными данными;
- механизм предоставления доступа в части объема информации и круга лиц, имеющих право ознакомления.

Поставленные вопросы являются следствием реально существующей опасности использования персональных данных в аморальных, зачастую преступ-

ных целях. «Как утверждают независимые эксперты, на чёрном рынке ценность медицинской информации в 10 раз выше финансовой. Полученные незаконным методом сведения о здоровье могут использоваться в ущерб пациентам. Это и обманы пенсионеров, когда им пытаются продать препараты-пустышки за баснословные суммы. Или желание выручить деньги с угрозами обнародования диагнозов у известных личностей и другие случаи» [4]. И таких случаев сотни, так, в декабре 2021 года стало известно о взломе компьютерных систем частного медицинского центра «Пятая точка», расположенного в городе Артем Приморского края. В конце 2021 года на продажу были выставлены данные десятков тысяч пациентов российской наркологической клиники Verimed. 23 марта 2021 года стало известно о возбуждении уголовного дела после утечки данных переболевших COVID-19 москвичей. Речь идет об утечке данных, которые подтвердилась в декабре 2020 года (в СМИ писали об утечке сведений 300 тыс. москвичей, власти подтвердили 100 тыс.). Отмечалось, что передачу данных третьим лицам допустили сотрудники, которые занимались обработкой служебных документов. В конце декабря 2020 года стало известно, что хакеры украли данные британской сети косметологических клиник на 900 Гб и угрожают опубликовать откровенные фотографии пациентов до и после операции. Сеть клиник Transform Hospital Group подтвердила атаку вируса-вымогателя и проинформировала полицию о нарушении [5].

Эксперты компании Group-IB связали утечку «с недостаточным уровнем зрелости организаций, выступающих операторами таких данных». Хранить такую информацию в Excel-таблицах и других файлах без авторизации, паролей, политик доступов и других базовых принципов защиты персональных данных в 2021 году — это как прятаться, закрывая глаза, и думать, что тебя никто не видит [5].

Вместе с тем, глобальная цифровизация, развитие цифровой экономики, цифровая трансформация повседневной жизни общества ставит перед медицинским сообществом соответствующую задачу использования информационно-коммуникационных технологий при работе с пациентами и их персональными данными.

В Республике Беларусь в закон «О здравоохранении» от 11.12.2020 №94-З введена новая глава «Информационное обеспечение в области здравоохранения», которая предусматривает создание, развитие, сопровождение и эксплуатация централизованной информационной системы здравоохранения (далее — ЦИСЗ); оказание медицинской помощи, медицинское наблюдение и проведение медицинских экспертиз с применением телемедицинских технологий.

В силу ст. 37–6 закона Республики Беларусь «О здравоохранении» ЦИСЗ представляет собой интегрированную информационную систему, обеспечивающую централизованное хранение и обработку медицинской информации в области здравоохранения, включая базы (банки) данных, реестры (регистры)

в здравоохранении, информационное взаимодействие и доступ в установленном порядке пользователей ЦИСЗ к указанной информации.

ЦИСЗ является государственной информационной системой. В рамках эксплуатации ЦИСЗ осуществляются:

- получение, передача, сбор, обработка, накопление, хранение, поиск, предоставление медицинской информации, а также защита информации в области здравоохранения;
- формирование электронной медицинской карты пациента, других электронных медицинских документов, единого электронного архива медицинской информации о пациентах, иных информационных ресурсов, государственной статистики здравоохранения;
- обезличивание в порядке, установленном Министерством здравоохранения, персональных данных лиц, которым оказывается медицинская помощь;
- обеспечение доступа граждан к электронным сервисам в области здравоохранения;
- удаленное предоставление информации государственным органам и организациям в установленных законодательными актами случаях.
- Информационные ресурсы централизованной информационной системы здравоохранения включают:
 - электронную медицинскую карту пациента, другие электронные медицинские документы;
 - сведения, содержащиеся в едином электронном архиве медицинской информации о пациентах;
 - сведения об организациях здравоохранения, других организациях, которые наряду с основной деятельностью также осуществляют медицинскую, фармацевтическую деятельность;
 - сведения об индивидуальных предпринимателях, осуществляющих медицинскую, фармацевтическую деятельность;
 - сведения о лицах, которым оказывается медицинская помощь;
 - сведения о медицинских документах и сведения об организациях здравоохранения, других организациях, которые наряду с основной деятельностью также осуществляют медицинскую, фармацевтическую деятельность, индивидуальных предпринимателях, осуществляющих медицинскую, фармацевтическую деятельность, у которых медицинские документы созданы и хранятся;
 - сведения статистического наблюдения в области здравоохранения, а также сводную аналитическую информацию по вопросам осуществления медицинской деятельности и оказания медицинской помощи;
 - сведения об организации оказания высокотехнологической медицинской помощи;
 - классификаторы, справочники, нормативно-справочную и иную информацию в области здравоохранения.

ЦИСЗ обеспечивает возможность предоставления гражданам доступа к услугам в области здравоохранения с использованием личного электронного кабинета пациента. Личный электронный кабинет пациента представляет собой веб-интерфейс доступа пациента к общегосударственной автоматизированной информационной системе, предназначенный для обеспечения электронного взаимодействия с ЦИСЗ.

Законом (пункт 6 статьи 1) предусматриваются также полномочия Совета Министров по определению порядка функционирования и использования ЦИСЗ, а также полномочия Министерства здравоохранения — по определению порядка разработки, формирования, ведения, эксплуатации информационных систем, информационных ресурсов, баз (банков) данных и (или) реестров (регистров) в здравоохранении, входящих в состав ЦИСЗ, требований к ним, а также порядка их взаимодействия с ЦИСЗ.

Таким образом, создана правовая основа, направленная на совершенствование законодательного регулирования оказания медицинской помощи, расширение возможностей организаций здравоохранения по использованию современных информационно-коммуникационных технологий при оказании медицинской помощи.

Заключение. Изложенное позволяет сделать следующие выводы:

1. Поставленные выше проблемы в части работы с персональными данными пациентов на законодательном, морально-этическом и технологическом уровнях не решены. В этой связи представляется целесообразным разработать регламент работы с персональными данными, позволяющий:

- определить круг медицинских работников, имеющих право на ознакомление с персональными данными, объем и вид таких данных (общедоступные, биометрические, генетические, специальные, иные, установленные организацией);

- круг лиц медицинских работников, имеющих право на распространение персональных данных, объем и вид таких данных (общедоступные, биометрические, генетические, специальные, иные, установленные организацией);
- обеспечить наличие возможности контроля за тем, кто и когда обрабатывал персональные данные и насколько правомочно;
- определение порядка доступа в персональным данным из сторонних организаций.

2. Эффективность существующих механизмов защиты персональных данных как показывает практика крайне низка. Видится необходимым разработать комплекс рекомендаций, направленных на обучение, переподготовку, повышение квалификации в части цифровой гигиены в каждой медицинской организации, в компетенцию которой входит обработка персональных данных, а также повышение технической и криптографической защиты персональных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Работа выполнена в рамках договора о научно-практическом содружестве между учреждением образования Федерации профсоюзов Беларуси «Международный университет МИТСО» и Российским нейрохирургическим институтом им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

ORCID автора / ORCID of author:

Дедковский Андрей Александрович/
Dedkovsky Andrei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0001-8406-3436>

Литература/References

1. Коваленко А.И., Пискун А.И., Тимошенко Т.В. Мораль и право в медицине: Учебное пособие — Благовещенск, 2007. [Kovalenko A. I., Piskun A. I., Timoshenko T. V. Morality and Law in Medicine: Textbook — Blagoveshchensk, 2007].
2. Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/12239>. — Дата доступа: 19.01.2022. [Bioethical problems of clinical trials of drugs [Electronic resource]. — Access mode: <https://www.apteka.ua/article/12239>. — Access date: 01/19/2022.]
3. Ключевые проблемы и перспективы управления национальными медицинскими данными [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.osp.ru/articles/2019/0808/13055062>. — Дата доступа: 19.01.2022. [Key problems and prospects for managing national medical data [Electronic resource]. — Access mode: <https://www.osp.ru/articles/2019/0808/13055062>. — Access date: 01/19/2022].
4. Защита персональных данных в медицине [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.bit-medic.ru/articles/zashita-personalnyh-dannyh/>. — Дата доступа: 19.01.2022. [Protection of personal data in medicine [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.bit-medic.ru/articles/zashita-personalnyh-dannyh/>. — Access date: 01/19/2022]
5. Утечки данных в медицинских учреждениях [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://zdrav.expert/index.php>. — Дата доступа: 19.01.2022. [Data leaks in medical institutions [Electronic resource]. — Access mode: <https://zdrav.expert/index.php>. — Access date: 01/19/2022].



КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДИСПРОПОРЦИЯ У ДЕТЕЙ С КРАНИОСИНОСТОЗАМИ

В. П. Иванов¹, С. В. Трущелева¹, А. П. Герасимов¹,
М. Р. Маматханов¹, А. В. Ким¹, К. А. Самочерных²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», МЗ РФ,
ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия

²«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
МЗ РФ, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

Краниосиностоз — заболевание, заключающееся в преждевременном сращивании черепных швов, что ведет к развитию специфической деформации черепа. Данная деформация сопряжена как с локальной компрессией различных участков головного мозга, так и с формированием синдрома внутричерепной гипертензии. Оба данных феномена являются проявлением краниocereбральной диспропорции, прогрессирование которой может приводить к краниостенозу.

ЦЕЛЬ: анализ данных длительного мониторинга внутричерепного давления у пациентов с краниосиностозами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: мониторинг внутричерепного давления проводился 9 пациентам с различными несиндромальными формами краниосиностозов. Проводился анализ средних значений внутричерепного давления, кривых изменения внутричерепного давления и параметров пульсовых колебаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ: по данным мониторинга отмечалось наличие декомпенсированной формы внутричерепной гипертензии у 7 из 9 пациентов. Отмечались характерные изменения кривых внутричерепного давления, указывающие на декомпенсированный характер внутричерепной гипертензии. У 2 пациентов с выраженной деформацией черепа не было выявлено признаков внутричерепной гипертензии.

ВЫВОДЫ: прогрессирование краниocereбральной диспропорции при краниосиностозе может приводить к снижению интракраниального комплаенса и развитию синдрома внутричерепной гипертензии. Золотым стандартом в оценке внутричерепного давления и состояния интракраниального комплаенса является длительный инвазивный мониторинг внутричерепного давления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краниосиностоз, краниостеноз, краниocereбральная диспропорция, синдром внутричерепной гипертензии, инвазивный мониторинг ВЧД, интракраниальный комплаенс, лакунарная краниопатия, синдром малой задней черепной ямки.

Для цитирования: В. П. Иванов, С. В. Трущелева, А. П. Герасимов, М. Р. Маматханов, А. В. Ким, К. А. Самочерных. Краниocereбральная диспропорция у детей с краниосиностозами. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):9–21. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_9

CRANIOCEREBRAL DISPROPORTION IN CHILDREN WITH CRANIOSYNOSTOSES

V. P. Ivanov¹, S. V. Trusheleva¹, A. P. Gerasimov¹,
M. R. Mamatkhanov¹, A. V. Kim¹, K. A. Samochernykh²

¹“Almazov National Medical Research Centre”, 2, Akkuratova st., Saint-Petersburg, 197341, Russia

²“Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre”,
12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia

Craniosynostosis is a disease characterized by premature fusion of the cranial sutures, which leads to the development of a specific deformation of the skull. This deformation is associated with both local compression of various parts of the brain and the forming of intracranial hypertension syndrome. Both of these phenomena are a manifestation of craniocerebral disproportion, the progression of which can lead to craniostenosis.

OBJECTIVE: to analyze data from long-term monitoring of ICP in patients with craniosynostosis.

MATERIALS AND METHODS: monitoring of intracranial pressure was carried out in 9 patients with various non-syndromic forms of craniosynostosis. This analysis was made of the average values of ICP, ICP change curves and parameters of pulse fluctuations.

RESULTS: according to the monitoring data, the presence of a decompensated form of intracranial hypertension was noted in 7 out of 9 patients. There were characteristic changes in ICP curves, indicating decompensation of intracranial hypertension. In 2 patients with severe skull deformation, there were no signs of intracranial hypertension.

CONCLUSIONS: the progression of craniocerebral disproportion in craniosynostosis can lead to the decrease in intracranial compliance and the development of intracranial hypertension syndrome. The gold standard in assessing intracranial pressure and intracranial compliance is long-term invasive monitoring of intracranial pressure.

KEY WORDS: craniosynostosis, craniostenosis, intracranial hypertension syndrome, invasive ICP monitoring, intracranial compliance, lacunar skull defect, the small posterior cranial fossa syndrome.

For citation: V.P. Ivanov, S.V. Truscheleva, A.P. Gerasimov, M.R. Mamatkhanov, A.V. Kim, K.A. Samochernykh. Craniocerebral disproportion in children with craniosynostoses. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2022;14(4):9–21. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_9

Введение.

Краниосиноз — заболевание, при котором происходит преждевременное закрытие черепных швов. Клинические проявления краниосинозов (КС) зависят от некоторых факторов, основные из которых — тип и количество пораженных швов. Чаще всего встречается изолированное поражение одного из швов свода черепа: сагиттального, коронарного, метопического или лямбдовидного. В таких случаях формируется деформация черепа, специфическая для каждого шва. При поражении сразу нескольких швов и/или синдромальном характере КС возникают более грубые деформации, сопровождающиеся неврологическими и функциональными нарушениями. Данные утверждения справедливы для детей раннего возраста, по литературным данным таковым является период до 1 года [1, 2, 17, 20].

Существуют исследования, указывающие на высокий риск развития неврологических нарушений у детей старшего возраста при несвоевременной коррекции деформации черепа, что справедливо для любого типа КС. Чаще всего страдают интеллект, память и речевое развитие. У детей снижается толерантность к эмоциональной и интеллектуальной нагрузке, что становится более существенным в школьном возрасте. В отдельных случаях клиническое течение заболевания сопровождается выраженной цефалгией, неврастеническим синдромом, снижением остроты зрения.

В ряде случаев появление клинических признаков КС связывают с истощением компенсаторных возможностей краниоспинальной системы на фоне прогрессивного течения заболевания и развитием краниocereбральной диспропорции (КЦД) [3, 4, 5, 6, 7, 13, 17].

Существует несколько основных методик хирургической коррекции КС: сатуректомия, реконструкция черепа, дистракционный остеосинтез [10, 11, 12, 17]. В клинической практике нередко встречаются пациенты, оперативное лечение которых не выполнено в рекомендуемый срок до 12 месяцев. Наиболее частой причиной задержки лечения становится информирование пациентов о сугубо косметическом характере патологии и возможности значительной коррекции деформации с возрастом.

Дискуссии вызывает степень влияния той или иной формы КС на нейрокогнитивные функции детей в разных возрастных периодах. Действительно,

на данный момент не существует методов диагностики, позволяющих объективно оценить степень выраженности неврологических нарушений у детей раннего возраста при том или ином типе КС и возможность их потенциальной консервативной коррекции [18].

Однако оценка КЦД производится по косвенным признакам: наличие лакунарной краниопатии (ЛК), снижение интракраниального объема (по данным КТ-вольюметрии), степень выраженности деформации (по данным морфометрического анализа черепа), деформация и уменьшение ликворосодержащих пространств и некоторые другие [21, 22, 28]. Данные о наличии внутричерепной гипертензии (ВЧГ) можно получить при проведении нейроофтальмологического обследования, однако этот метод также имеет ряд ограничений и чаще указывает на запущенный характер и декомпенсацию патологического процесса [23, 31].

По литературным данным норма внутричерепного давления (ВЧД) у детей зависит от возраста и находится в пределах 5–15 мм ртутного столба [24, 25]. Наиболее точным методом оценки ВЧД является инвазивный мониторинг. Чаще всего упоминаются дискретные измерения ликворного давления посредством люмбальной пункции, что на наш взгляд и по мнению других авторов не является достоверным. При подобном методе обследования большое значение имеет компенсаторное влияние краниоспинальной системы, положение больного, условия выполнения пункции [24, 27, 30]. Более того, для детей с субкомпенсированной ВЧГ и длительно существующей КЦД нехарактерно постоянное стойкое повышение ВЧД, чаще оно имеет характер плато и редко выявляется при дискретном исследовании. Также остаются дискуссионными абсолютные показатели среднего ВЧД у пациентов с КЦД [26]. На современном этапе большее значение имеет анализ трендов ВЧД, пульсовых волн при длительном инвазивном мониторинге и определение компенсаторных резервов (PVI, RAP, AMP) для каждого конкретного пациента. Золотым стандартом при этом является ночной инвазивный мониторинг ВЧД [24, 29].

Анализ кривых ВЧД позволяет выявить некоторые характерные для декомпенсации компенсаторных резервов особенности (или признаки КЦД).

Целью данной работы стал анализ данных длительного мониторинга ВЧД у пациентов с КС.

Материалы и методы. За 2020 год в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» был проведен мониторинг внутричерепного давления 9 пациентам с различными формами КС. Возраст пациентов составил от 3 лет 2 месяцев до 8 лет (средний возраст — 64 месяца). Распределение по полу: 8 мальчиков и 1 девочка. У 7 пациентов верифицирован сагиттальный КС, у одного — сагиттальный и бикоронарный КС, одному ребенку был выставлен диагноз панкраниосиноз. По результатам генетического обследования синдромальные формы КС не выявлены. Всем пациентам проводилось клиническое (неврологическое, нейропсихологическое, офтальмологическое) и нейровизуализационное обследование (КТ и МРТ головного мозга), выполнялись функциональные методы обследования (ЭЭГ и церебральная оксиметрия).

Нейропсихологическая оценка пациентов осуществлялась с помощью «Методики определения уровня психического развития детей раннего возраста» (Методические рекомендации ЦОЛИУ врачей, 1984). Методика носит скрининговый характер, предполагает достаточно точное выявление дефектных

зон развития и показывает высокое диагностическое значение для оценки динамики психомоторного развития в процессе лечения данной патологии.

В результате комплексного обследования было отмечено, что у всех больных, помимо деформации черепа, имела место та или иная клиническая симптоматика, которая не позволяла однозначно принять решение в пользу хирургического лечения. Пятерым пациентам диагноз был установлен в возрасте до 1,5 лет, однако выбрана консервативная тактика ведения. У 4 пациентов диагноз выявлен впервые на основании КТ, выполненной в связи с наличием жалоб на головные боли, задержку психического развития (ЗПР) — снижение темпов психомоторного развития, более позднее приобретение социальных и моторных навыков, в том числе задержка речевого развития (ЗРР).

Пациенты 4 и 8 — дети из двойни, имеют сопутствующее заболевание — гипопаратиреоз, на фоне которого развился вторичный КС сагиттального шва.

В таблице 1 представлены клинические данные пациентов на момент поступления.

Таблица 1. Клиническое представление пациентов. CI — цефалический индекс, ЛК — лакунарная краниопатия.
Table 1. Clinical presentation of patients. CI — cephalic index, LC — lacunar craniopathy (lacunar skull defect).

№	Возраст	Тип КС	Данные нейровизуализации	Клинические данные	Данные осмотра нейропсихолога
1	3 г 2 м	Сагиттальный	CI 66 %, скафоцефалия, ЛК, Киари I	Головные боли, ЗПР	Эмоциональная неустойчивость, поведенческие нарушения, аутоагрессия, нарушения сна
2	2 г 10 м	Сагиттальный	CI 67 %, скафоцефалия, ЛК	Гипертензионный синдром, ЗПР	Нарушения экспрессивной речи, дизартрия, гиперактивность, уплощение эмоционально-волевой сферы
3	3 г	Сагиттальный и бикоронарный	CI 90 %, брахицефалия, ЛК	Головные боли, ЗПР, ЗРР	Эмоциональная неустойчивость, эйфоричность, нарушения речевых навыков и социализации
4	7 л 3 м	Сагиттальный	CI 68 %, скафоцефалия, ЛК, Киари I	Головные боли	Нарушения фонематического слуха, эмоциональная лабильность, нарушения сна, невращения
5	6 л 5 м	Сагиттальный	CI 64 %, скафоцефалия, ЛК	Гипертензионный синдром	Эмоциональная лабильность, импульсивность, недоразвитие логического мышления, недоразвитие мелкой моторики, дизартрия, уплощение графомоторных навыков
6	3 г 9 м	Панкраниосиноз	CI 92 %, микрокrania, выраженная ЛК, Киари I	Гипертензионный синдром, застой на глазном дне	Исследование затруднено в связи с языковым барьером
7	8 л	Сагиттальный	CI 64 %, скафоцефалия, ЛК	Интенсивные частые головные боли	Эмоциональная лабильность
8	7 л 3 м	Сагиттальный	CI 69 %, скафоцефалия, ЛК, Киари I	Редкие головные боли	Стертая дизартрия, тенденция к гиперактивности
9	6 л 11 м	Сагиттальный	CI 68 %, скафоцефалия, ЛК	Задержка речевого развития, пароксизмальный синдром	Неустойчивость внимания, нарушения мелкой моторики, низкий объем слухоречевой памяти, недостаточность фонематического слуха, смешанная дизартрия, эмоциональная лабильность, снижение регулирующей функции речи

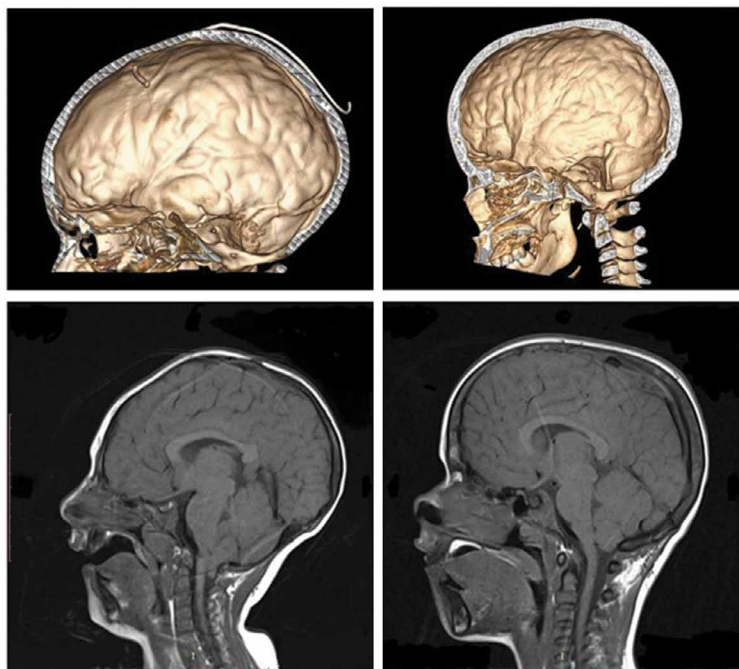


Рисунок 1. Лакунарная краниопатия и мальформация Киари I у пациентов с краниосиностозами.
Figure 1. Lacunar skull defect and Chiari I malformation in patients with craniosynostoses.

Косвенные признаки краниocereбральной диспропорции отмечались у всех пациентов. Наиболее характерной в данном случае являлась картина “пальцевых вдавлений” — лакунарной краниопатии (ЛК). Стоит отметить, что в нашем исследовании степень выраженности краниопатии коррелировала с выраженностью и тяжестью ВЧД (рис. 1).

Другим возможным косвенным признаком КЦД являлась деформация и уменьшение объема ликворосодержащих пространств. Наиболее часто подобные явления встречаются у пациентов с асимметричными формами КС.

Мальформация Киари в составе синдрома “малой задней черепной ямки” была выявлена у 4 из 9 пациентов.

Выявленные по данным обследований признаки предполагали у пациентов наличие КЦД.

Лечение детей с КС в старшем возрасте сопряжено с рядом сложностей. В связи с длительно прогрессирующей деформацией свода черепа происходит деформация его основания, что не поддается хирургической коррекции [14]. Часто встречаются проблемы с оссификацией послеоперационных дефектов [8, 9, 19]. Немаловажным являлось то, что на момент обследования 7 из 9 детей практически преодолели все критические этапы развития головного мозга и черепа, что могло и вовсе свидетельствовать о компенсированном характере патологии и о сохранности компенсаторных резервов мозга [15, 16]. Ни у одного пациента не было выявлено другого органического поражения головного мозга.

В связи с этим было принято решение о проведении мониторинга внутричерепного давления по “золотому стандарту”: на протяжении 10 ча-

сов во время ночного сна в течение 3 суток. Общая продолжительность мониторинга составила 30 часов [24, 29]. Использовались эпидуральные датчики, которые устанавливались в соответствии с рекомендациями производителя. Интерпретации подвергались средние значения ВЧД и графические тренды (рис. 2).

Волны Люндберга А — “волны плато” — резкие длительные участки повышения ВЧД, длящиеся 10–30 минут. Волны плато характеризуются: стойким повышением средних значений ICP, повышением пульсовой амплитуды, длительностью 20–40 минут и клинической манифестацией. Данные волны часто возникают у пациентов с тяжелой ЧМТ и предшествуют развитию дислокации и вклинения.

Волны Люндберга В — осциллирующие волны с частотой 1–2 в минуту, указывают на нестабильный характер внутричерепного давления.

Кривая ВЧД состоит из волн, генерируемых дыхательным циклом, и волн, генерируемых артериальной пульсацией. При анализе кривой ВЧД артериального цикла выделяют несколько пиков: 1 пик — “ударная волна” — характеризует артериальную пульсацию в систолу, и в норме является самым высоким по амплитуде пиком. 2 пик — tidal wave — напрямую отражает интракраниальный комплаенс, является динамической реакцией микроциркуляторного русла на артериальную пульсацию. В норме не превышает 1 пик за счет эластических свойств краниоспинальной системы. 3 пик — дилятационная волна — характеризует снижение давления при закрытии аортального клапана (рис 2б). Подъем 2 пика говорит о снижении интракраниального комплаенса и повышении ВЧД.

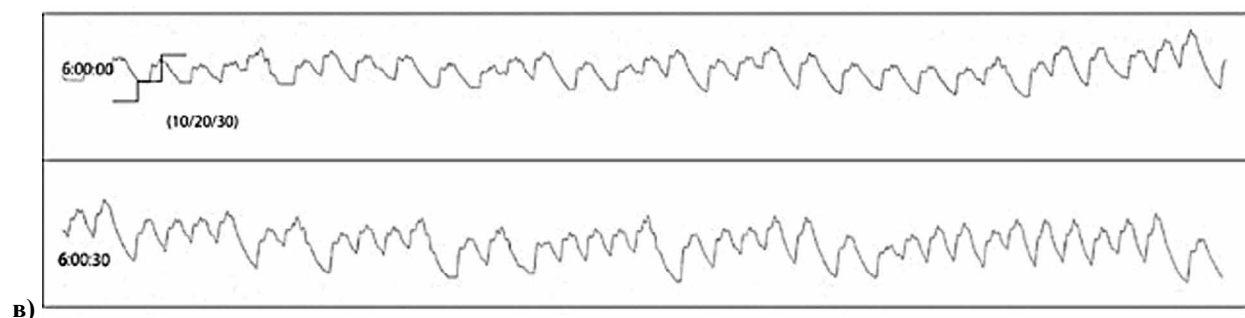
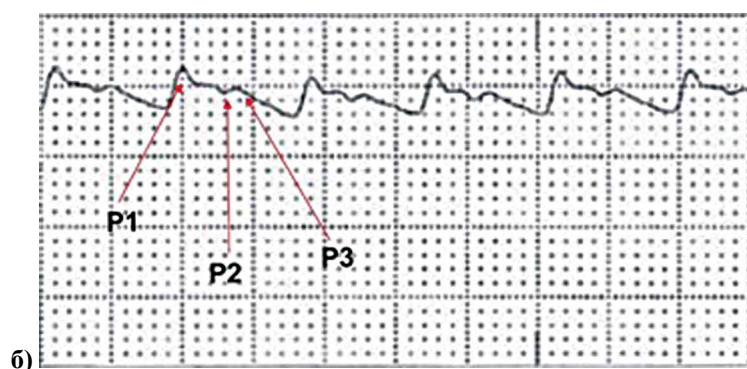
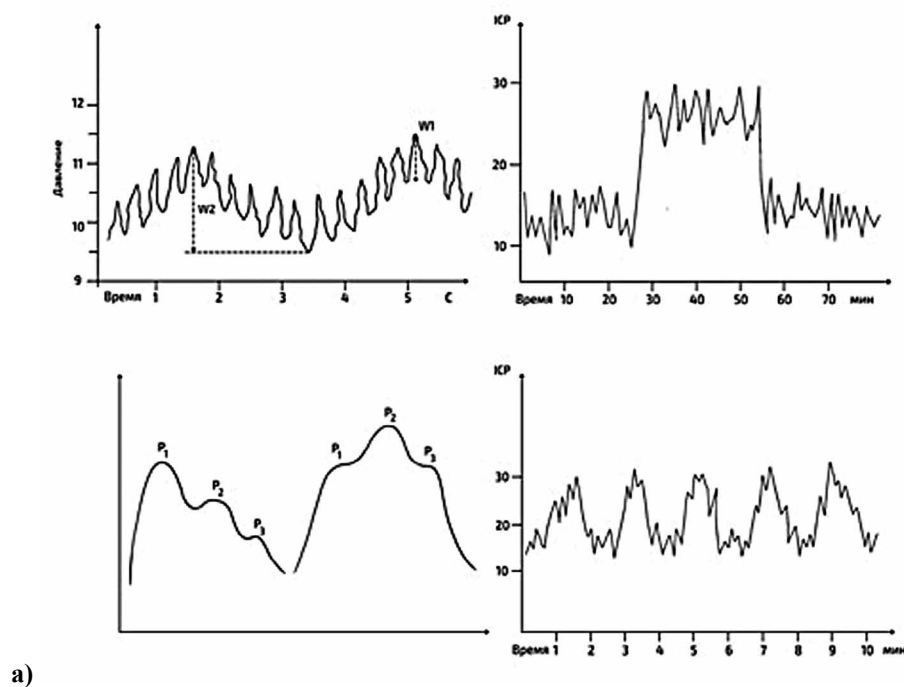


Рисунок 2. Волны и пики в анализе кривой ВЧД.

а) схематическое изображение кривой ВЧД и пульсовых волн (объяснение в тексте); б) вид пульсовых волн при сохранных компенсаторных механизмах: p1 — систолический пик; p2 — цереброваскулярный ответ (показатель цереброваскулярного комплаенса); p3 — диастолический пик; в) запись мониторинга пациента; обращает на себя внимание высокая амплитуда пульсовых колебаний с преобладанием p-пика, что говорит о снижении цереброваскулярного комплаенса.

Figure 2. Waves and peaks in ICP curve analysis.

а) schematic representation of the ICP curve and pulse waves (explanation in the text); б) type of pulse waves with preserved compensatory mechanisms: p1 — systolic peak; p2 — cerebrovascular response (indicator of cerebrovascular compliance); p3 — diastolic peak; в) patient's monitoring record, there is a high frequency of pulse fluctuations with a predominance of the p-peak, which indicates a decrease in cerebrovascular compliance.



Рисунок 3. Мониторинг в ОРИТ.

Figure 3. Monitoring in the ICU.

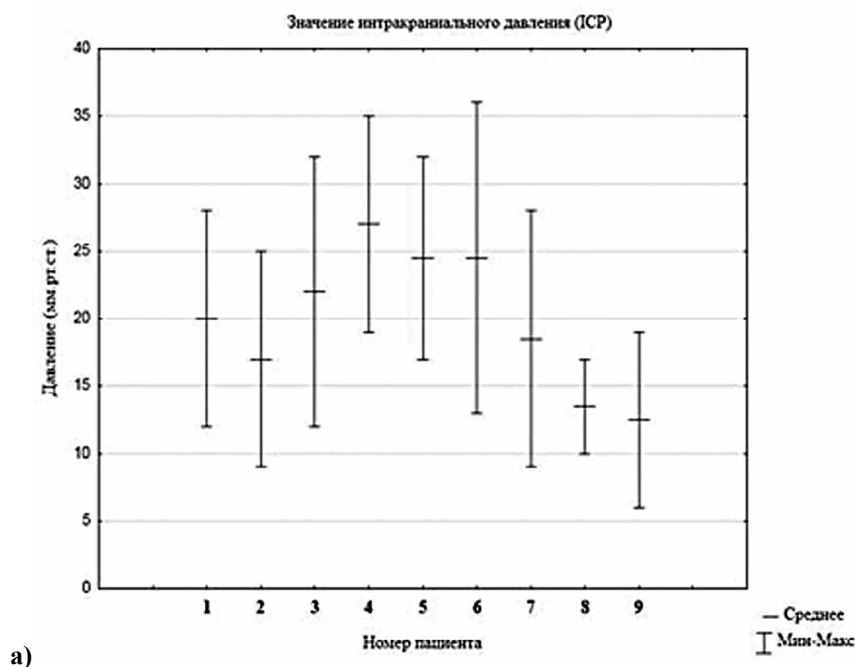
Немаловажной характеристикой кривой ВЧД является также амплитуда пульсовых волн (АМР), генерируемых артериальной пульсацией. При снижении интракраниального комплаенса амплитуда этих волн повышается. На основании изменения амплитуды возможна количественная оценка PVI [24, 26, 29, 32, 33, 34] (рис. 3).

Результаты.

Как указывалось ранее, среднее ВЧД не является критерием оценки мозгового комплаенса, так как не показывает уровень компенсаторных возможностей краниоспинальной системы. Более того, в условиях хронической длительно персистирующей КИД данные параметры могут видоизменяться. Помимо

средних значений ВЧД мы указали также минимальные значения ВЧД и максимальные, выявленные во всех случаях в период А волн Люндберга (рис. 4). Немаловажным параметром оценки мозгового комплаенса являлась амплитуда пульсовых волн, для которой указывались минимальные и максимальные значения (соответствующие минимальным и максимальным значениям ВЧД), а также Δ значений этих колебаний.

При анализе кривых пульсовых волн у разных пациентов были получены схожие изменения. Эпизоды повышения ВЧД чаще носили характер плато и только в 2 случаях (пациенты 4 и 5) признаки декомпенсации носили постоянный характер (рис.5).



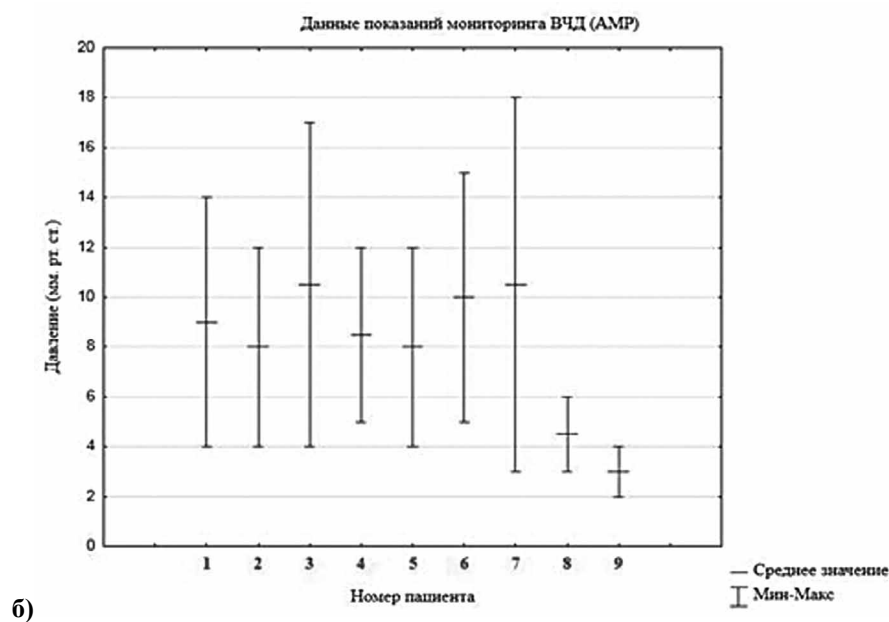


Рисунок 4. а, б):
Данные показаний
мониторинга ВЧД.
Figure 4. а, б):
ICP monitoring data.

б)



Рисунок 5.
Плато Люндберга
(волна А типа).
Figure 5.
Lundberg plateau
(A-type wave).

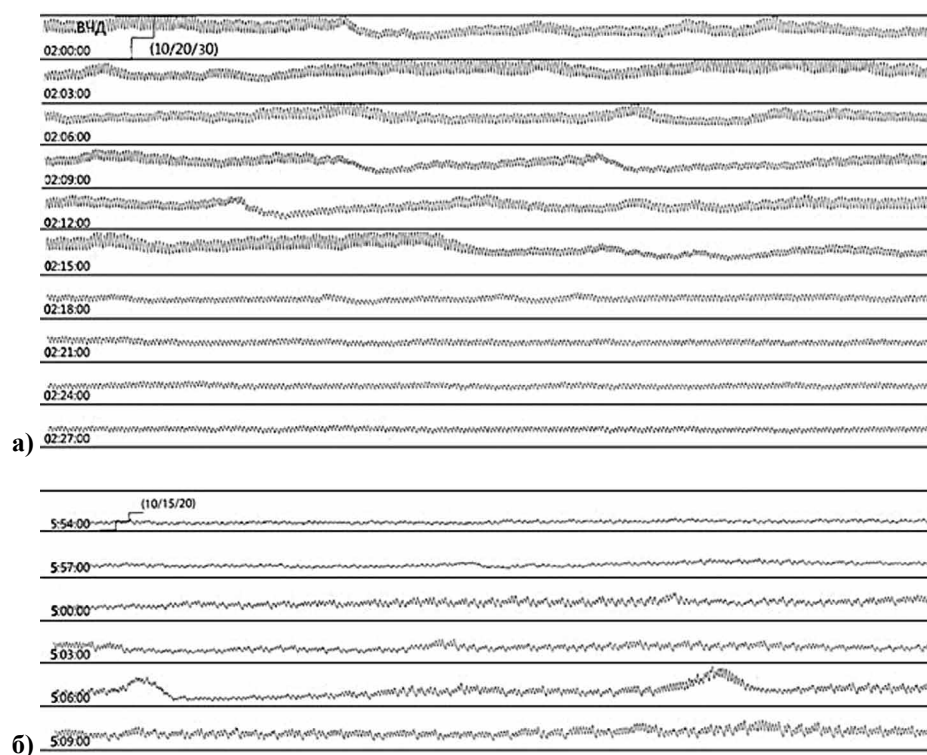


Рисунок 6. Волны Люндберга
на временной кривой:
а) тип А (“плато”),
б) тип В. Отчетливо видно
изменение амплитуды
пульсовых колебаний
при повышении ВЧД,
что говорит об истощении
компенсаторных механизмов
интракраниального
комплаенса.

Figure 6. Lundberg waves
on the temporal curve:
а) A-type (“plateau”),
б) B-type. The change in the
amplitude of pulse fluctuations
with an increase in ICP indicates
the exhaustion of compensatory
mechanisms of intracranial
compliance.

У большей части пациентов при значениях ВЧД близких к нормальным (по данным публикаций, данной отметкой является значение в 15 мм рт. ст.), кривая пульсовых волн носила компенсированный характер с низкой амплитудой и преобладанием пульсовой волны (рис. 7).

Стоит отметить, что акт дыхания и спонтанная двигательная активность не влияла на показатели ВЧД. Данный факт подтверждается отсутствием полиморфизма кривой при оценке их с плетизмом дыхательных движений (рис. 8).

С повышением ВЧД у пациентов наблюдались характерные признаки истощения компенсаторных возможностей с изменением вида кривой: отмечалось преобладание 2 пика с увеличением амплитуды пульсовых колебаний. Из рисунка 9 видно, что дельта

АМР тем больше, чем больше разница между минимальным и максимальным показанием ИСР.

По результатам мониторинга у всех пациентов отмечены эпизоды повышения ВЧД выше возрастной нормы в 15 мм рт.ст., однако у 2 пациентов такое повышение носило компенсированный характер и не вызывало изменение пульсовой кривой (рис. 10). Также у данных пациентов не выявлено волн Люндберга А и В типа за весь период наблюдения. Средние значения ВЧД у данных пациентов 13 мм рт.ст (см. рис. 4).

В остальных случаях изменения кривой наблюдались либо постоянно (пациенты 4 и 5), либо во время плато. В данном исследовании нам не удалось найти клинические проявления повышенного ВЧД, поскольку мониторинг проводился в ночное время и активных жалоб пациенты не предъявляли (рис. 11).



Рисунок 7. Компенсированный характер кривой ВЧД.
Figure 7. Compensated ICP curve.

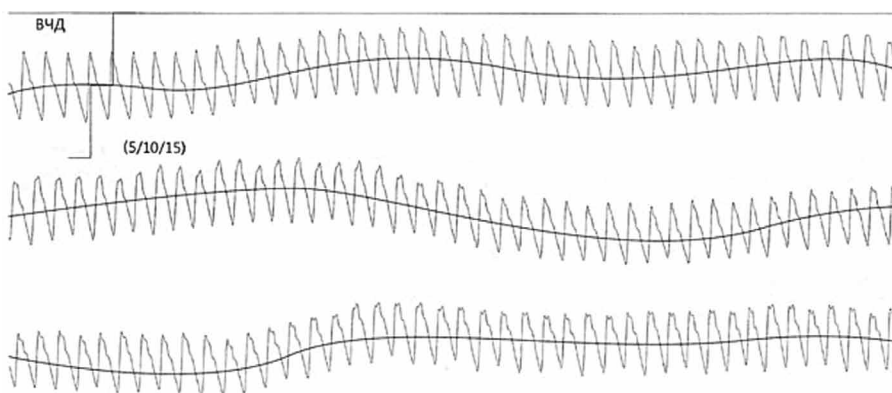


Рисунок 8. Дыхательные волны. Отсутствует полиморфизм кривой несмотря на видимые колебания ВЧД. Амплитуда пульсовых колебаний в данном случае менее 2 мм рт. ст.
Figure 8. Respiratory waves. There is no curve polymorphism despite visible fluctuations in ICP. The amplitude of pulse fluctuations in this case is less than 2 mmHg.

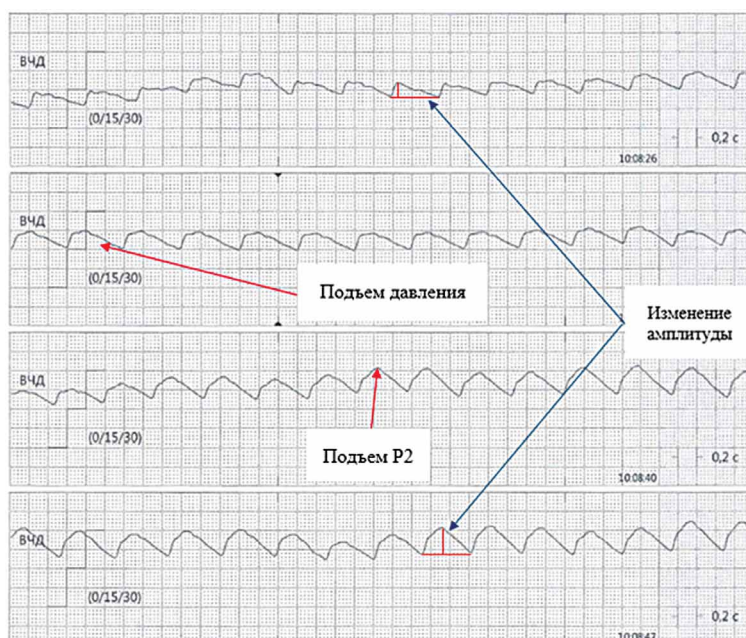


Рисунок 9. Полиморфизм кривой в первую минуту плато. Изменение амплитуды пульсовых колебаний имеет зависимость с исходным уровнем ИСР и разницей между минимальными и максимальными показателями ИСР за период мониторинга.

Figure 9. Curve polymorphism in the first minute of the plateau. The change in the amplitude of pulse fluctuations is dependent on the initial level of ICP and the difference between the minimum and maximum ICP values for the monitoring period.

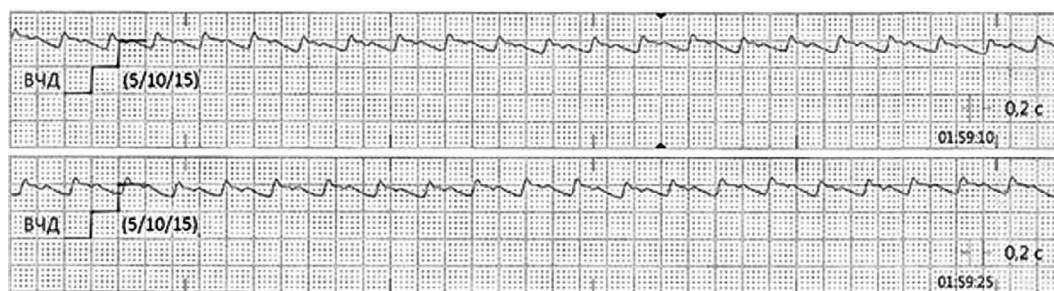


Рисунок 10. Кривая ВЧД пациента 8 при максимальном значении ВЧД — 17 мм рт. ст.

Figure 10. ICP curve of patient 8 with a maximum ICP value of 17 mmHg.

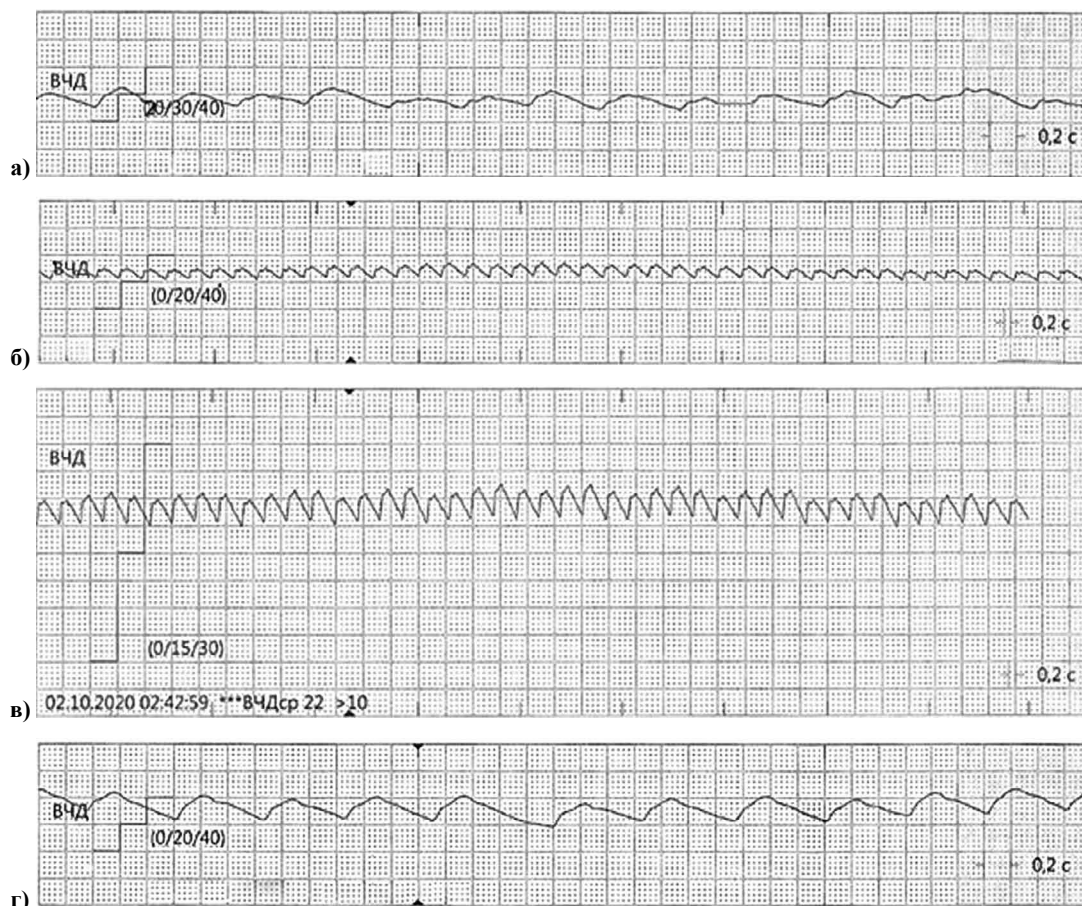


Рисунок 11. Кривые декомпенсации интракраниального комплаенса: а) пациент 3, б) пациент 4, в) пациент 6, г) пациент 7.

Figure 11. Curves of decompensation of intracranial compliance: a) patient 3, b) patient 4, c) patient 6, d) patient 7.

По результатам мониторинга ВЧД определялись показания к оперативному лечению. В 7 случаях из 9 выполнены различные реконструктивные вмешательства, направленные на устранение КЦД.

Пациенты 8 и 9 выписаны без оперативного лечения для амбулаторного наблюдения. Характер оперативного лечения указан в таблице 2.

Объективная оценка интракраниального комплаенса интраоперационно проводилась у всех пациентов, однако была сопряжена с рядом особенностей, анализ которых не являлся целью данной работы. В клинической картине отмечался регресс гипертензионного синдрома у всех пациентов.

На представленных диаграммах типа box-plot (рис. 12) мы отмечаем разницу в размахе показателей

ICP: у пациентов, получивших оперативное лечение, размах показателей ICP значительно шире, чем у пациентов, которым хирургическое лечение не было показано. Также стоит отметить разницу между медианами (Me) показателей ICP в представленных группах: Me-ICP оперированной группы составила 22, Me-ICP неоперированной группы составила 13,5. В обеих группах медиана показателей ICP близка к среднеарифметическим показателям (M): M-ICP опер. = 21; M-ICP неопер. = 13,5.

При анализе параметрическим t-тестом для двух независимых групп разница данных показателей в группах оперированных пациентов и неоперированных пациентов располагается в зоне значимости ($p < 0,01$).

Таблица 2. Оперативное лечение пациентов.

Table 2. Surgical treatment of patients.

№	Диагноз	Операция
1	Сагиттальный	Бипариетальная краниотомия с фиксацией лоскутов биодеградируемыми пластинами
2	Сагиттальный	Бипариетальная краниотомия с фиксацией лоскутов биодеградируемыми пластинами
3	Сагиттальный и бикоронарный	Задняя краниальная дистракция
4	Сагиттальный	Бипариетальная краниотомия с фиксацией лоскутов титановыми пластинами
5	Сагиттальный	Реконструкция черепа по типу “Melbourne technique”
6	Панкраниосиностоз	Задняя краниальная дистракция
7	Сагиттальный	Бипариетальная краниотомия с фиксацией лоскутов титановыми пластинами

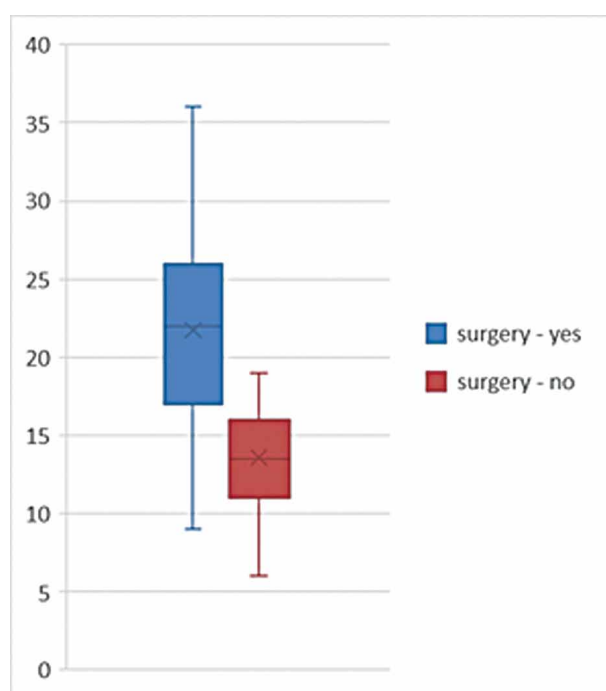


Рисунок 12. Разница показателей ICP у двух групп пациентов. Ось ординат — значение ICP. Объяснение в тексте.

Figure 12. The difference in ICP indicators in two groups of patients. The y-axis is the ICP value. Explanation in the text.

Обсуждение.

Современные данные указывают на частое развитие у детей с КС различных неврологических расстройств. Морфологическая основа данных нарушений закладывается в раннем возрасте, однако диагностика их на данном этапе невозможна [1, 5, 6, 13, 35]. Что касается ВЧД, то наиболее часто она присуща пациентам с синдромальными формами КС и поражением нескольких швов. Однако наша работа указывает на то, что даже при самой благоприятной, форме КС (сагиттальный) возможно развитие краниостеноза. КС является морфологической основой развития деформации черепа, которая в свою очередь ведет к формированию КЦД, обуславливающей ряд изменений в головном мозге: нарушение перфузии,

нарушение венозного оттока, компрессия ликворопроводящих путей. Прогрессирование КЦД лежит в основе формирования краниостеноза, что обуславливает снижение интракраниального комплаенса и развитие неврологических нарушений у данной категории пациентов.

Имеющиеся данные о мониторинге ВЧД у пациентов с КС весьма спорны, так как выполнялись у детей малого возраста с большими возможностями к компенсации (мобильные швы, большой резерв ликворосодержащей системы, большая эластичность мозга ввиду его гидрофильности) [30, 35]. Одним из недостатков ряда исследований является дискретный характер оценки ВЧД на основании люмбальных пункций, что влияет на невозможность длительного анализа средних значений ВЧД, а также может иметь значительное количество артефактов, связанных с двигательной активностью, положением ребенка, отсутствием анализа респираторных, пульсовых волн и длительности плато ВЧД [30, 36, 37]. Анализ длительного мониторинга ВЧД был проведен несколькими авторами. Так в работе Edie PK показана зависимость средних значений ВЧД от возраста пациентов и, что более важно, отсутствие взаимосвязи между средними значениями ICP и количеством подъемов ICP выше 20 мм.рт.ст. Анализ компенсаторных возможностей и показателей интракраниального комплаенса в данной работе не проводился [38]. В работе Tamburini et al. представлены литературные и собственные данные суточного мониторинга ВЧД. Данная работа примечательна тем, что в ней уделено большое значение анализу формирования и частоте возникновения волн Люндберга в дооперационном и послеоперационном периоде [34].

По результатам нашего исследования можно судить о снижении компенсаторного резерва интракраниального комплаенса у части детей с КС. Изменение ВЧД в сторону декомпенсации в первую очередь влияет на сосудистый компонент (по концепции Монро-Келли). У пациентов с КС может страдать перфузия головного мозга как за счет артериального компонента, так как известно, что

CPR=MAP-ICP, так и за счет венозной гипертензии. Данное предположение находит отражение в работе Zipfel et al., указывающей на значительное снижение CPR при повышении ВЧД (выход на “плато”) [29]. Также данная работа обращает внимание на корреляцию между нейровизуализационными данными и вероятностью наличия у пациента хронической ВЧГ, что соотносится с результатами нашей работы. Стоит отметить, что оба сосудистых компонента (венозный и артериальный) несомненно влияют на функциональное состояние как компримированного региона на начальных этапах развития деформации черепа, так и головного мозга в целом при формировании краниостеноза, что подтверждается данными церебральной оксиметрии.

Также стоит учитывать, что у детей с декомпенсированной кривой ВЧД отмечалось наличие неврологической и психопатологической симптоматики — пациенты имели снижение темпов развития, нарушения речи, неврастению, психоэмоциональное истощение и эмоциональную лабильность, что укладывается в течение синдрома ВЧГ. Имеется большое количество работ, указывающих на влияние ВЧГ на когнитивные функции [39, 40, 41]. Справедливо предполагать, что помимо прочих факторов, описанных в литературе, развитие краниостеноза влияет на нейropsychологический статус пациентов с КС.

В нашем исследовании у детей с КС, прогрессирование которого привело к краниостенозу, доказано формирование декомпенсированного синдрома ВЧГ. Мониторинг ВЧД у детей при оперативной коррекции показывал нормализацию как средних значений ВЧД, так и самих кривых.

Стоит также учитывать, что во всех 9 случаях максимальные значения ВЧД были выше возрастных норм (15 мм рт. ст.), однако у 2 пациентов данный феномен носил компенсированный характер с сохранением компенсаторного резерва. У детей с декомпенсированной формой ВЧГ косвенные признаки КИД (лакунарная краниопатия, деформация ликворосодержащей системы, данные осмотра глазного дна и нейропсихолога) были выражены сильнее, чем у детей с компенсированной формой, что говорит о скрининговом потенциале данных методов диагностики [28].

Перспективным методом является также использование функциональных методов оценки локальной перфузии мозга — МР-перфузия и церебральная оксиметрия. Предварительные данные в этой области коррелируют с данными мониторинга ВЧД. Несомненным плюсом данных методов обследования является их неинвазивность и способность выявлять КИД на ранних этапах развития. Однако стоит понимать, что данные методы могут не отражать в целом ВЧД и являются методами оценки локальной компрессии, степень которой напрямую зависит от тяжести имеющейся деформации. Описание результатов функциональных исследований детей с КС не являлось целью данной работы.

Выводы.

Краниосиноз — прогрессирующее заболевание, способное в ряде случаев приводить к краниостенозу с формированием декомпенсированного синдрома ВЧГ.

Дискретный анализ ВЧД и учет средних значений мониторинга ВЧД не может являться скрининговым методом выявления показаний к коррекции краниосиностаза. Данные инвазивного мониторинга ВЧД с анализом пульсовой кривой безусловно являются одним из показаний к хирургической коррекции краниосиностаза даже в позднем возрасте.

Формирование синдрома ВЧГ возможно у детей с изолированным поражением одного шва, однако на данный момент не существует методов диагностики, способных достоверно оценить риск развития краниостеноза при прогрессировании заболевания.

Данное исследование проводилось в рамках государственного задания № 121031100314–1 “Разработка малоинвазивной системы непрерывной оценки биомеханических свойств краниоспинальной системы ликворообращения и корковой перфузии”.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты (официальные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Вадим Петрович Иванов / Vadim Petrovich Ivanov
<https://orcid.org/0000-0002-1009-4077>

Светлана Валерьевна Трубецкая /
Svetlana Valer'evna Truscheleva
<https://orcid.org/0000-0002-3622-4976>

Александр Павлович Герасимов /
Alexander Pavlovich Gerasimov
<https://orcid.org/0000-0001-9787-8132>

Магомед Рамазанович Маматханов /
Magomed Ramazanovich Mamatkhanov
<https://orcid.org/0000-0001-7170-7415>

Александр Вонгивич Ким / Aleksandr Vongievich Kim
<https://orcid.org/0000-0002-6219-7270>

Константин Александрович Самочерных /
Konstantin Aleksandrovich Samochernykh
<https://orcid.org/0000-0003-0350-0249>

Литература/References

- Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis — Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 May 20;18(2):110–116. doi: 10.17305/bjbm.2017.2083. PMID: 28623672; PMCID: PMC5988529.
- Garrocho-Rangel A, Manriquez-Olmos L, Flores-Velazquez J, Rosales-Berber MA, Martinez-Rider R, Pozos-Guillen A. Nonsyndromic craniosynostosis in children: Scoping review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018 Jul 1;23(4): e421–e428. doi: 10.4317/medoral.22328. PMID: 29924758; PMCID: PMC6051681.
- Baranello G, Vasco G, Ricci D, Mercuri E. Visual function in nonsyndromic craniosynostosis: past, present, and future. *Childs Nerv Syst.* 2007 Dec;23(12):1461–5. doi: 10.1007/s00381-007-0435-1. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17701186.
- Nischal KK. Visual surveillance in craniosynostoses. *Am Orthop J.* 2014;64:24–31. doi: 10.3368/aoj.64.1.24. PMID: 25313108.
- Thiele-Nygaard AE, Foss-Skiftesvik J, Juhler M. Intracranial pressure, brain morphology and cognitive outcome in children with sagittal craniosynostosis. *Childs Nerv Syst.* 2020 Apr;36(4):689–695. doi: 10.1007/s00381-020-04502-z. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32016575.
- Bellew M, Chumas P. Long-term developmental follow-up in children with nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Oct;16(4):445–51. doi: 10.3171/2015.3.PEDS.14567. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26207667.
- Lekovic GP, Bristol RE, Rekate HL. Cognitive impact of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol.* 2004 Dec;11(4):305–10. doi: 10.1016/j.spen.2004.12.001. PMID: 15828715.
- Skolnick GB, Murthy S, Patel KB, Huang Z, Naidoo SD, Ju T, Smyth MD, Woo AS. Long-Term Characterization of Cranial Defects After Surgical Correction for Single-Suture Craniosynostosis. *Ann Plast Surg.* 2019 Jun;82(6):679–685. doi: 10.1097/SAP.0000000000001906. PMID: 31082848; PMCID: PMC6519078.
- Szathmari A, Morgado A, Beuriat PA, Petrescu P, Di Rocco F, Mottolese C. Cranioplasty for bone defects after craniosynostosis surgery. Case series with literature review. *Neurochirurgie.* 2020 Apr;66(2):97–101. doi: 10.1016/j.neuchi.2019.10.015. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105653.
- Klement KA, Adamson KA, Horriat NL, Denny AD. Surgical Treatment of Nonsyndromic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2017 Oct;28(7):1752–1756. doi: 10.1097/SCS.0000000000003950. PMID: 28885444.
- Munding GS, Rehim SA, Johnson O 3rd, Zhou J, Tong A, Wallner C, Dorafshar AH. Distraction Osteogenesis for Surgical Treatment of Craniosynostosis: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Sep;138(3):657–69. doi: 10.1097/PRS.0000000000002475. PMID: 27127836.
- Morris L. Management of Craniosynostosis. *Facial Plast Surg.* 2016 Apr;32(2):123–32. doi: 10.1055/s-0036-1582228. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27097133.
- Shim KW, Park EK, Kim JS, Kim YO, Kim DS. Neurodevelopmental Problems in Non-Syndromic Craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016 May;59(3):242–6. doi: 10.3340/jkns.2016.59.3.242. Epub 2016 May 10. PMID: 27226855; PMCID: PMC4877546.
- Blaser SI, Padfield N, Chitayat D, Forrest CR. Skull base development and craniosynostosis. *Pediatr Radiol.* 2015 Sep;45 Suppl 3: S485–96. doi: 10.1007/s00247-015-3320-1. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26346154.
- Brooks ED, Beckett JS, Yang J, Timberlake AT, Sun AH, Chuang C, Persing JA. The Etiology of Neuronal Development in Craniosynostosis: A Working Hypothesis. *J Craniofac Surg.* 2018 Jan;29(1):49–55. doi: 10.1097/SCS.0000000000004040. PMID: 29049144.
- Васильев В.Н. Физиология: учебное пособие / В.Н. Васильев, Л.В. Капильевич — Томск: Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2010. — 73 с. [Vasiliev V.N. Physiology: textbook / V.N. Vasiliev, L.V. Kapilevich — Tomsk: Tomsk: Publishing House of Tomsk Polytechnic University, 2010. — 73 p. (In Russ.)]
- Tahiri Y, Bartlett SP, Gilardino MS. Evidence-Based Medicine: Nonsyndromic Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Jul;140(1):177e–191e. doi: 10.1097/PRS.0000000000003473. PMID: 28654618.
- Speltz ML, Kapp-Simon KA, Cunningham M, Marsh J, Dawson G. Single-suture craniosynostosis: a review of neurobehavioral research and theory. *J Pediatr Psychol.* 2004 Dec;29(8):651–68. doi: 10.1093/jpepsy/jsh068. PMID: 15491988.
- Thenier-Villa JL, Sanromán-Álvarez P, Miranda-Lloret P, Plaza Ramírez ME. Incomplete reossification after craniosynostosis surgery-incidence and analysis of risk factors: a clinical-radiological assessment study. *J Neurosurg Pediatr.* 2018 Aug;22(2):120–127. doi: 10.3171/2018.2.PEDS.17717. Epub 2018 May 25. PMID: 29799353.
- Da Costa AC, Anderson VA, Savarirayan R, Wrennall JA, Chong DK, Holmes AD, Greensmith AL, Meara JG. Neurodevelopmental functioning of infants with untreated single-suture craniosynostosis during early infancy. *Childs Nerv Syst.* 2012 Jun;28(6):869–77. doi: 10.1007/s00381-011-1660-1. Epub 2012 Jan 14. PMID: 22246335.
- Massimi L, Bianchi F, Frassanito P, Calandrelli R, Tamburrini G, Caldarelli M. Imaging in craniosynostosis: when and what? *Childs Nerv Syst.* 2019 Nov;35(11):2055–2069. doi: 10.1007/s00381-019-04278-x. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31289853.
- Calandrelli R, Pilato F, Massimi L, Panfili M, Colosimo C. A systematic quantitative morpho-volumetric analysis in infants with sagittal craniosynostosis and relationship with the severity of scaphocephalic deformity. *Radiol Med.* 2020 Jun;125(6):585–594. doi: 10.1007/s11547-020-01150-w. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32067161.
- Iyengar RJ, Klinge PM, Chen WS, Boxerman JL, Sullivan SR, Taylor HO. Management of Craniosynostosis at an Advanced Age: Controversies, Clinical Findings, and Surgical Treatment. *J Craniofac Surg.* 2016 Jul;27(5): e435–41. doi: 10.1097/SCS.0000000000002725. PMID: 27380569.
- Harary M, Dolmans RGF, Gormley WB. Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. *Sensors (Basel).* 2018 Feb 5;18(2):465. doi: 10.3390/s18020465. PMID: 29401746; PMCID: PMC5855101.
- Christian EA, Imahiyerobo TA, Nallapa S, Urata M, McComb JG, Krieger MD. Intracranial hypertension after surgical correction for craniosynostosis: a systematic review. *Neurosurg Focus.* 2015 May;38(5): E6. doi: 10.3171/2015.2.FOCUS.14853. PMID: 25929968.
- Judy BF, Swanson JW, Yang W, Storm PB, Bartlett SP, Taylor JA, Heuer GG, Lang SS. Intraoperative intracranial pressure monitoring in the pediatric craniosynostosis population. *J Neurosurg Pediatr.*

- 2018 Nov 1;22(5):475–480. doi: 10.3171/2018.5.PEDS 1876. PMID: 30074450.
27. Yokote A, Aihara Y, Eguchi S, Okada Y. Intraoperative pre- and post-craniofacial reconstruction intracranial pressure (ICP) monitoring in children with craniosynostosis. *Childs Nerv Syst.* 2013 Aug;29(8):1363–7. doi: 10.1007/s00381-013-2049-0. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23400867.
28. Kim SY, Choi JW, Shin HJ, Lim SY. Reliable manifestations of increased intracranial pressure in patients with syndromic craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019 Jan;47(1):158–164. doi: 10.1016/j.jcms.2018.10.021. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30497950.
29. Zipfel J, Jager B, Collmann H, Czosnyka Z, Schuhmann MU, Schweitzer T. The role of ICP overnight monitoring (ONM) in children with suspected craniostenosis. *Childs Nerv Syst.* 2020 Jan;36(1):87–94. doi: 10.1007/s00381-019-04288-9. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273495.
30. Inagaki T, Kyutoku S, Seno T, Kawaguchi T, Yamahara T, Oshige H, Yamanouchi Y, Kawamoto K. The intracranial pressure of the patients with mild form of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst.* 2007 Dec;23(12):1455–9. doi: 10.1007/s00381-007-0436-0. Epub 2007 Aug 7. PMID: 17680250.
31. Cornelissen MJ, Loudon SE, van Doorn FEC, Muller RPM, van Veelen MC, Mathijssen IMJ. Very Low Prevalence of Intracranial Hypertension in Trigenocephaly. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Jan;139(1):97e–104e. doi: 10.1097/PRS.0000000000002866. PMID: 28027242.
32. Thompson DN, Harkness W, Jones B, Gonzalez S, Andar U, Hayward R. Subdural intracranial pressure monitoring in craniosynostosis: its role in surgical management. *Childs Nerv Syst.* 1995 May;11(5):269–75. doi: 10.1007/BF00301758. PMID: 7648567.
33. Langvatn EA, Frič R, Due-Tønnessen BJ, Eide PK. Intracranial volume versus static and pulsatile intracranial pressure values in children with craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2019 Apr 19;24(1):66–74. doi: 10.3171/2019.2.PEDS 18767. PMID: 31003225.
34. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Santini P, Di Rocco C. Intracranial pressure monitoring in children with single suture and complex craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst.* 2005 Oct;21(10):913–21. doi: 10.1007/s00381-004-1117-x. Epub 2005 May 3. PMID: 15871027.
35. Brooks ED, Beckett JS, Yang J, Timberlake AT, Sun AH, Chuang C, Persing JA. The Etiology of Neuronal Development in Craniosynostosis: A Working Hypothesis. *J Craniofac Surg.* 2018 Jan;29(1):49–55. doi: 10.1097/SCS.0000000000004040. PMID: 29049144.
36. Park DH, Yoon SH. Lumbar Puncture Pressures During Childhood in 262 Children with Craniosynostosis. *World Neurosurg.* 2016 Aug;92:234–240. doi: 10.1016/j.wneu.2016.05.004. Epub 2016 May 10. PMID: 27178233.
37. Horínek D, Hoza D, Tomek A, Hort J, Häckel M, Tichý M. Lumbar pressure and transcranial Doppler sonography in children with scaphocephaly. *Br J Neurosurg.* 2008 Apr;22(2):219–23. doi: 10.1080/02688690701882014. PMID: 18348017.
38. Eide PK, Helseth E, Due-Tønnessen B, Lundar T. Assessment of continuous intracranial pressure recordings in childhood craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg.* 2002 Dec;37(6):310–20. doi: 10.1159/000066311. PMID: 12422046.
39. Yri HM, Fagerlund B, Forchhammer HB, Jensen RH. Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective case-control study. *BMJ Open.* 2014 Apr 8;4(4):e004376. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004376. PMID: 24713214; PMCID: PMC3987738.
40. Zur D, Naftaliev E, Kesler A. Evidence of multidomain mild cognitive impairment in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2015 Mar;35(1):26–30. doi: 10.1097/WNO.0000000000000199. PMID: 25383589.
41. Elbanhawy IA, Ramzy GM, Basheer MA, Khedr DM. Neurophysiologic tests screening cognitive impairment in idiopathic intracranial hypertension patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):7. doi: 10.1186/s41983-018-0010-6. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29780227; PMCID: PMC5954773.



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_22

ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В. А. Копяев, В. Ю. Величкин, А. С. Золотов, Е. А. Сергеев

Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение
Во «Дальневосточный Федеральный Университет», Медицинский Центр,
690922, Приморский Край, Г. Владивосток, О. Русский, П. Аякс, 10

РЕЗЮМЕ. В данном исследовании демонстрируется влияние варианта анестезиологического пособия на качество периоперационного периода и сроков активизации пациентов после выполнения ортопедических операций на дистальном сегменте нижних конечностей. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которые были разделены на 3 группы в зависимости от вида проводимой анестезии. Пациентам первой группы проводилась общая анестезия на ИВЛ. Пациентам второй группы проводилась спинальная анестезия с внутривенной седацией. Пациентам третьей группы проводилась комбинированная анестезия на основе сочетания блокады периферических нервов и седации ингаляционным анестетиком на ИВЛ. Результаты продемонстрировали, что комбинированная анестезия на основе блокады нервов и седации ингаляционным анестетиком: достоверно снижает выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде, снижает риск развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, способствует более ранней вертикализации пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: голень, стопа, травмы, заболевания, хирургическое лечение, регионарная анестезия, болевой синдром, реабилитация.

Для цитирования: Копяев В. А., Величкин В. Ю., Золотов А. С., Сергеев Е. А. Выбор метода анестезии при ортопедических операциях на дистальных отделах нижних конечностей. Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение Во «Дальневосточный Федеральный Университет», Медицинский Центр. 2022;14(4):22–30. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_22

CHOICE ANESTHESIA METHOD FOR ORTHOPAEDICS SURGERY ON DISTAL LOWER EXTREMITIES

V.A. Kopyaev, V. Yu. Velichkin, A.S. Zolotov, E.A. Sergeev

«Far Eastern Federal University», Medical Center, 690922, Primorsky Region, Vladivostok, Russian Island, P. Ajaks, 10

ABSTRACT. The purpose of this study shows how the choice of anesthesia affects the quality of the perioperative period after performing orthopaedic surgery on the distal segment of the lower limbs. The study included 60 patients in three groups depending on the type of anesthesia performed. Patients in the first group received general anesthesia via mechanical ventilation. The patients of the second group received spinal anesthesia with intravenous sedation. Patients of the third group received combined anesthesia based on a combination of peripheral nerve blockade and sedation with an inhalation anesthetic on a ventilator. The results showed that combined anesthesia based on nerve blockade and sedation with an inhalation anesthetic: reduces the severity of pain in the postoperative period, reduces the risk of developing postoperative nausea and vomiting syndrome, and contributes to earlier verticalization of patients.

KEY WORDS: lower limb, foot, injuries and diseases, surgical treatment, regional anesthesia, pain management, rehabilitation.

For citation: Kopyaev V.A., Velichkin V. Yu., Zolotov A.S., Sergeev E.A. Choice Anesthesia Method For Orthopaedics Surgery On Distal Lower Extremities. Federal State Autonomous Educational Institution “Far Eastern Federal University”, Medical Center. 2022;14(4):22–30. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_22

Введение. Современные концепции ведения пациентов в периоперационном периоде направлены на ускорение выздоровления и реабилитации после хирургического лечения. Для этого используется комплекс разнонаправленных мероприятий, задача которых снизить число осложнений от медицинских манипуляций и повысить комфорт пациента в период на-

хождения в хирургическом стационаре. Качественное обезболивание является одним из важнейших направлений для реализации поставленных задач. [1]; [15].

Ортопедические операции на дистальных отделах нижних конечностей (голень, голеностопный сустав, стопа), характеризуются воздействием на ткани и структуры, способные генерировать сильную

ноцицептивную импульсацию, которая усложняет как период проведения операции, так и способствуют формированию выраженной послеоперационной боли. [3–5] Данная особенность: ухудшает комфорт пациента в послеоперационном периоде, требует назначения наркотических анальгетиков, повышает риск развития осложнений, пролонгирует период реабилитации и вертикализации, удлиняет срок госпитализации. [14]

С позиции принятой концепции патогенеза болевой чувствительности, для эффективного обезболивания, послеоперационная анальгезия должна носить мультимодальный характер, т.е. воздействовать на все звенья патогенеза развития боли. Важным для правильной реализации данного подхода, является включение в схему анестезиологического пособия элементов регионарной анестезии, которые способны прервать ноцицепцию еще на этапах трансмиссии. [2]

На сегодняшний момент также существуют данные, что применение методов регионарной анестезии

в обсуждаемой ситуации, может снизить число хирургических инфекционных осложнений непосредственно в области операционной раны и ускорить процесс регенерации за счёт улучшения кровоснабжения в оперируемой конечности. [8]

На данный момент в арсенале анестезиологов имеется широкий спектр методик регионарной анестезии, которые можно использовать для лечения данной категории пациентов как в варианте моноанестезии, так и в комбинации с общей анестезией. Принципиально их можно разделить на центральные блокады (спинальная анестезия и эпидуральная анестезия) и блокады периферических нервных стволов и сплетений. [14]. Каждый из методов, применяемых в хирургии дистальных отделов нижней конечности имеет свои недостатки и преимущества. Данная информация отображена в таблице 1. Комбинация различных методик анестезиологического пособия способствует уменьшению выраженности или полному нивелированию недостатков и усиливает преимущества. [15].

Таблица 1. Преимущества и недостатки различных методов анестезии при операциях на дистальных отделах нижних конечностей. [1–8].

Table 1. Advantages and disadvantages of various methods of anesthesia during operations on the distal lower extremities. [1–8].

	Общая анестезия	Центральные блокады	Комбинированная анестезия
Преимущества	1. Позволяет полностью исключить «эффект присутствия пациента во время операции». 2. Технически легче.	1. Отлично обеспечивают анестезию во время операции и анальгезию в послеоперационном периоде.	1. Позволяет снизить дозу общих анестетиков. 2. Исключает применение опиатов. 3. Обеспечивает качественную анальгезию в послеоперационном периоде. 4. Укорачивает сроки вертикализации.
Недостатки	1. Требуется большого количества системно действующих общих анестетиков. 2. Увеличивает риск постнаркозной депрессии дыхания. 3. Не обеспечивает качественной анальгезии в послеоперационном периоде. 4. Требуется назначения наркотических анальгетиков. 5. Увеличивает риск постнаркозной тошноты и рвоты.	1. Не обеспечивают «отсутствия пациента на операции» или требуют седации без контроля за дыхательными путями и дыханием с риском развития дыхательных расстройств. 2. Возможность развития постпункционной головной боли или нейрогенного мочевого пузыря. 3. Вызывают анестезию обеих нижних конечностей и могут вызвать постуральную гипотензию при вертикализации. 4. Выше риск инфекционных осложнений (при длительно стоящем эпидуральном катетере).	1. Требуется большого количества местного анестетика. 2. Увеличения риска системного токсического эффекта местных анестетиков. 3. Существует риск развития стойкой нейропатии. 4. Технически сложнее.

Цели исследования: сравнить влияние различных методик анестезии на течение послеоперационного периода при операциях на дистальных отделах нижних конечностей.

Материалы и методы. Исследование проводилось в соответствии с правилами клинической практики в Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Критериями включения в исследование являлись: пациенты с травмами и заболеваниями голени, голеностопного сустава и стопы, возраст от 18 лет и старше, отсутствие тяжёлых соматических заболеваний, отсутствие признаков хронического болевого синдрома до операции, отсутствие аллергических реакций на препараты, применяемые в исследовании, отсутствие ограничений в передвижениях по палате до операции. Для исключения из исследования использовались следующие критерии: изменения плана анестезии во время операции, развитие у пациента осложнений, связанных с обострением хронических или остро возникших заболеваний, выполнение повторных операций для лечения хирургических осложнений в первые 24 часа после первой операции, наличие признаков неэффективности блокады периферических нервов.

Все пациенты были информированы об участии в исследовании и дали своё письменное согласие.

В исследовании участвовали 60 пациентов, средний возраст $53,7 \pm 14,7$. Из которых 28 пациентов были мужчины, 32 пациента были женщины. Все пациенты были разделены на 3 группы по 20 человек методом стратифицированной рандомизации. Характеристики групп отражены в таблице 2. Соматический статус всех пациентов соответствовал I – II классу по ASA. Исследуемым, выполнялись различные виды ортопедических операций на дистальном сегменте нижних конечностей. Длительность операции и во всех группах была сопоставима и в среднем составила $120 \text{ мин} \pm 15 \text{ мин}$. Пациентам всех групп вечером перед операцией назначалась пероральная премедикация — феназепам 2 мг перед сном.

Всем пациентам в операционной выполнялась внутривенная премедикация — кеторолак 30 мг. Во время анестезии проводился мониторинг витальных функций по гарвардскому стандарту с помощью мониторов Dräger®.

Все пациенты оперировались с использованием гемостатического пневматурнета, который накладывался на уровне $n/3$ бедра. Объём инфузионной терапии интраоперационно значимо не отличался во всех группах.

Пациентам 1-й группы, для обеспечения хирургического лечения, выполнялась общая анестезия (ОА). Пациентам 2-й группы, для обеспечения хирургического лечения, выполнялась спинальная анестезия (СА). Пациентам 3-й группы, для обеспечения хирургического лечения, выполнялась комбинированная анестезия (КА).

Во всех 3-х группах в послеоперационном периоде анальгезия проводилась в режиме по требованию с оценкой выраженности болевого синдрома по ВАШ. При уровне боли 3–4б. по ВАШ в покое, назначался кеторолак 30 мг (максимально 60 мг/сут) внутривенно. При уровне боли 5б. по ВАШ и более, назначался трамадол 100 мг (максимально 300 мг/сут) внутримышечно. Оценка качества послеоперационного периода проводилась в первый час после операции и через 24 часа.

Качество течения периоперационного периода, оценивалось по наличию и выраженности осложнений анестезии, комфортности послеоперационного периода и срокам реабилитации. Критерии, по которым проводилась оценка интра и послеоперационного периода, включали в себя:

- время, затраченное на подготовку к анестезии и начало анестезии
- наличие значимых гемодинамических сдвигов во время анестезии
- время, затраченное на пробуждение пациента и подготовку к переводу в профильное отделение
- выраженность болевого синдрома в момент перевода в профильное отделение (по ВАШ)
- наличия послеоперационной тошноты и рвоты в первые 24 часа
- время появления и болевого синдрома 3-х и более баллов по ВАШ после операции
- частота назначения наркотических анальгетиков в первые 24 часа
- время вертикализации пациента
- субъективная оценка качества послеоперационного периода по пяти балльной шкале («неудовлетворительно», «удовлетворительно», «хорошо», «отлично»)

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech® v. 2.8.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Таблица 2. Характеристики групп пациентов, участвовавших в исследовании.

Table 2. Characteristics of the patient groups participating in the study.

Характеристика	группа ОА (n - 20)	группа СА (n - 20)	группа КА (n - 20)
Мужчины, n (%)	8 (40 %)	11 (55 %)	9 (45 %)
Женщины, n (%)	12 (60 %)	9 (45 %)	11 (55 %)
Средний возраст	58,35	46,6	56,5
Средняя оценка по ASA	II	II	II
Средняя длительность операции, n (%)	120 мин	117 мин	103 мин
Средний объем кровопотери	50 мл	70 мл	6 мл
Средний объем инфузионной терапии	1000 мл	1000 мл	1000 мл

Примечание: ОА — общая анестезия, СА — спинальная анестезия, КА — комбинированная анестезия.

Результаты и их обсуждение. Время появления болевого синдрома по ВАШ после операции было значимо больше в группе пациентов с КА. Момент, когда пациенты жаловались на боль в группе КА, наступал в 6 раз дольше в сравнение с группами СА и ОА $P < 0.01$ (рис. 1). Такой эффект достигается в первую очередь фармакологическими эффектами местных анестетиков, а также реализации подхода мультимодальной анальгезии [2]. В результате отсутствия боли сразу после операции и в первые часы, пациенты не нуждались в дополнительной анальгезии опиатными анальгетиками. В свою очередь это повлияло на синдром ПОТР, который встречался реже на 58 % в группе с КА в сравнение с ОА и СА $P < 0.02$ (рис. 2). Частота назначений наркотических анальгетиков в первые 24 часа не имела достоверной разности $P = 0.6$ (рис. 3). Мы полагаем, что данная ситуация обусловлена отсутствием преемственности между специалистами на разных этапах оказания медицинской помощи. Однако, субъективная оценка качества послеоперационного периода во всех груп-

пах не имела достоверной разности $P = 0.3$ (рис. 4). и вероятно это можно объяснить биопсихосоциальной моделью боли. Низкая интенсивность боли и отсутствие синдрома ПОТР у пациентов в группе с КА, способствовало ранней вертикализации. В группе с КА пациенты вставали с кровати в раннем послеоперационном периоде в 6 раз быстрее, чем пациенты в группе с ОА и СА, $P < 0.03$ (рис. 5). Безусловно, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии на период реабилитации и сроков госпитализации. В исследование также учитывались временные показатели. Время, затраченное на подготовку к анестезии, не имело значимых различий в статистическом анализе, как и время, затраченное на пробуждение и перевод в профильное отделение. (рис. 6; рис. 7). Полученные данные временных показателей, указывают на то, что использование КА при ортопедических операциях, не увеличивает время работы в операционной в сравнении с ОА и СА, при этом имеет ряд преимуществ. Результаты статистического анализа представлены в таблицах 3, 4, 5.

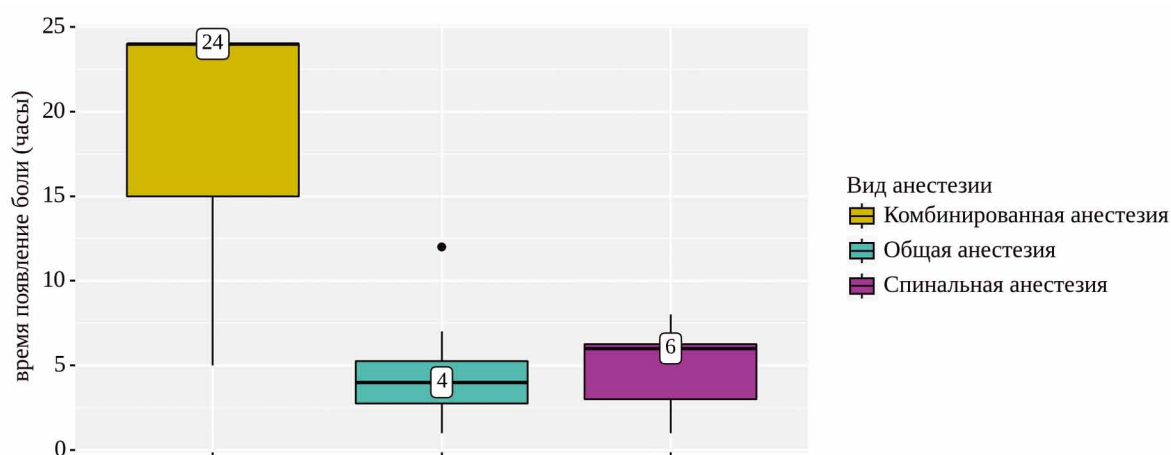


Рисунок 1. Анализ показателя «время появления боли (часы)»

Figure 1. Analysis of the indicator “time of pain onset (hours)”

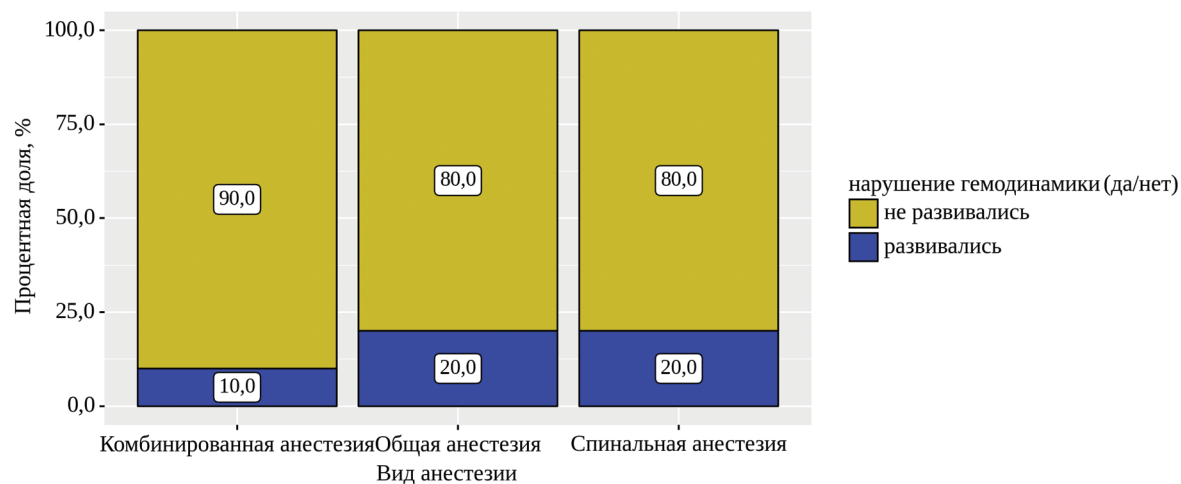


Рисунок 2. Анализ показателя «ПОТР(да/нет)» в зависимости от показателя «Вид анестезии»

Figure 2. Analysis of the indicator “PONV (yes / no)” depending on the indicator “Type of anesthesia”

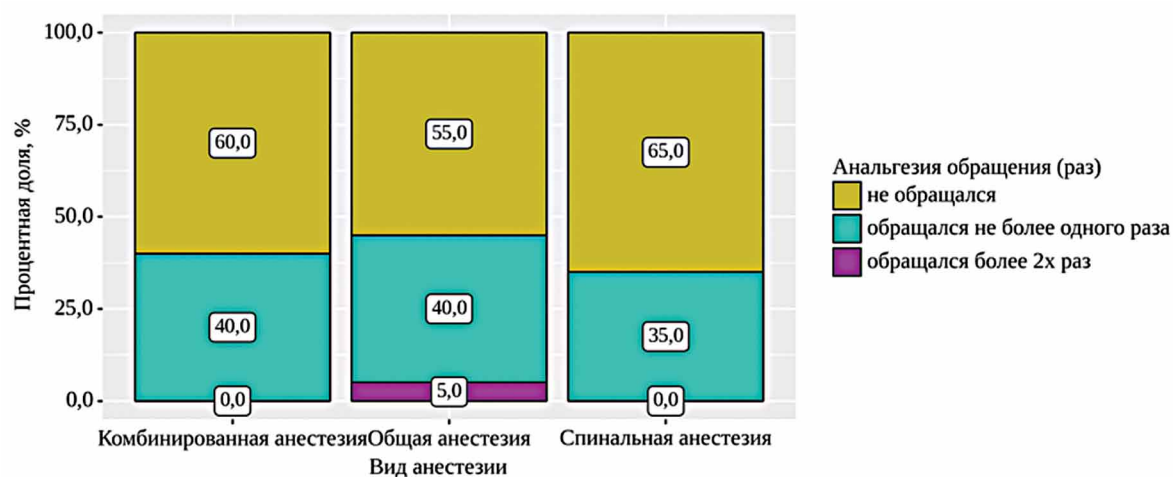


Рисунок 3. Анализ показателя «Анальгезия обращения (раз)» в зависимости от показателя «Вид анестезии».

Figure 3. Analysis of the indicator “Analgesia of treatment (times)” depending on the indicator “Type of anesthesia”.

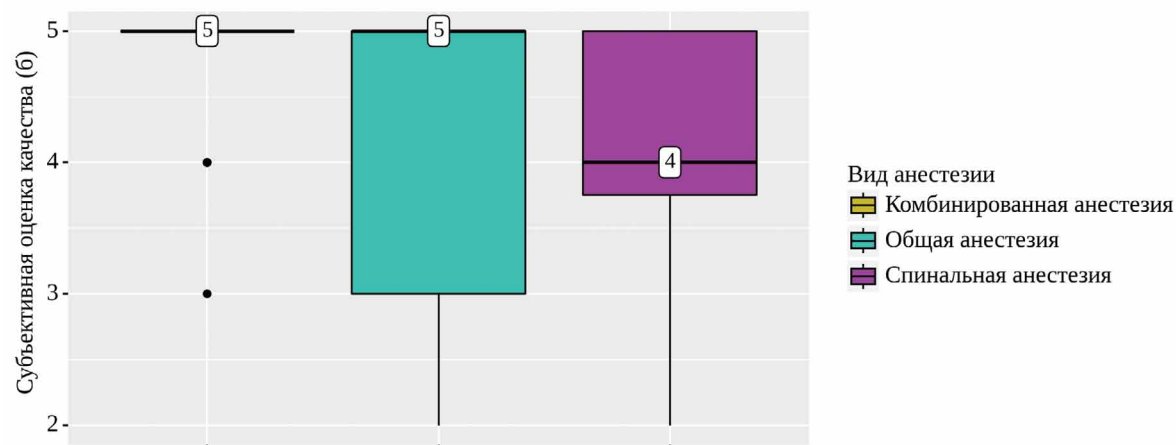


Рисунок 4. Анализ показателя «Субъективная оценка качества» в зависимости от показателя «Вид анестезии».

Figure 4. Analysis of the indicator “Subjective assessment of quality” depending on the indicator “Type of anesthesia”

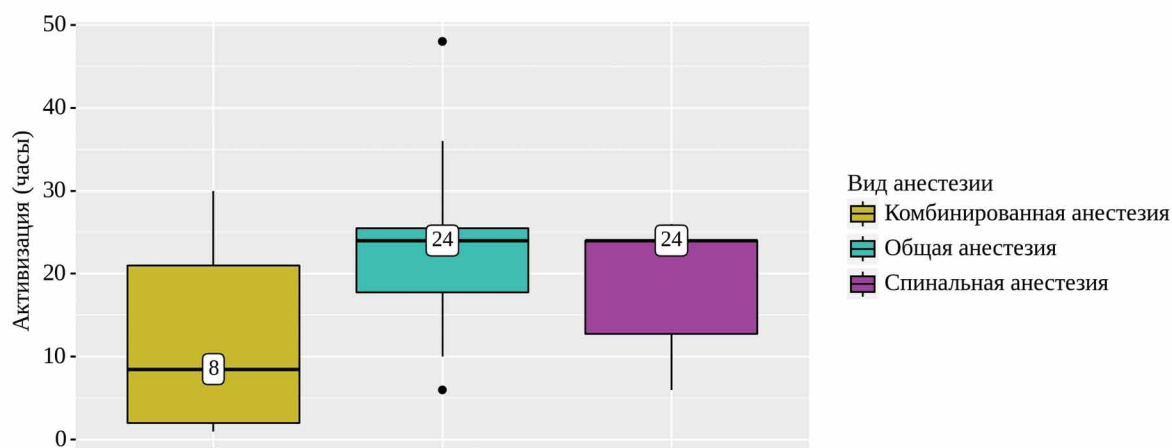


Рисунок 5. Анализ показателя «Активизация (часы)» в зависимости от показателя «Вид анестезии»

Figure 5. Analysis of the indicator «Activation (hours)» depending on the indicator “Type of anesthesia”

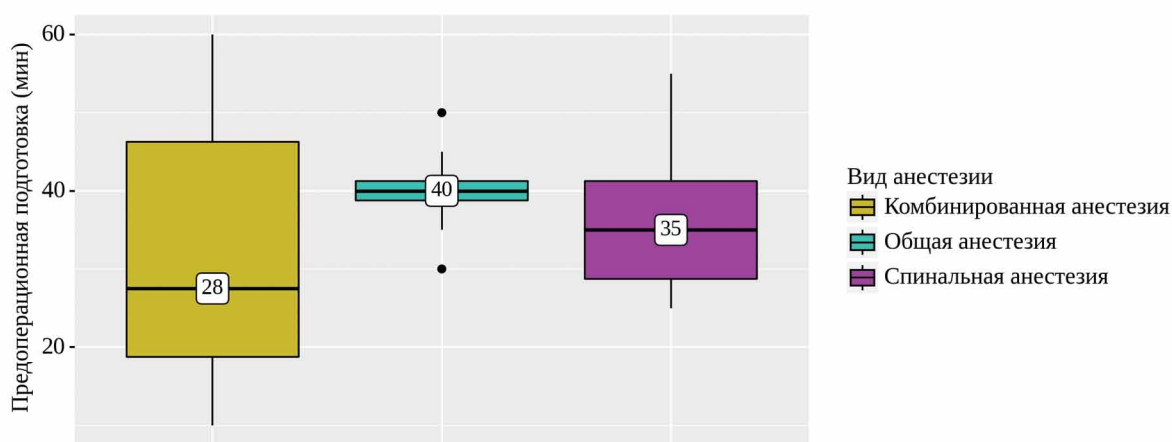


Рисунок 6. Анализ показателя «Предоперационная подготовка (мин)» в зависимости от показателя «Вид анестезии»

Figure 6. Analysis of the indicator “Preoperative preparation (min)” depending on the indicator “Type of anesthesia”

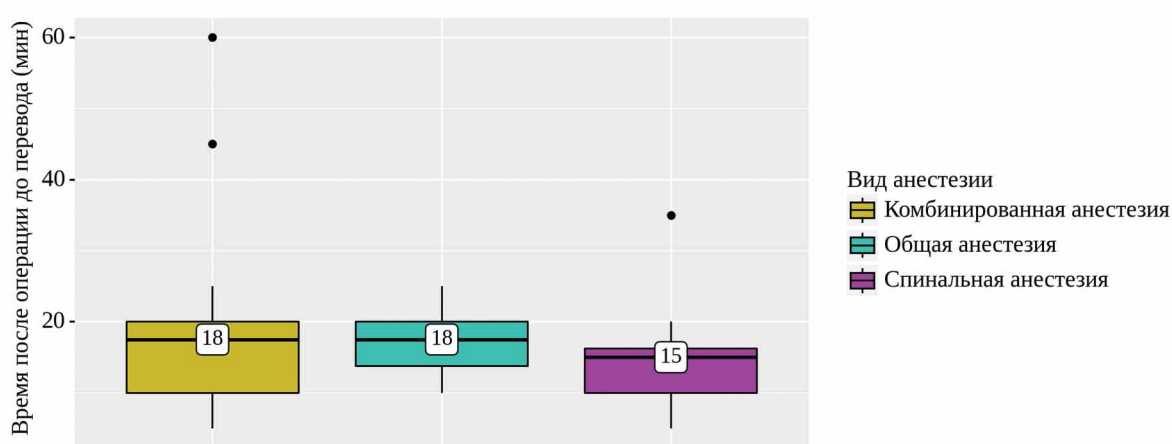


Рисунок 7. Анализ показателя «Время после операции до перевода (мин)» в зависимости от показателя «Вид анестезии».

Figure 7. Analysis of the indicator “Time after surgery to transfer (min)” depending on the indicator “Type of anesthesia”.

Таблица 3. Результаты статистического анализа количественных показателей. (Me) (Q-Q).

Table 3. Results of statistical analysis of quantitative indicators. (Me) (Q-Q).

	Комбинированная анестезия n-20	Общая анестезия n-20	Спинальная анестезия n-20	p
Время, затраченное на подготовку к анестезии и начало анестезии (мин)	28 (19–46)	40 (39–41)	35 (29–41)	0,228
Время, затраченное на пробуждение пациента и подготовку к переводу в профильное отделение (мин)	18 (10–20)	18 (14–20)	15 (10–16)	0,362
Выраженность болевого синдрома в момент перевода по ВАШ (баллы)	0 (0–0)	5 (4–8)	0 (0–0)	<0,001
Время появления и болевого синдрома 3-х и более баллов по ВАШ после операции (часы)	24 (15–24)	4 (3–5)	6 (3–6)	<0,001
Время вертикализации пациента (часы)	8 (2–21)	24 (18–26)	24 (13–24)	0,003
Субъективная оценка качества послеоперационного периода (баллы)	5 (5–5)	5 (3–5)	4 (4–5)	0,034

Таблица № 4. Результаты статистического анализа качественных показателей.

Table 4. Results of statistical analysis of qualitative indicators.

	Комбинированная анестезия n-20		Общая анестезия n-20		Спинальная анестезия n-20		p
Наличие значимых гемодинамических сдвигов во время анестезии (нет\да)	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	00,6
	18 (90,0)	2 (10,0)	16 (80,0)	4 (20,0)	16 (80,0)	4 (20,0)	
Наличия послеоперационной тошноты и рвоты в первые 24 часа	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	00,02
	19 (95,0)	1 (5,0)	12 (60,0)	8 (40,0)	13 (65,0)	7 (35,0)	

Таблица № 5. Частота назначения наркотических анальгетиков в первые 24 часа.

Table 5. Frequency of prescribing narcotic analgesics in the first 24 hours.

	Комбинированная анестезия n-20		Общая анестезия n-20		Спинальная анестезия n-20		p
Частота назначения наркотических анальгетиков в первые 24 часа	Не обрашались	Обрашались	Не обрашались	Обрашались	Не обрашались	Обрашались	0,7
	12 (60,0)	8 (40,0)	11 (55,0)	1 (5,0)	13 (65,0)	0 (0,0)	

Заключение. Методики анестезии, включающие в себя элементы регионарной анестезии, достоверно улучшают послеоперационный период в результате более качественного обезболивания и снижения частоты синдрома ПОТР.

Исследование не включает сравнение частоты развития осложнений в данном исследовании, поэтому для оценки безопасности данных методик необходимы дополнительные исследования. При сравнении между собой группы комбинированной анестезии и группы спинальной анестезии не было получено достоверных данных о преимуществе той или иной методики. Для уточнения данного вопроса необходимы дополнительные исследования, направленные на оценку безопасности и частоты развития осложнений. Для максимально точной оценки выраженности послеоперационной боли и проведения адекватной анальгезии, необходима более динамическая оценка болевого синдрома мультидисциплинарной командой, включающей врачей-анестезиологов, врачей и медперсонал профильных отделений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Копеев Владислав Александрович/Vladislav Kopeev
<https://orcid.org/0000-0003-4085-5209>

Величкин Вячеслав Юрьевич/Velichkin Vyacheslav
<https://orcid.org/0000-0003-1583-0966>

Золотов Александр Сергеевич/Alexandr Zolotov
<https://orcid.org/0000-0002-0045-9319>

Сергеев Евгений Александрович/Evgeny Sergeev
<https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>

Литература/References

1. Пасечник Игорь Николаевич, Назаренко Антон Герасимович, Губайдуллин Ренат Рамилевич, Скобелев Евгений Иванович, Борисов Александр Юрьевич СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УСКОРЕННОМУ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ // Доктор.Ру. 2015. № 15–16 (116–117). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-uskorenному-vosstanovleniyu-patsientov-posle-khirurgicheskikh-vmeshatelstv>. [Pasechnik Igor' Nikolaevich, Nazarenko Anton Gerasimovich, Gubajdullin Renat Ramilevich, Skobelev Evgenij Ivanovich, Borisov Aleksandr YUr'evich SOVREMENNYE PODKHODY K USKORENNOMU VOSSTANOVLENIYU PATSIENTOV POSLE KHIRURGICHESKIKH VMESHATEL'STV // Doktor.Ru. 2015. № 15–16 (116–117). (In Russ.).]
2. Соловьев Е. Я., Ларионов С. В., Забусов А. В., Аюбошевский П. А., Дружинин С. О. Влияние выбора метода анестезии при операциях остеосинтеза лодыжек на интенсивность послеоперационного болевого синдрома и характер локального кровотока // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vybora-metoda-anestezii-pri-operatsiyah-osteosinteza-lodyzhek-na-intensivnost-posleoperatsionnogo-bolevogo-sindroma-i>. [Solov'ev E. YA., Larionov S. V., Zabusov A. V., Ayuboshevskij P. A., Druzhinin S. O. Vliyanie vybora metoda anestezii pri operatsiyakh osteosinteza lodyzhek na intensivnost' posleoperatsionnogo bolevogo sindroma i kharakter lokal'nogo krovotoka // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2008. № 1. (In Russ.).]
3. Логвиненко В. В., Шень Н. П. Выбор оптимального анестезиологического обеспечения амбулаторных оперативных вмешательств в травматологии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2010. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-optimalnogo-anesteziologicheskogo-obespecheniya-ambulatornykh-operativnykh-vmeshatelstv-v-travmatologii>. [Logvinenko V. V., SHen' N. P. Vybor optimal'nogo anesteziologicheskogo obespecheniya ambulatornykh operativnykh vmeshatel'stv v travmatologii // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2010. № 3. (In Russ.).]
4. Флягин Тимофей Сергеевич, Кохно Владимир Николаевич, Локтин Евгений Михайлович Вазоактивный эффект ропивакаина при блокаде седалищного нерва у больных с диабетической стопой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vazoaktivnyy-effekt-ropivokaina-pri-blokade-sedalishhnogo-nerva-u-bolnykh-s-diabeticheskoy-stopoy>. [Flyagin Timofej Sergeevich, Kokhno Vladimir Nikolaevich, Loktin Evgenij Mikhajlovich Vazoaktivnyj ehffekt ropivokaina pri blokade sedalishhnogo nerva u bol'nykh s diabeticheskoy stopoy // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. № 3. (In Russ.).]
5. Корышков Николай Александрович, Ларионов Сергей Васильевич, Мурашова Наталия Алексеевна, Соболев Кирилл Александрович Обезболивание при операциях на стопе и голеностопном суставе (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2012. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obezbolivanie-pri-operatsiyah-na-stope-i-golenostopnom-sustave-obzor-literatury>. [Koryshkov Nikolaj Aleksandrovich, Larionov Sergej Vasil'evich, Murashova Nataliya Alekseevna, Sobolev Kirill Aleksandrovich Obezbolivanie pri operatsiyakh na stope i golenostopnom sustave (obzor literatury) // Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012. № 3. (In Russ.).]
6. Акулов Михаил Савватеевич, Водопьянов Кирилл Александрович Анестезиологическое обеспечение высокотехнологичных операций в детской ортопедии // Медицинский альманах. 2010. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/anesteziologicheskoe-obespechenie-vysokotekhnologichnykh-operatsiy-v-detskoj-ortopedii>. [Akulov Mikhail Savvateevich, Vodop'yanov Kirill Aleksandrovich Anesteziologicheskoe obespechenie vysokotekhnologichnykh operatsij v detskoj ortopedii // Meditsinskij al'manakh. 2010. № 2 (In Russ.).]
7. Мурашова Н. А., Любошевский П. А., Ларионов С. В. Влияние вариантов регионарной анестезии на нейровегетативный и гемореологический статус при операциях по поводу травмы стопы и голеностопного сустава // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-variantov-regionarnoy-anestezii-na-nejrovegetativnyy-i-gemoreologicheskij-status-pri-operatsiyah-po-povodu-travmy-stopoy-i>. [Murashova N. A., Lyuboshevskij P. A., Larionov S. V. Vliyanie variantov regionarnoy anestezii na nejrovegetativnyj i gemoreologicheskij status pri operatsiyakh po povodu travmy stopy i golenostopnogo sustava // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2013. № 2. (In Russ.).]
8. Заболотский Д. В., Ульрих Г. Э. Регионарная аналгезия в детской хирургии. Санкт-Петербург, 2004. 200 с. [Zabolotskij D. V., Ul'rikh G. EH. Regionarnaya analgeziya v detskoj khirurgii. Sankt-Peterburg, 2004. 200 c (In Russ.).]
9. Шифман Е. М., Филиппович Г. В. Спинномозговая анестезия в акушерстве. Петрозаводск, 2005. [SHifman E. M., Filippovich G. V. Spinnomozgovaya anesteziya v akusherstve. Petrozavodsk, 2005 (In Russ.).]
10. Овечкин Алексей Михайлович, Политов М. Е. Дексаметазон и послеоперационная анальгезия // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2018. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/deksametazon-i-posleoperatsionnaya-analgeziya>. [Ovechkin Aleksej Mikhajlovich, Politov M. E. Deksametazon i posleoperatsionnaya anal'geziya // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2018. № 3. (In Russ.).]
11. Заболотский Дмитрий Владиславович, Корячкин В. А., Савенков А. Н., Фелькер Е. Ю., Лавренчук А. В. Влияние дексаметазона на качество анальгетического эффекта периферических блокад // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-deksametazona-na-kachestvo-analgeticheskogo-effekta-perifericheskikh-blokad>. [Zabolotskij Dmitrij Vladislavovich, Koryachkin V. A., Savenkov A. N., Fel'ker E. YU., Lavrenchuk A. V. Vliyanie deksametazona na kachestvo anal'geticheskogo ehffekta perifericheskikh blokad // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2017. № 2. (In Russ.).]
12. Медведева Людмила Анатольевна, Загоруйко О. И., Белов Ю. В. Хроническая послеоперационная боль: современное состояние проблемы и этапы профилактики // Анестезиология и реаниматология. 2017. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-posleoperatsionnaya-bol-sovremennoe-sostoyanie-problemy-i-etapy-profilaktiki>. [Medvedeva Lyudmila Anatol'evna, Zagorul'ko O. I., Belov YU. V. KHronicheskaya posleoperatsionnaya bol': sovremennoe sostoyanie problemy i ehrapy profilaktiki // Anesteziologiya i reanimatologiya. 2017. № 4. (In Russ.).]

13. Айзенберг Владимир Львович, Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е., Зabolotskiy Д. В. Отдельные главы из монографии «Регионарная анестезия в педиатрии». Продленные периферические и центральные блокады в послеоперационном периоде // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otdelnye-glavy-iz-monografii-regionarnaya-anesteziya-v-pediatrici-prodlennye-perifericheskie-i-tsentrálne-blokady-v-posleoperatsionnom>. [Ajzenberg Vladimir L'vovich, Ul'rikh G. EH., TSypin L. E., Zabolotskij D. V. Otdel'nye glavy iz monografii «Regionarnaya anesteziya v pediatrii». Prodlennye perifericheskie i tsentral'nye blokady v posleoperatsionnom periode // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2014. № 4. (In Russ.).]
14. Tianxiang Zhang, Yunfei Cao, Rong Xu, Lianfei Xia, Youhua Wu, Spinal Anesthesia With Peripheral Nerve Block Versus General Anesthesia With Peripheral Nerve Block for Elective Foot and Ankle Surgeries: A Retrospective Single-Center Study, The Journal of Foot and Ankle Surgery Volume 61, Issue 4, 2022, Pages 706–712, ISSN 1067–2516, <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2021.11.001>.
15. Arianna L. Gianakos, Filippo Romanelli, Naina Rao, Malaka Badri, Bart Lubberts, Daniel Guss, Christopher W. DiGiovanni, Combination Lower Extremity Nerve Blocks and Their Effect on Postoperative Pain and Opioid Consumption: A Systematic Review, The Journal of Foot and Ankle Surgery, Volume 60, Issue 1, 2021, Pages 121–131, ISSN 1067–2516, <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2020.08.026>.



РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ РАЗОРВАВШИХСЯ МИЛИАРНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ПРОКСИМАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

А. П. Корнев¹, Л. В. Рожченко², С. В. Ермаков¹, О. С. Белоконов¹,
Р. А. Можейко¹, Е. А. Гришко^{1,3}, С. М. Карпов⁴, К. А. Самочерных²

¹ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»
Семашко ул., 1, Ставрополь, 355029

² «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

³ ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»
Пушкина ул., 1, Ставрополь, 355017

⁴ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Мира ул., 310, Ставрополь, 355017

РЕЗЮМЕ. Хирургическое лечение разорвавшихся милиарных аневризм (МА) остается существенной проблемой сосудистой нейрохирургии ввиду высокой категории сложности, рисков развития осложнений и летальности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка ближайших и отдаленных результатов лечения, клинической эффективности и безопасности эндоваскулярного лечения разорвавшихся МА проксимальной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: выполнен ретроспективный анализ лечения 639 пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (САК) вследствие разрыва ЦА проксимальной локализации, которые были разделены на две группы. В первую группу включены 44 пациента с диаметром аневризм менее 3 мм, во вторую — 595 человек с размерами аневризм от 3 до 15 мм, которым выполнен комплекс клиничко-лабораторных и инструментальных обследований согласно действующим клиническим рекомендациям. У всех пациентов в качестве методики хирургического лечения выбрана эндоваскулярная окклюзия отделяемыми микроспиральями. Оценка результатов лечения проводилась на момент выписки из стационара и через 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ: у пациентов, включенных в исследование, преобладали средняя и тяжелая степени тяжести. Статистический анализ не установил значимых различий между тяжестью состояния при поступлении и исходами лечения пациентов с аневризматическим САК с учетом размеров церебральных аневризм как в ближайшем, так и в отдаленном периодах. Анализ выживаемости также не определил статистически значимых различий в зависимости от размеров ЦА.

ВЫВОДЫ: эндоваскулярная окклюзия МА является эффективным и безопасным методом хирургического лечения, а проблема разорвавшихся МА остается актуальным и неоднозначным вопросом сосудистой нейрохирургии. Частота встречаемости разрыва МА, вероятно, несколько недооценена, а ряд технических сложностей при хирургическом лечении в очередной раз доказывает необходимость углубленных исследований по данному вопросу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: милиарная аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, церебральная аневризма, эндоваскулярная окклюзия аневризм.

Для цитирования: Корнев А. П., Рожченко Л. В., Ермаков С. В., Белоконов О. С., Можейко Р. А., Гришко Е. А., Карпов С. М., Самочерных К. А. Результаты эндоваскулярной окклюзии разорвавшихся милиарных церебральных аневризм проксимальной локализации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):31–39. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_31

THE RESULTS OF ENDOVASCULAR OCCLUSION OF RUPTURED TINY CEREBRAL ANEURYSMS OF PROXIMAL LOCALIZATION

A. P. Kornev¹, L. V. Rozhchenko², S. V. Ermakov¹, O. S. Belokon¹, R. A. Mozheyko¹, E. A. Grishko^{1,3}, S. M. Karpov⁴, K. A. Samochernykh²¹“Stavropol regional clinical hospital”, 1, Semashko st., Stavropol, 355029, Russia²“Polenov Neurosurgical Institute

— branch of Almazov National Medical Research Centre”, 12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia

³“North-Caucasus federal university”, 1, Pushkina st., Stavropol, 355017, Russia⁴“Stavropol state medical university”, 310, Mira st., Stavropol, 355017, Russia

RESUME. Surgical treatment of ruptured tiny aneurysms (TA) is a significant problem of vascular neurosurgery due to the large number of technical difficulties, complications and high mortality.

THE PURPOSE OF THE STUDY: to substantiate the efficacy and safety of endovascular occlusion of ruptured MA in comparison with cerebral aneurysms (CA) of normal size.

MATERIALS AND METHODS: a retrospective analysis of the treatment of 639 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) due to CA rupture of proximal localization less than 3 mm (the first group) and aneurysms from 3 to 15 mm (the second group) was performed. The first group included 44 patients, and the second group, respectively, 491 patients. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examinations according to the current clinical guidelines. In all patients, endovascular occlusion with detachable coils was chosen as a method of surgical treatment. Assessment of the results of treatment was carried out at the time of discharge from the hospital and after 12 months.

RESULTS AND DISCUSSION: middle and severe severity of the condition was prevailed in the patients included in the study. Statistical analysis didn't performed significant correlation between in the initial severity of the condition, the type of hemorrhage, the severity of cerebral angiospasm in the severity of the condition at admission, outcomes of treatment of patients with aneurysmal SAH with the size of the CA (in the nearest and delay periods). The survival analysis also didn't determine statistically significant differences depending on the size of CA. However, the frequency of intraoperative complications and adverse outcomes in the near term in patients with TA was significantly higher. The survival analysis also did not determine statistically significant differences depending on the size of the CA.

CONCLUSIONS: endovascular occlusion of TA is an effective and safe method of surgical treatment, and the problem of ruptured TA remains an urgent and ambiguous issue of vascular neurosurgery. The frequency of TA rupture is probably somewhat underestimated, and a number of technical difficulties in surgical treatment once again prove the need for in-depth research on this issue.

KEY WORDS: tiny aneurysm, subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, endovascular aneurysm occlusion.

For citation: Kornev A. P., Rozhchenko L. V., Ermakov S. V., Belokon O. S., Mozheyko R. A., Grishko E. A., Karpov S. M., Samochernykh K. A. On the results of endovascular occlusion of ruptured miliary cerebral aneurysms of proximal localization. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(4):31–39. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_31

Введение.

Милиарные аневризмы (МА) церебральных сосудов представляют не самую частую причину аневризматического субарахноидального кровоизлияния, по данным современной литературы составляют от 6 до 25 % [1–6], но, как правило, ассоциированы с большими сложностями при выключении их из кровотока как при микрохирургическом, так и при эндоваскулярном лечении. Традиционно эмболизация микроспиралями считается сложным и рискованным методом лечения разорвавшейся МА. Основные технические проблемы связаны со следующими факторами: преобладание широкой шейки или сложной формы аневризмы, трудности в поддержании стабильности микрокатетера, невозможность полной упаковки спирали и высокий риск интраоперационного разрыва. Однако, современные достижения эндоваскулярных методов и устройств (рисунок 1), а также совершенствование мануальных навыков оперирующих хирургов постепенно приводят к увеличению частоты применения койлинга у данной группы пациентов, при этом позволяя сделать оперативное вмешательство безопас-

ным. Немногочисленные исследования, посвященные эндоваскулярному лечению разорвавшихся МА, отличаются малочисленной эмпирической базой, а также отсутствием сравнительного анализа с учетом особенностей течения заболевания, исходов лечения субарахноидального кровоизлияния при разрыве обычных аневризм [7–12].

Кроме того, МА проксимальной и дистальной локализации представляют две обособленные клинические группы, разделение которых обусловлено не только топографическими особенностями, но и этиологическими факторами, клиническим течением, частотой развития тех или иных осложнений, а это, в свою очередь, трактует необходимость дифференцированной хирургической тактики. Поэтому требуются углубленные исследования по результатам лечения МА в зависимости от их локализации.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка ближайших и отдаленных результатов лечения, клинической эффективности и безопасности эндоваскулярного лечения разорвавшихся МА проксимальной локализации.

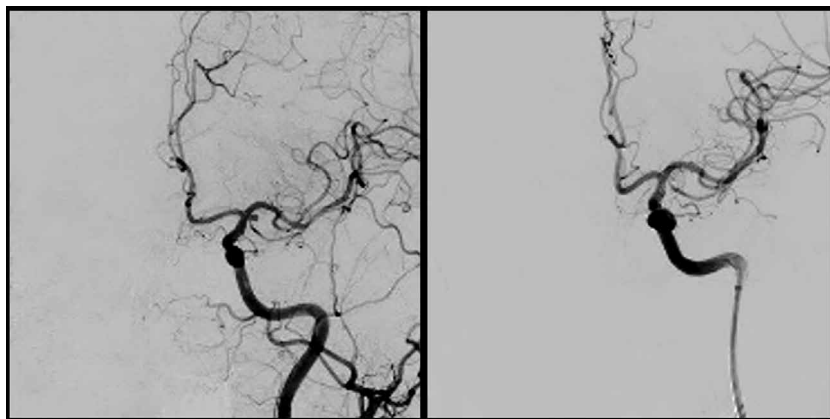


Рисунок 1. Пример эмболизации микроспиралями МА устья ранней корковой ветви средней мозговой артерии в остром периоде.
Figure 1. Example of coil embolization of tiny aneurysm of the mouth of first cortical branch of the middle cerebral artery in the acute period.

Материалы и методы.

Выполнен сравнительный анализ результатов лечения пациентов с аневризматической болезнью сосудов головного мозга в остром периоде САК. С 2010 по 2018 гг. производился анализ течения и исходов заболевания у пациентов, оперированных эндоваскулярно с учетом размеров церебральных аневризм.

Всем пациентам выполнено обследование и лечение согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с САК вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. Выполнена оценка исходной тяжести САК по клиническим и инструментальным шкалам. Оценка исходов лечения пациентов выполнялась с использованием модифицированной шкалы Ренкина (mRs) и расширенной шкалы исходов Глазго (GOSE) на момент выписки из стационара и через 12 месяцев. Всем пациентам выполнены нейровизуализационные исследования (компьютерная и/или магнитно-резонансная томография), цифровая субтракционная церебральная ангиография. Ангиографические контрольные исследования выполнялись пациентам через 6–12 месяцев после оперативного лечения. Анализ результатов ангиографических исследований выполнен на рабочей станции с использованием программного комплекса Махаон PACS (Беларусь).

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты в остром периоде аневризматического САК;
2. Размер ЦА до 3 мм (группа 1) и от 3 до 15 мм (группа 2);
3. Возможность выполнения эндоваскулярной окклюзии ЦА.

Критерии исключения:

1. Множественные ЦА;
2. Фузиформные ЦА;
3. Аневризмы Шарко-Бушара;
4. Дистальные ЦА;
5. САК в анамнезе;
6. Декомпенсированные соматические заболевания;
7. Применение ассистирующих методик для выключения ЦА.

Статистическая обработка выполнена с использованием программного пакета StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия) с применением критерия хи-квадрат Пирсона (для анализа таблиц сопряженности), U-критерия Манна-Уитни (при сравнении количественных переменных в двух группах).

Результаты.

В исследование были включены 639 пациентов с разорвавшимися ЦА. Первая группа (ЦА до 3 мм) включала 44 (6,9 %) пациента, средний возраст которых составил $50,16 \pm 9,65$ лет, а вторая (ЦА от 3 до 15 мм) — 595 пациентов, средним возрастом $51,62 \pm 12,64$ года. В первую группу вошли 22 (50 %) женщин и 22 (50 %) мужчины, а во вторую — 298 (50,1 %) и 297 (49,9 %) соответственно. При анализе гендерного состава изучаемых групп статистически значимых различий не было установлено ($p = 0,991$, Хи-квадрат Пирсона).

При сравнении исходной степени тяжести пациентов изучаемых групп статистически значимых различий (таблица 1) не установлено.

Таблица 1. Характеристика степени тяжести пациентов. Table 1. Characteristics of the patient's severity.

	Группа	n	Среднее	Медиана	SD	Минимум	Максимум	p
Hunt-Hess	1	44	3,61	4,00	0,75	2	5	0,121
	2	595	3.42	3,00	0.88	1	5	
Fisher	1	44	3.50	4.00	0.73	1	4	0,156
	2	595	3.24	4,00	0.97	1	4	
Graeb	1	44	2.02	1.50	2.33	0	7	0,054
	2	595	1.32	0	1.93	0	10	

При проведении анализа исходной степени тяжести пациентов по шкале Hunt-Hess установлена максимальная представленность 4 степени тяжести как в первой — 25 (56,8 %), так и во второй группе — 233 пациента, что составило 39,2 %. 3 степень установлена у 12 представителей первой группы (27,3 %) и у 231 (38,8 %) во второй. Наиболее тяжелая, 5 степень определялась у 3 пациентов 1 группы (6,8 %) и у 54 второй, что составило 9,1 %. 2 степень тяжести также определяется в двух группах, причем представительство значимо не отличается — 9,1 % в первой и 10,8 % во второй (4 и 64 пациента соответственно). Минимально представлена первая степень тяжести, которая в группе пациентов с МА не выявлена, а во второй группе составила 2,2 % обследованных (рисунок 2).

Выполненный статистический анализ степени тяжести кровоизлияния по Fisher не выявил значимых различий у пациентов в изучаемых группах (таблица 2).

При анализе тяжести ВЖК статистически значимых различий в изучаемых группах также не было установлено ($p=0,054$; U-критерий Манна-Уитни): медиана оценки по Graeb в группе МА составила 2 балла, а во второй группе — 1 балл (интервал Q1-Q3 в обеих группах — от 3 до 4 баллов).

В зависимости от вида кровоизлияния пациенты распределились следующим образом (рисунок 3): изолированное САК в первой группе визуализировано у 16 (36,4 %) пациентов, в то время как во второй у 271 (45,5 %) пациента; САК в сочетании с внутримозговым кровоизлиянием определялось у 6 (13,6 %) и 76 (12,8 %) пациентов, а САК в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием — у 13 (29,5 %) и 165 (27,7 %) пациентов соответственно. Сочетание субарахноидального, внутрижелудочкового и внутримозгового кровоизлияний выявлено у 9 (20,5 %) пациентов с ЦА до 3 мм и у 83 (13,9 %) пациентов с ЦА от 3 до 15 мм. Представленные различия статистически не значимы ($p=0,563$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

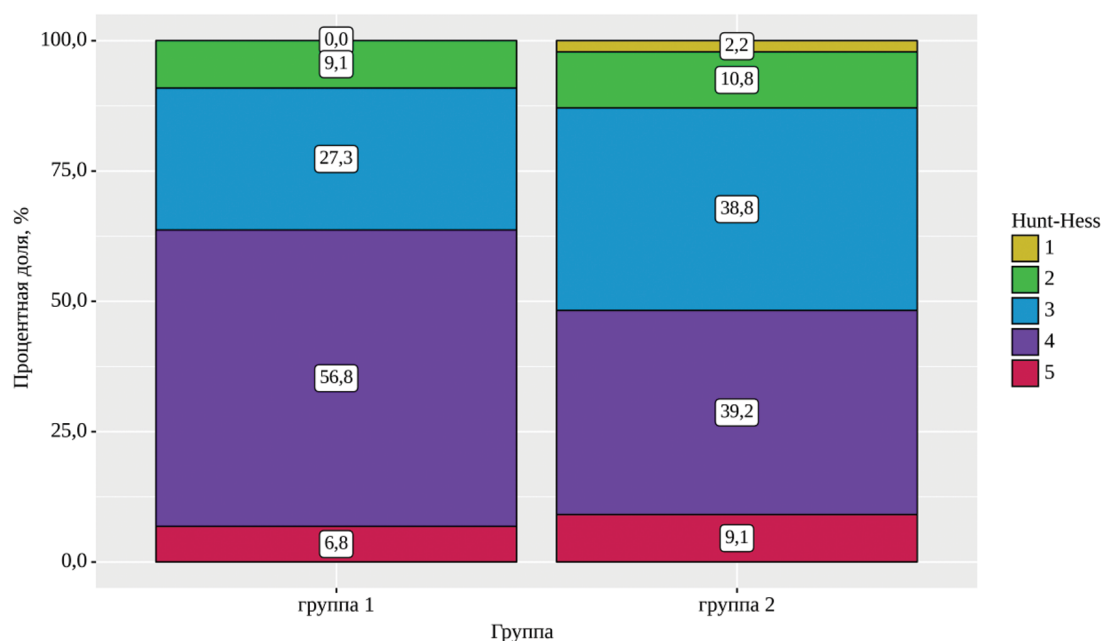


Рисунок 2. Степень тяжести кровоизлияния по Hunt-Hess

Figure 2. Level of hemorrhage (Hunt-Hess scale).

Таблица 2. Характеристика степени тяжести кровоизлияния (по шкале Fisher)

Table 2. Characteristic of hemorrhage's severity (Fisher scale)

Fisher	Группа		P
	ЦА до 3 мм	ЦА от 3 до 15 мм	
1 балл	2 (4,6)	39 (6,6)	0,119
2 балла	4 (9,1)	105 (17,6)	
3 балла	12 (27,2)	123 (20,7)	
4 балла	26 (59,1)	328 (55,1)	

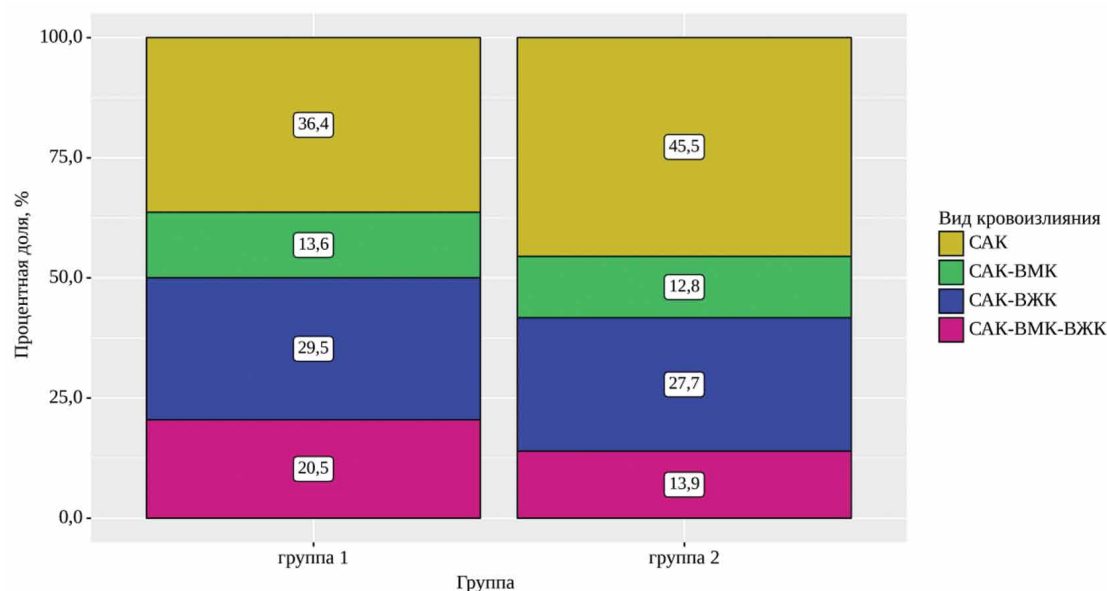


Рисунок 3. Вид кровоизлияния в зависимости от размера ЦА.
Figure 3. Type of hemorrhage depending on the size of the CA.

Анализ частоты развития выраженного церебрального вазоспазма, как грозного осложнения субарахноидального кровоизлияния, достоверно влияющего на исход заболевания, не выявил достоверных различий в исследуемых группах. При этом в первой группе вазоспазм развился у 25 пациентов, что составило 56,8 %, во второй — у 271 (45,5 %) пациента, что статистически не значимо ($p = 0,148$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Также не установлено различий в частоте встречаемости аневризм разной локализации (рисунок 4) в изучаемых группах ($p=0,179$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Анализ ближайших и отдаленных (через 12 месяцев) исходов лечения пациентов с аневризматическим САК производился по Модифицированной шкале Ренкина (mRs). Благоприятным исходом считалась оценка по mRs от 0 до 2 баллов, неблагоприятным, соответственно, от 3 до 6 баллов. Обращает на себя внимание, что у пациентов преобладает благоприятный исход, который при выписке выявлен у 61,4 % (27 пациентов) в первой группе и у 76,6 % (456 пациентов) во второй. Через 12 месяцев, соответственно эти показатели составили 74,1 % (20 пациентов) и 76,9 % — 353 пациента (таблица 3).

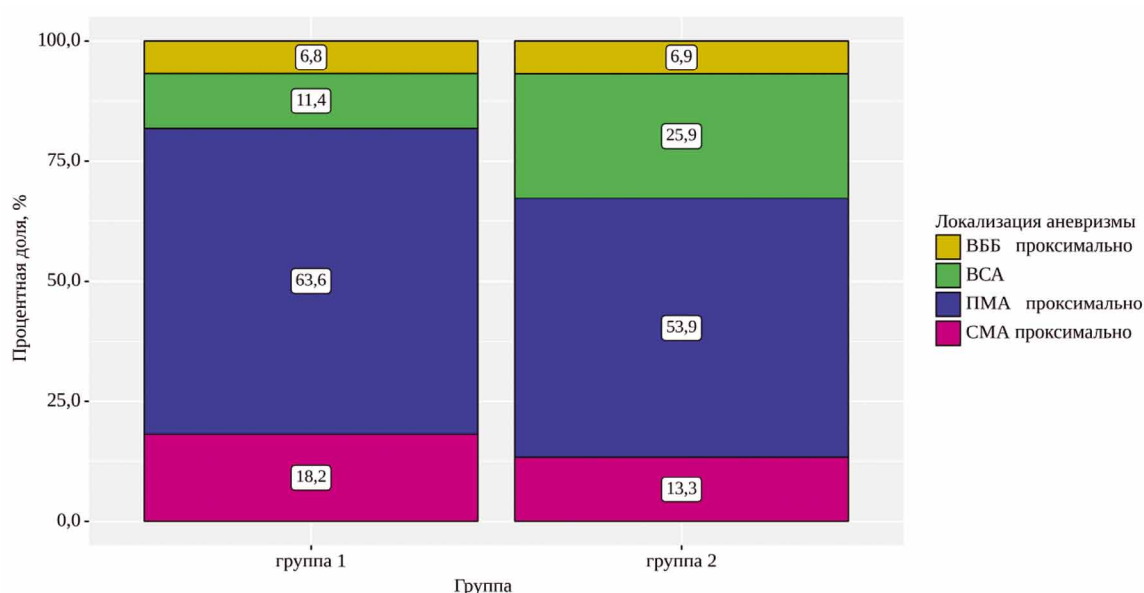


Рисунок 4. Локализация ЦА в зависимости от размера.
Figure 4. CA localization depending on the size.

Таблица 3. Исходы лечения по модифицированной шкале Ренкина.

Table 3. The modified Rankine scale outcomes.

Оценка по mRs	Исход	Группа		p
		ЦА до 3 мм	ЦА от 3 до 15 мм	
при выписке	благоприятный	27 (61,4 %)	456 (76,6 %)	0,023*
	неблагоприятный	17 (38,6 %)	139 (23,4 %)	
через 12 месяцев	благоприятный	20 (74,1 %)	353 (76,9 %)	0,735*
	неблагоприятный	7 (25,9 %)	106 (23,1 %)	

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сопоставлении ближайших исходов лечения пациентов в зависимости от размера ЦА нами были установлены статистически значимые различия ($p=0,023$, Хи-квадрат Пирсона). Выполненный анализ отношения шансов показал, что частота неблагоприятного исхода во второй группе ниже в 2,066 раза, по сравнению с первой группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,484; 95 % ДИ: 0,256–0,914).

Отдаленные результаты лечения, оцененные по модифицированной шкале Ренкина, через 12 месяцев в изучаемых группах статистически значимо не отличались ($p=0,735$, Хи-квадрат Пирсона). Анализ исходов по mRS в динамике также не выявил значимых различий ($p=0,763$, тест Макнемара).

В результате сопоставления интраоперационных осложнений в зависимости от размера ЦА получены следующие данные: 9(25,5 %) пациентов с МА и 47(7,9 %) пациентов с ЦА от 3 до 15 мм имели верифицированные осложнения ($p=0,004$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Анализ отношения шансов показал, что риск осложнений в первой группе выше в 2,998 раза, по сравнению со второй группой, различия шансов были статистически значимыми (95 % ДИ: 1,360–6,611).

В структуре интраоперационных осложнений (таблица 4) также были установлены статистически значимых различия ($p=0,012$, Хи-квадрат Пирсона).

Анализ летальности в остром периоде САК показал, что в группе аневризм до 3 мм летальный исход отмечен у 11 (25 %) пациентов, тогда как во второй группе у 120 (20,2 %). Представленные различия

были статистически незначимы ($p=0,444$, Хи-квадрат Пирсона).

В зависимости от типа окклюзии аневризмы по шкале Raymond-Roy установлены статистически значимые различия ($p=0,003$, Хи-квадрат Пирсона): у пациентов с МА степень радикальности операции была выше, чем у пациентов с аневризмами от 3 до 15 мм (рисунок 5).

Период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев. В зависимости от выполнения контрольной церебральной ангиографии пациенты распределились следующим образом: в первой группе контрольное ангиографическое исследование выполнено 15(45,5 %) пациентам, в то время как во второй группе — 288(60,6 %) пациентам. Различия между группами статистически незначимы ($p=0,086$, Хи-квадрат Пирсона).

Повторное оперативное лечение в постгеморрагическом периоде потребовалось 5(33,3 %) пациентам с МА и 147(51,0 %) пациентов с ЦА от 3 до 15 мм. Приведенные различия статистически не значимы ($p=0,198$, точный критерий Фишера). Динамическое наблюдение рекомендовано 2 пациентам из первой группы и 27 пациентам из второй. Троице пациентам первой группы в восстановительном периоде кровоизлияния были имплантированы потокотклоняющие стенты, а у пациентов второй группы имплантация потокотклоняющего стента выполнена 17 пациентам (14,2 %). Во 2 группе повторная окклюзия микроспиралями (в том числе и с ассистирующими методиками) выполнена 82(68,3 %) пациентам, микрохирургическое клипирование — 21(17,5 %) пациенту.

Таблица 4. Характеристика интраоперационных осложнений в зависимости от размера ЦА.

Table 4. Characteristics of intraoperative complications depending on the CA size

Вид осложнений	Группа		P
	ЦА до 3 мм	ЦА от 3 до 15 мм	
интраоперационный разрыв	45 (11,4)	22 (3,7)	0,012*
миграция витка из МА	3 (6,8)	11 (1,8)	
нет	35 (79,55)	548 (92,1)	
тромботические (тромбоэмболические)	1 (2,3)	14 (2,4)	

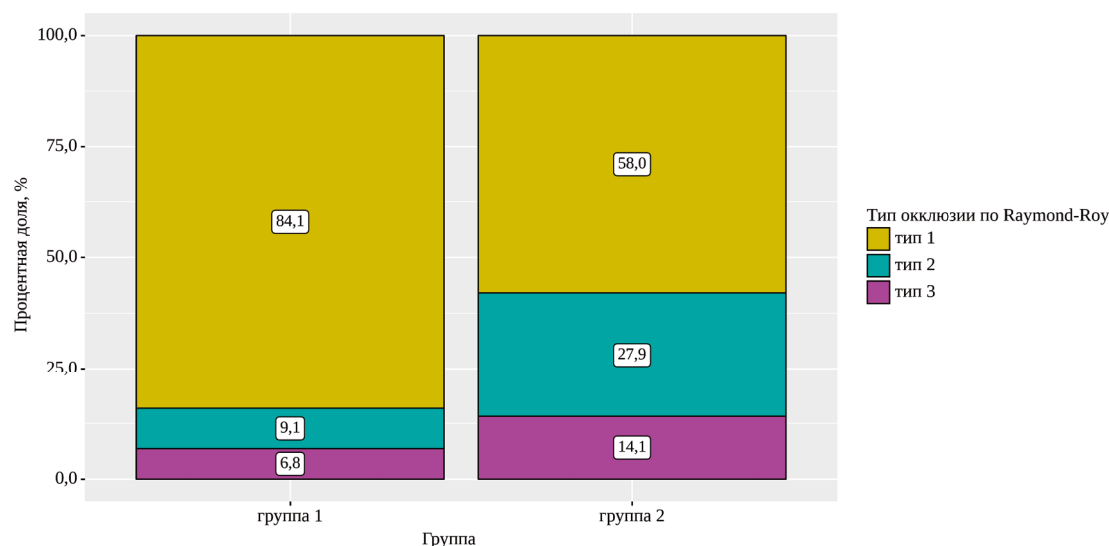


Рисунок 5. Тип окклюзии ЦА в группах

Figure 5. Type of CA occlusion in groups

Обсуждение. Анализ полученных данных позволяет сказать, что течение САК не зависит принципиально от размера разорвавшейся ЦА. Следует подчеркнуть, что за рассматриваемый период помимо группы, пролеченных эндоваскулярными методами, часть пациентов, поступавших в клинику с разорвавшимися МА, подвергалась микрохирургическому клипированию (всего 16 случаев), кроме того у трех пациентов в остром периоде оперативное лечение не проводилось, а отсроченно им были установлены потокперенаправляющие стенты. Таким образом, полученный материал говорит о том, что доля разорвавшихся МА в общей структуре аневризматического САК достигает 8,8 %, что несколько отличается от классических представлений о частоте до 5–7 % [1, 2, 7, 12]. Близкие показатели в течение последних лет отмечает также ряд исследователей [13–15]. Возможно, данные изменения в эпидемиологии МА обусловлены достижениями в диагностике аневризм малых размеров, введением в рутинную практику современных нейровизуализационных технологий [4, 14, 16].

Анализ полученных данных позволил установить, что летальность и частота неблагоприятных исходов у больных с МА выше, несмотря на то, что обе группы сопоставимы по исходной тяжести состояния. По нашему мнению, это обусловлено, как раз несколько большим количеством периоперационных осложнений. Частота хирургических осложнений при эндоваскулярном лечении МА безусловно возрастает, даже при условии строгих критериев отбора. Хорошо известно, что лечение МА путем эмболизации микроспиралью чаще ассоциировано с такими осложнениями, как миграция отдельных витков или всей микроспираль в материнской сосуд, разрыв мешка доставкой спирали или кончиком микрокатетера [7–12].

Частота хирургических осложнений в группе МА составила 14 %, что сопоставимо с мировыми данными

ми, где данный показатель варьирует от 10–14 % [7, 8, 10–12]. При сравнении с частотой периоперационных осложнений при микрохирургическом клипировании МА (в отдельных источниках достигает 38 %) [15, 17], можно убедиться в большей безопасности эндоваскулярных техник выключения из кровотока. Однако, открытые и внутрисосудистые методы лечения должны дополнять друг друга, рассматриваясь в рамках персонализированного подхода к каждому пациенту.

Отдельно хотелось бы отметить, что у пациентов с МА применение ассистирующих методик в данной работе не применялось. Несмотря на то, что есть единичные публикации, утверждающие об эффективности и безопасности применения низкопрофильных плетенных стентов [18–20], однако, на наш взгляд, в остром периоде данные методы значительно повышают риски как тромботических (тромбоэмболических), так и геморрагических осложнений, в подобном случае более целесообразно рассмотреть возможность микрохирургического клипирования.

Учитывая изложенное выше, эндоваскулярная окклюзия МА является эффективным и безопасным методом выключения аневризмы из кровотока, а оперативное лечение разорвавшихся МА остается актуальной и неоднозначной проблемой сосудистой нейрохирургии. Частота встречаемости разрыва МА, вероятно, несколько недооценена, а ряд технических сложностей при хирургическом лечении в очередной раз доказывает необходимость углубленных исследований по данному вопросу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.
Все пациенты подписали информированное согласие
на участие в исследовании. **Compliance with patient rights
and principles of bioethics.** All patients gave written informed
consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Корнев Алексей Павлович/Kornev Alexey Pavlovich
<https://orcid.org/0000-0002-4217-4063>

Рожченко Лариса Витальевна/
Rozhchenko Larisa Vitalievna
<https://orcid.org/0000-0002-0974-460X>

Ермаков Сергей Васильевич/Ermakov Sergey Vasilyevich
<https://orcid.org/0000-0002-5679-1775>

Белоконь Олег Сергеевич/Belokon Oleg Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-5794-1085>

Можейко Ростислав Александрович/
Mozheiko Rostislav Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0001-6324-1862>

Гришко Елена Анатольевна/Grishko Elena Anatolyevna
<https://orcid.org/0000-0002-1112-3538>

Карпов Сергей Михайлович/Karpov Sergei Mikhailovich
<https://orcid.org/0000-0001-9890-5008>

Самочерных Константин Александрович/
Samochernykh Konstantin Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0001-5295-4912>

Литература/References

- Spetzler R.F., McDougall C.G., Zabramski J.M., et al. The barrow ruptured aneurysm trial: 6-year results. *J Neurosurg* 2015;123:609–17. doi: 10.3171/2014.9.JNS.141749. Epub 2015 Jun 26.
- Etminan N., Chang H.S., Hackenberg K., de Rooij N.K., Vergouwen M.D.I., Rinkel G.J.E., Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 1; 76(5):588–597. [https://doi: 10.1001/jama.neuro.2019.0006](https://doi.org/10.1001/jama.neuro.2019.0006).
- Бобинов В.В., Рожченко Л.В., Горощенко С.А., Коломин Е.Г., Петров А.Е. Ближайшие и отдаленные результаты внутри-сосудистой окклюзии церебральных аневризм отделяемыми спиралями. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2022. Т. 14. № 2. С. 29–36. Immediate and long-term results of endovascular coiling of cerebral aneurysms. [Bobinov V.V., Rozhchenko L.V., Goroshchenko S.A., Kolomin E.G., Petrov A.E. Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg 2022;18(2):29–36. (In Russ.).]
- Лазарев В.А., Пирадов А.Н. и др. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2006;13(3):3–10. [Lazarev V.A., Piradov A.N., et al. Recommendation protocol for the management of patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms. *Problems of neurosurgery named after N. N. Burdenko.* 2006;13(3):3–10. (In Russ.).]
- Крылов В.В., Годков И.М., Дмитриев А.Ю. Интраоперационные факторы риска в хирургии церебральных аневризм. Материалы городской научно-практической конференции. М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; 2007;200:16–22. [Krylov V.V., Godkov I.M., Dmitriev A.Y. Intraoperative risk factors in the surgery of cerebral aneurysms. *Materials of the city scientific and practical conference.* Moscow: N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; 2007;200:16–22. (In Russ.).] <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-19-26>.
- Ермаков С.В., Карпов С.М., Батурин В.А. Нейроиммунные предикторы исхода аневризматического субарахноидального кровоизлияния. Казанский медицинский журнал.— 2020.— Т. 101.— № 5.— С. 754–759. [Ermakov S.V., Karpov S.M., Baturin V.A. Neuroimmune predictors of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Kazanskij medicinskij zhurnal.*— 2020.— Т. 101.— № 5.— С. 754–759. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-754>.
- Anokwute M.C., Braca J.A., Bohnstedt B., DeNardo A., Scott J., A. Cohen-Gadol A., Sahlein D. H. Endovascular treatment of ruptured tiny (<3 mm) intracranial aneurysms in the setting of subarachnoid hemorrhage: A case series of 20 patients and literature review. *J Clin Neurosci.* 2017 Jun;40:52–56. [https://doi: 10.1016/j.jocn.2017.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.01.011).
- Grasso G., Perra G. Surgical management of ruptured small cerebral aneurysm: outcome and surgical notes. *Surg Neurol Int* 2015;6:185. [https://doi: 10.4103/2152-7806.171257](https://doi.org/10.4103/2152-7806.171257).
- Liu Y.S., Wang F., Fu X.C., Liu Y.J., Zhang G.D., Xu K. Clinical and angiographic outcomes following endovascular treatment of very small (3mm or smaller) intracranial aneurysm a single-center experience. *Medicine.* 2017; 96:7457. [https://doi: 10.1097/MD.00000000000007457](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007457).
- Hong B., Yang P., Zhao R., Huang Q., Xu Y., Yang Z., et al. Endovascular treatment of ruptured tiny intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci.* 2011 May;18(5):655–60. [https://doi: 10.1016/j.jocn.2010.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.09.013).
- Kim J., Choi C., Lee J., Lee T., Kyeung Ko J. Endovascular treatment of ruptured tiny aneurysms. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2019 Jun;21(2):67–76. [https://doi: 10.7461/jcen.2019.21.2.67](https://doi.org/10.7461/jcen.2019.21.2.67).
- Yamaki V.N., Brinjikji W., Murad M.H., Lanzino G. Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms: meta-analysis. *Am J Neuroradiol.* 2016; 37:862–7. [https://doi: 10.3174/ajnr.A4651](https://doi.org/10.3174/ajnr.A4651).
- Weir B. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients / B. Weir, L. Disney, T. Karrison // *J. Neurosurg.*— 2002.— № 96.— Р. 64–70. [https://doi: 10.3171/jns.2002.96.1.0064](https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.1.0064).
- Bechan R.S. CT angiography versus 3D rotational angiography in patients with subarachnoid hemorrhage / R.S. Bechan, S.B. van Rooij, M.E. Sprengers et al. // *Neuroradiology.*— 2015.— № 57(12).— Р. 1239–1246. [https://doi: 10.1007/s00234-015-1590-9](https://doi.org/10.1007/s00234-015-1590-9).
- Шнякин П.Г., Усатова И.С., Трубкин А.В., Казадаева И.А. Субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва миллиарных аневризм передней циркуляции Виллизиева круга. Инновационная медицина Кубани. 2022; (1):19–26. [Shnyakin P.G., Usatova I.S., Trubkin A.V., Kazadaeva I.A. Subarachnoid hemorrhage due to rupture of very small aneurysms of the anterior part

- of the circle of Willis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(1):19–26. (In Russ.).] <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-19-26>.
16. Turk A.S., Johnston S.C., Hettis S., Mocco J., English J., Murayama Y., Prestigiacomo C.J., Lopes D., Gobin Y.P., Carroll K., McDougall C. Geographic Differences in Endovascular Treatment and Retreatment of Cerebral Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Nov; 37(11):2055–2059. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4857>.
17. Шетова И.М., Штадлер В.Д., Матвеев П.Д. Отдаленные результаты хирургического лечения церебральных аневризм в остром периоде кровоизлияния. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.— 2021. — Т. 10.— № 2. — С. 328–336. [Shetova I.M., Shtadler V.D., Matveev P.D. Surgical treatment of cerebral aneurysms in the acute period of subarachnoid hemorrhage: long-term result. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo*.— 2021. — T. 10.— № 2. — S. 328–336. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-328-336>.
18. Zhou Y., Peng Q., Wu X., Zhang Y., Liu J., Yang X., Mu S. Endovascular Treatment of Tiny Aneurysms With Low-Profile Visualized Intraluminal Support Devices Using a «Compressed» Stent Technique. *Front Neurol*. 2020 Dec 18;11:610126. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.610126>.
19. Gao B.L., Li T.X., Li L., Xu G.Q., Yang B.W. Tiny cerebral aneurysms can be treated safely and effectively with low-profile visualized intraluminal support stent-assisted coiling or coiling alone. *World Neurosurg*. 2018; 113:426–30. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.051>.
20. Wu P., Ocak P.E., Wang D., Ocak U., Xu S., Li Y., et al. Endovascular treatment of ruptured tiny intracranial aneurysms with low-profile visualized intraluminal support device. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28:330–7. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.052>.



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_40

РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ СОСУДИСТОЙ СЕТИ ОПУХОЛИ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ МЕНИНГИОМ

А. П. Корнев¹, О. С. Белоконь¹, С. В. Ермаков¹, Е. А. Гришко^{1,2}

¹ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»;
Россия, 355029, Ставрополь, улица Семашко, 1, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»;
Россия, 355017, Ставрополь, улица Пушкина, 1, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ. Современный уровень развития нейроонкологии, а также достижения в области анестезиологии позволили значительно улучшить результаты операций при гипervasкулярных объемных образований головного мозга, однако хирургическое лечение внутричерепных менингиом и по сей день остается одним из наиболее актуальных вопросов нейрохирургии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить влияние предоперационной эмболизации (ПЭ) сосудистой сети опухоли на результаты хирургического лечения внутричерепных менингиом (ВЧМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проведено ретроспективное наблюдение за 54 пациентами с гипervasкулярными ВЧМ, которые проходили стационарное лечение в нейрохирургическом отделении ГБУЗ СК СККБ с 2019 по 2021 г. Первая группа (исследования) включала 30 пациентов, которым была выполнена ПЭ сосудистой сети опухоли. Вторую группу (контроля) составили 24 больных, которым проводили микрохирургическое удаление без дооперационной деваскуляризации. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и исходной тяжести состояния.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ: проведенный анализ результатов лечения пациентов с и без применения предоперационной эмболизации опухолевой сети выявил следующие ключевые закономерности: в группе больных с ПЭ средний объем кровопотери составил $322,41 \pm 122,90$ мл, в отличие от второй группы, где данный показатель достиг $545,83 \pm 147,38$ мл (t-критерий Стьюдента, $p < 0,001$). При оценке результатов лечения пациентов по Шкале исходов Глазго (GOS) установлены статистически значимые различия: у пациентов, которым выполнялась предоперационная эмболизация, медиана оценки по GOS была выше, чем у пациентов второй группы (медиана в первой группе равнялась 5 баллов, а во второй — 4 балла, соответственно (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$)).

ВЫВОДЫ: ПЭ сосудистой сети является эффективным дополнением к классической микрохирургической резекции, которая достоверно улучшает результаты лечения за счет значительного снижения интраоперационной кровопотери, уменьшения частоты гемотрансфузий и, тем самым, улучшает исходы лечения у пациентов с гипervasкулярными менингиомами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: предоперационная эмболизация, внутричерепная менингиома, комбинированное лечение.

Для цитирования: Корнев А. П., Белоконь О. С., Ермаков С. В., Гришко Е. А. Роль предоперационной эмболизации сосудистой сети опухоли в лечении внутричерепных менингиом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):40–45. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_40

THE ROLE OF PREOPERATIVE EMBOLIZATION IN THE TREATMENT OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS

Kornev A. P.¹, Belokon O. S.¹, Ermakov S. V.¹, Grishko E. A.^{1,2}

¹ “Stavropol regional clinical hospital”, 1, Semashko st., Stavropol, 355029, Russia

² “North-Caucasus federal university”, 1, Pushkina st., Stavropol, 355017, Russia

SUMMARY. The current level of development of neurooncology, as well as achievements in anesthesiology, have significantly improved the results of operations with hypervasculature tumors of the brain, however, surgical treatment of intracranial meningiomas remains one of the most actual issues of neurosurgery to this day.

PURPOSE OF THE STUDY: was to assess the effect of embolization of the vascular network of the tumor on the results of surgical treatment of intracranial meningiomas.

MATERIALS AND METHODS: a retrospective follow-up was carried out on 54 patients with hypervasculature intracranial meningiomas who underwent hospital treatment in the neurosurgical department of the Stavropol regional clinical hospital from 2019 to 2021. The first group included 30 patients who underwent preoperative embolization of the tumor vascular network. The second group consisted of 24 patients who underwent microsurgical removal without preoperative embolization.

RESULTS AND DISCUSSION: the analysis of the results of treatment of patients with and without the use of preoperative embolization of the tumor network revealed the following key patterns: in the group of patients with PE, the average volume of blood loss was 322.41 ± 122.90 ml, in contrast to the second group, where this indicator reached 545.83 ± 147.38 ml (Student's t-criterion, $p < 0.001$). Statistically significant differences were found when evaluating the results of treatment of patients according to the Glasgow Outcome Scale (GOS): in patients who underwent preoperative embolization, the median GOS score was higher than in patients of the second group (the median in the first group was 5 points, and in the second — 4 points, respectively (Mann-Whitney U-test, $p < 0.001$)).

CONCLUSIONS: preoperative embolization of the vascular network is an effective addition to classical microsurgical resection, which significantly improves treatment results by significantly reducing intraoperative blood loss, reducing the frequency of blood transfusions, and thereby improves treatment outcomes in patients with hypervascular meningiomas.

KEYWORDS: preoperative embolization, intracranial meningioma, combined treatment.

For citation: Kornev A. P., Belokon O. S., Ermakov S. V., Grishko E. A. The role of preoperative embolization in the treatment of intracranial meningiomas. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(4):40–45. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_40

Введение. Внутречерпные менингиомы во взрослой популяции встречаются в 18–34 % случаев из числа всех объемных образований головного мозга, уступая лишь опухолям глиального ряда [1, 2, 3].

Предоперационная эмболизация (ПЭ) сосудистой сети опухоли по праву получила высокую значимость в лечении пациентов с внутречерпными менингиомами (ВЧМ). Ввиду того, что данные опухоли, как правило, обильно васкуляризированы, микрохирургическое удаление часто ассоциировано с массивной кровопотерей и необходимостью гемотрансфузии. Поэтому в последние десятилетия комбинированное лечение используется в большинстве крупных нейрохирургических центров, а эндоваскулярная эмболизация превратилась в востребованную хирургическую опцию, значительно повышающую результаты оперативного лечения, а как следствие и исходы стационарного лечения пациента [4, 5, 6]. Этот эффект достигается в первую очередь за счет уменьшения кровопотери на всех этапах оперативного лечения, а также некротические изменения в опухолевом узле приводят к его размягчению, потенциально облегчая резекцию и сокращая продолжительность операции и суммарную кровопотерю [6, 7, 8]. Помимо того, эндоваскулярная эмболизация в ряде случаев применяется как самостоятельный вид лечения, когда выполнение открытого

вмешательства невозможно или сопровождается высокими рисками декомпенсации сопутствующей соматической патологии [9, 10, 11, 12].

Несмотря на подтвержденную рядом исследований эффективность метода, широко распространено нежелание внедрять данную процедуру в рутинную клиническую практику. Основополагающую роль в данной ситуации, вероятно, играют периоперационные осложнения, которые, безусловно, следует принимать во внимание. В опубликованном в 2013 г. наиболее крупном систематическом обзоре выявлено, что частота осложнений, связанных с эмболизацией сосудистой сети менингиом, составляет 4,6 %, а смертность — менее 1 % [13, 14].

На современном этапе развития эндоваскулярной хирургии эмболизация сосудистой сети менингиомы представляет наиболее часто суперселективную катетеризацию афферента опухоли из бассейна наружной сонной артерии (чаще всего средней менингеальной артерии) с последующей эмболизацией микроэмболами, что позволяет наиболее радикально пропитать сосудистую сеть опухоли и, при этом, избежать осложнений, обусловленных поступлением эмболов через анастомозы с бассейном внутренней сонной артерии (основные этапы операции представлены на рисунке 1).

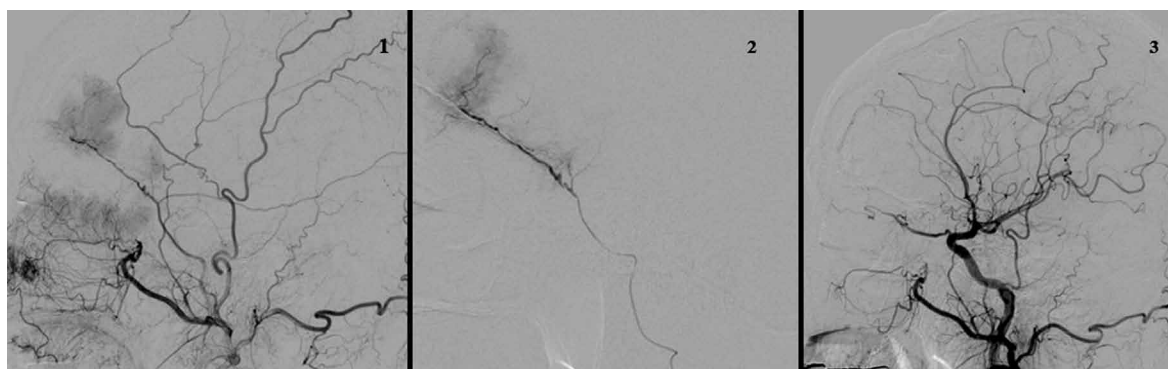


Рисунок 1. Основные этапы эмболизации сосудистой сети опухоли: 1) ангиография бассейна НСА, верификация афферента; 2) суперселективная ангиография, введение эмболизата; 3) контрольная ангиография.

Figure 1. The main stages of embolization of the vascular network of the tumor: 1) angiography of the ECA, afferent verification; 2) superselective angiography, embolization injection; 3) control angiography.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка исходов, клинической эффективности и безопасности оперативного лечения внутримeningeальных менингиом с применением предоперационной эндоваскулярной эмболизации и без данной опции.

Материалы и методы. В ходе исследования проведен сравнительный анализ лечения 54 пациентов с ВЧМ, которым выполнялась ПЭ (первая группа) и прооперированные без эмболизации (вторая группа). Первая группа включала 30 пациентов, средний возраст которых составил $58,77 \pm 11,05$ года, а вторая 24 пациента, средним возрастом $63,83 \pm 6,27$ года. Распределение пациентов по полу, возрасту, а также оценка исходной тяжести представлена в таблице 1.

Критериями включения являлось наличие у пациента конвекситальной или парасагитальной менингиомой объемом от 30 до 85 мл (объем рассчитывался по данным предоперационного МРТ головного мозга с контрастированием по стандартной формуле $A \times B \times C \times \pi / 6$), прооперированных в объеме костнопластической трепанации черепа, микрохирургического удаления опухоли (Simpson I–II), а также исходно компенсированное состояние пациента на дооперационном этапе (70 и более баллов по шкале Карновского). Критериями исключения из исследования являлось повторное хирургическое вмешательство, инвазия синусов (типы II–V по Brotchi). Данные критерии, на наш взгляд, позволили исключить когорту пациентов с повышенными рисками интраоперационных осложнений, в частности геморрагических, и тем самым объективизировать исследование.

Всем пациентам выполнено обследование и лечение согласно клиническим рекомендациям. Исходная тяжесть состояния определялась по клиническим и инструментальным шкалам (неврологический ос-

мотр, шкала Карновского до и после операции, оценка по шкале исходов Глазго (ШИГ). Оценка исходов лечения пациентов выполнялась с использованием шкалы Карновского, ШИГ. Всем пациентам выполнены нейровизуализационные исследования (магнитно-резонансная томография с контрастным усилением). Группе пациентов с эмболизацией сосудистой сети выполнялась цифровая субтракционная церебральная ангиография. Эмболизация сосудистой сети выполнялась во всех случаях микросферами размером 200 мкм. Анализ результатов ангиографических исследований выполнен на рабочей станции с использованием программного комплекса Махаон PACS (Беларусь).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения, количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера, при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп. Table 1. General characteristics of the studied groups

Показатель	Категория	Возраст (лет)			p
		M ± SD		95 % ДИ	
группа	1 группа — (исследования)	58,77 ± 11,05		54,64–62,89	0,051
	2 группа — (контроля)	63,83 ± 6,27		61,19–66,48	
		1 группа		2 группа	
пол	мужчины	13 (43,3)		6 (25,0)	0,161
	женщины	17 (56,7)		18 (75,0)	
		Оценка по шкале Карновски до операции (б.)			
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
группа	1 группа	70,00	70,00–80,00	30	0,179
	2 группа	70,00	60,00–80,00	24	

**Таблица 2. Анализ кровопотери в зависимости от группы (показатели кровопотери в исследуемых группах)
Table 2. Analysis of blood loss depending on the group (indicators of blood loss in the studied groups)**

Категории	Кровопотеря (мл)			P
	M ± SD	95 % ДИ	n	
группа исследования	$322,41 \pm 122,90$	275,66–369,16	30	< 0,001*
группа контроля	$545,83 \pm 147,38$	483,60–608,07	24	

Результаты и их обсуждение.

В первой группе средний объем опухоли составил 68,00 мл (46,88–81,25), во второй группе — 51,95 мл (34,28–80,25), при этом нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,250$, используемый метод: *U-критерий Манна-Уитни*).

Основными закономерностями, выявленными в исследовании явились: различия в интраоперационной кровопотери и ближайших результатов хирургического лечения.

В группе больных с ПЭ средний объем кровопотери составил $322,41 \pm 122,90$ мл, в отличие от второй группы, где данный показатель достиг $545,83 \pm 147,38$ мл. (табл. 2)

Согласно представленной таблице при анализе кровопотери в зависимости от ПЭ, установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, используемый метод: *t-критерий Стьюдента*): у пациентов, которым не проводилась ПЭ объем кровопотери был выше, чем у пациентов с выполненной эмболизацией афферента(ов) опухоли (рис. 2).

При оценке результатов лечения (таблица 3) обеих исследуемых групп по ШИГ медиана в первой составила 5 баллов, а во второй — 4.

Таблица 3. Анализ оценки по ШИГ в зависимости от группы

Table 3. Analysis of the SHIG assessment depending on the group

Категории	Оценка по Шкале исходов Глазго			P
	Me	$Q_1 - Q_3$	n	
1 группа	5	4–5	30	< 0,001*
2 группа	4	3–4	24	

В соответствии с представленной таблицей при оценке оценки по ШИГ в зависимости от группы, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$, используемый метод: *U-критерий Манна-Уитни*), что свидетельствует о лучшем ближайшем исходе лечения у пациентов, перенесших ПЭ (рис. 3).

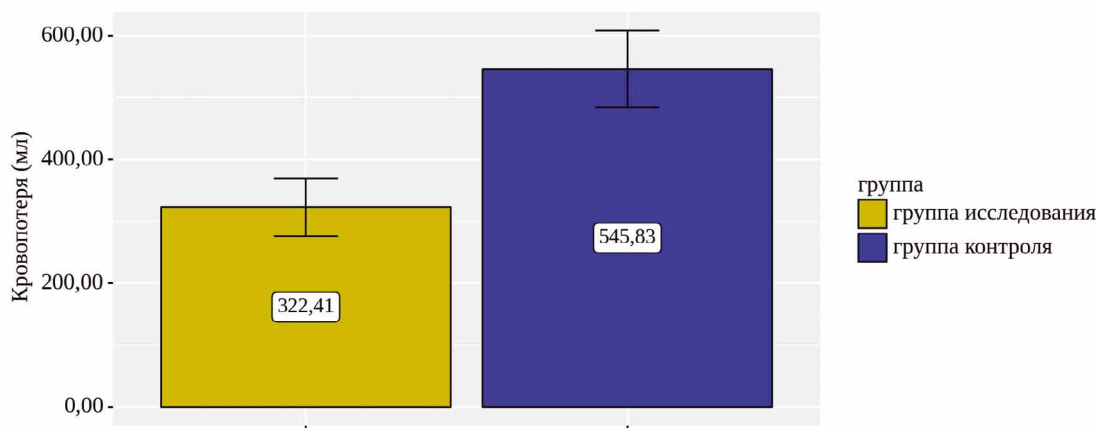


Рисунок 2. Анализ кровопотери в зависимости от группы

Figure 2. Analysis of blood loss depending on the group

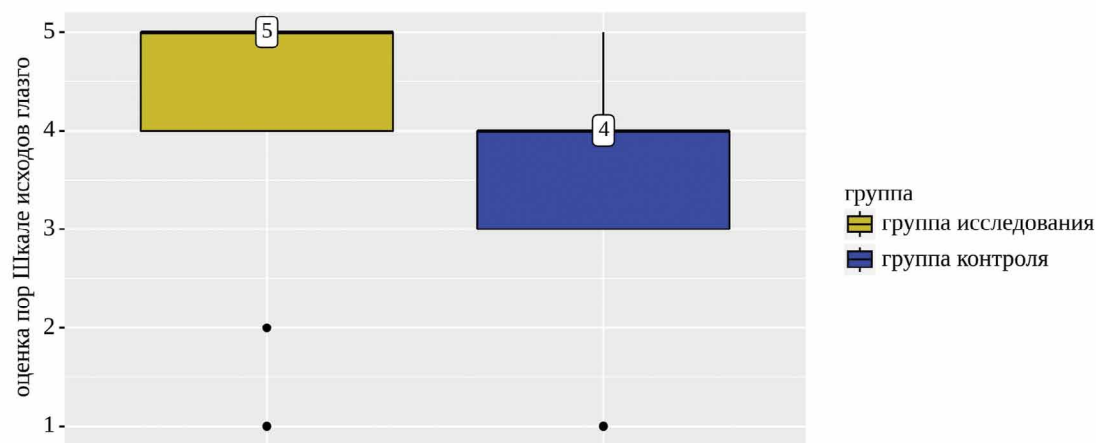


Рисунок 3. Анализ оценки по ШИГ в зависимости от группы

Figure 3. Analysis of the GOS score depending on the group

Таблица 4. Анализ исхода после удаления опухоли в зависимости от группы

Table 4. Analysis of the outcome after tumor removal depending on the group

Показатель	Категории	группа		p
		группа исследования	группа контроля	
Исход после удаления опухоли	благоприятный исход	29 (96,7)	22 (91,7)	0,579
	неблагоприятный исход	1 (3,3)	2 (8,3)	



Рисунок 4. Анализ исхода после удаления опухоли в зависимости от группы

Figure 4. Analysis of the outcome after tumor removal depending on the group

Помимо того, был выполнен анализ исхода после удаления опухоли в зависимости от группы, при этом к благоприятному исходу относились пациенты от 5 до 4 баллов по ШИГ, к неблагоприятному — от 3 до 1 балла по ШИГ, соответственно (табл. 4).

При анализе исхода после удаления опухоли в зависимости от группы, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,579$) (используемый метод: Точный критерий Фишера) (рис. 4).

Заключение. Учитывая выявленные статистически значимые различия в интраоперационной кровопотере и исходах лечения пациентов по ШИГ, предоперационная эмболизация сосудистой сети внутричерепной менингиомы является эффективным дополнением к классической микрохирургической резекции, которая достоверно уменьшает риски интраоперационных осложнений, улучшает результаты лечения, обуславливая клиническую эффективность и безопасность данной методики. Однако, по нашему мнению, выбор тактики лечения для каждого клинического случая должен быть индивидуален. Кроме того, в ряде случаев эмболизация сосудистой сети может быть самостоятельным вариантом паллиативного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Корнев Алексей Павлович/Kornev Alexey Pavlovich
<https://orcid.org/0000-0002-4217-4063>

Белоконь Олег Сергеевич/Belokon Oleg Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-5794-1085>

Ермаков Сергей Васильевич/Ermakov Sergey Vasilyevich
<https://orcid.org/0000-0002-5679-1775>

Гришко Елена Анатольевна/Grishko Elena Anatolyevna
<https://orcid.org/0000-0002-1112-3538>

Литература/References

1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803–20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020; 22. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
3. Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М., Потёмкина Е.Г., Ушанов В.В., Тастанбеков М.М., Иванова Н.Е. Интракраниальные менингиомы: клинико-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(4): 110–123. [Kukanov K. K., Vorobeva O. M., Zabrodskaya Yu. M., Potemkina E. G., Ushanov V. V., Tastanbekov M. M., Ivanova N. E. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2022; 21(4): 110–123. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123>
4. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутрочерепные менингиомы. СПб. 2001; 408. [Tigliev G. S., Olyushin V. E., Kondrat'ev A. N. Intracranial meningiomas. SPb; 2001; 408. (In Russ.).]
5. Al-Mefty, O., ed. Meningiomas. New York: Raven Press, 1991.
6. Савелло А.В. Эндоваскулярная эмболизация в комплексном лечении менингиом. Амбулаторная хирургия. 2007; 2:19–24. [Endovascular embolization in the complex treatment of meningiomas. Inpatient replacement technologies: Outpatient surgery. 2007; 2:19–24. (In Russ.).]
7. Borg A., Ekanayake J., Mair R., Smedley T., Brew S., Kitchen N., Samandouras G., Robertson F. Preoperative particle and glue embolization of meningiomas: indications, results, and lessons learned from 117 consecutive patients. *Oper Neurosurg* 73. 2013; 244–252. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000187>
8. Chen L., D-h L., Lu Y-h., Hao B., Y-q C. Preoperative embolization versus direct surgery of meningiomas: a meta-analysis. *World Neurosurg.* 2019; 128(6):62–68. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.223>
9. Shah A.H., Patel N., Raper D.M. [et al.] The role of preoperative embolization for intracranial meningiomas. *J. Neurosurg.* 2013; 119(2):364–372. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS.121328>
10. Lanzino G. Embolization of meningiomas. *J. Neurosurg.* 2013; 119(2):362–363. <https://doi.org/10.3171/2013.2.JNS.121860>
11. Zhao L., Zhao W., Hou Y., Wen C., Wang J., Wu P., Guo Z. An Overview of Managements in Meningiomas. *Front. Oncol.* 2020; 10:1523. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01523>
12. Goldbrunner R., Minniti G., Preusser M., Jenkinson M. D., Sallabanda K., Houdart E., von Deimling A., Stavrinos P., Lefranc F., Lund-Johansen M. EANO Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016; 17:383–391. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30321-7)
13. Gruber A., Killer M., Mazal P. Preoperative embolization of intracranial meningiomas: a 17-years single center experience. *Minimal invasive neurosurgery.* 2000; 43:18–29. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8812>
14. Raper D.M.S., Starke R.M., Henderson F. Jr, Ding D., Simon S., Evans A.J., Jane J.A. Sr, Liu K.C. Preoperative Embolization of Intracranial Meningiomas: Efficacy, Technical Considerations, and Complications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35(9):1798–1804. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3919>



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_46

ГЛИАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ КОРЫ ОБОИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПАРЦИАЛЬНЫХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

М. А. Корнеева¹, И. А. Семёник¹, А. О. Паращенко¹, Е. В. Фёдорова¹,
В. С. Терехов², С. Н. Рябцева¹

¹ Государственное научное учреждение

«Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»,
Академическая ул., 28, Минск, Беларусь, 220072

² Учреждение здравоохранения

«Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
Ф. Скорины ул., 24, Минск, Беларусь, 220114

РЕЗЮМЕ. Важным фактором в эпилептогенезе, который не регулируется непосредственно нейронами, является глия. Глиальная реакция в эпилептогенном очаге изучена широко. В настоящем исследовании выполнена оценка глиальной пролиферации в обоих полушариях головного мозга подопытных животных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить характер глиальной реакции в коре правого и левого полушария головного мозга крыс на электрическую стимуляцию эпилептических приступов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: экспериментальное исследование проведено на 82 крысах линии Wistar. Первая группа (n=10) — интактный контроль; вторая группа (n=20) — животные с внутримозговой имплантацией электрода, без стимуляции эпилептических приступов; третья группа (n=20) — животные с электрической стимуляции парциальных эпилептических приступов; четвертая группа (n=20) — животные с электрической стимуляции генерализованных эпилептических приступов. Во всех группах проведено иммуногистохимическое исследование с маркерами глиальных и микроглиальных клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Электрическая стимуляция парциальных и генерализованных приступов сопровождается реактивной пролиферацией астроцитов и клеток микроглии в коре правого и левого полушария головного мозга экспериментальных животных и олигодендроцитов в области коры правого полушария головного мозга грызунов при электрической стимуляции генерализованных приступов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Электрическая стимуляция парциальных и генерализованных эпилептических приступов сопровождается нарастанием пролиферативной активности астроцитов и клеток микроглии в коре правого и левого полушария головного мозга экспериментальных животных и олигодендроцитов в области коры только правого полушария головного мозга грызунов при электрической стимуляции генерализованных приступов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, фокальные и генерализованные приступы, глия, клеточная плотность

Для цитирования: Корнеева М. А., Семёник И. А., Паращенко А. О., Фёдорова Е. В., Терехов В. С., Рябцева С. Н. Глиальная реакция коры обоих полушарий головного мозга животных при электрической стимуляции парциальных и генерализованных эпилептических приступов (экспериментальное исследование). *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова*. 2022;14(4):46–51. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_46

GLIAL RESPONSE OF THE CORTEX OF TWO HEMISPHERES OF THE BRAIN OF ANIMALS FOLLOWING ELECTRICAL STIMULATION OF PARTIAL AND GENERALIZED EPILEPTIC SEIZURES (EXPERIMENTAL STUDY)

Korneeva M.A.¹, Siamionik I.A.¹, Parashchenko A.O.¹, Fiodarava E.V.¹, Terekhov V.S.², Rjabceva S.N.¹

¹ State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”,
Minsk, Belarus, 28, Akademicheskaya st., Minsk, 220072, Belarus

² Health Institution “Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery”,
24, F. Skorina st., Minsk, 220114, Belarus

SUMMARY: glia plays a significant role in epileptogenesis. As a known, glial reactions occur in the epileptogenic focus. In this study we analyzed the glial proliferation in the cortex of two hemispheres of the brain of rodents.

PURPOSE OF THE STUDY: to analyze the glial reaction in the cerebral cortex of rats which occurs by electrical stimulation of epileptic seizures.

MATERIALS AND METHODS: 82 Wistar rats were included in experimental study. The first group (n=10) — intact control; the second group (n=20) — animals with intracerebral electrode implantation, without stimulation; the third group (n=20) — animals with partial epileptic seizures; the fourth group (n=20) — animals with generalized epileptic seizures. An immunohistochemical study was performed with markers of glial cell.

RESULTS. The proliferative activity of astrocytes and microglial cells in the both cerebral cortex of rodents after stimulation of partial and generalized seizures and also oligodendrocytes of the right cortex of the brain of rodents after stimulation of generalized seizures were detected.

CONCLUSION. Electrical stimulation of partial and generalized seizures is accompanied by reactive proliferation of astrocytes and microglial cells in the cortex of the right and left hemispheres of the brain of experimental animals and oligodendrocytes in the cortex of the right hemisphere of the brain of rodents during electrical stimulation of generalized seizures.

KEY WORDS: focal and generalized seizures, glia, cell density.

For citation: Korneeva M.A., Siamionik I.A., Parashchenko A.O., Fiodarava E.V., Terekhov V.S., Rjabceva S.N. Glial response of the cortex of two hemispheres of the brain of animals following electrical stimulation of partial and generalized epileptic seizures (experimental study). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(4):46–51. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_46

Введение. Сложные морфоструктурные и функциональные изменения вещества головного мозга, такие как гибель нейронов, нейрогенез, реактивный астроглиоз, активация микроглии и нарушение регуляции медиаторов воспаления, являются морфологическим субстратом развития эпилепсии [1–3]. Развитие воспаления и иммунной реакции вещества головного мозга считается важным фактором в эпилептогенезе, который не регулируется непосредственно нейронами. Продукция определенных медиаторов воспаления приводит к нарушению стабильности и гиперактивности глиальных и нейрональных клеток, что является причиной развития эпилептического очага [4,5]. Однако механизмы эпилептогенеза требуют дальнейшего уточнения. Цель данного исследования — оценить характер глиальной реакции в коре правого и левого полушария головного мозга крыс на электрическую стимуляцию эпилептических приступов.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на беспородных белых крысах линии Wistar с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с законодательством, с соблюдением принципов биоэтики и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных исследований (Страсбург, 1986) [6]. В ходе эксперимента проводилась имплантация внутримозгового и подкожного игольчатых электродов с последующей стимуляцией электрическим током с помощью тест-стимулятора «Медтроник-3625». Для определения точки трепанации, которая локализовалась в правом полушарии на 2 мм выше и правее от брегмы (точки пересечения сагитального и венечного шва на черепе подопытного животного), использовали стереотаксический аппарат. Красный электрод (диаметром 0,6 мм и длиной 5 мм) сгибали под углом в 90° таким образом что внутримозговая часть была длинной не более 3 мм и помещали во фрезевое отверстие, протыкая твердую мозговую оболочку и внедряя в вещество мотосенсорной зоны коры правого полушария голов-

ного мозга животного на глубину 2–3 мм. Черный электрод (диаметром 0,6 мм и длиной 5 мм) сгибали в виде петли, фиксировали к мягким тканям апоневроза и/или надкостницы левой половиной черепа крысы, располагали подкожно. Через контаппертуры в шейной области крысы на спине выводились концы игольчатых электродов, к которым прикрепляли зажимы тест-стимулятора для подачи электрического тока. Для стимуляции были выбраны следующие параметры: частота импульсов — 80 Гц, ширина пульса — 800 мксек, амплитуда пульса тока — от 0 до 10 В. При этом при амплитуде пульса тока до 4,5 В у крыс наблюдались парциальные судороги, в диапазоне от 4,5 до 5,5 В — парциальные или со вторичной генерализацией и выше 5,5 В — генерализованные судороги. Подопытные крысы стимулировались один раз в сутки ежедневно (за исключением выходных) в течение двух недель. Средняя длительность стимуляции парциального эпилептического приступа у грызунов составила $5,01 \pm 0,36$ сек. Средняя длительность стимуляции генерализованного приступа у крыс была $6,03 \pm 0,47$ сек. Все животные были выведены из эксперимента спустя 14 дней от начала стимуляции путем введения смертельной дозы тиопентала натрия (200 мг/г веса животного). Вовремя некропсии был извлечен мозг каждого грызуна.

Проводился расчет клеточной плотности в мотосенсорной зоне коры правого (ипсилатеральный участок) и левого (контралатеральный участок) головного мозга подопытных животных. Для визуализации клеток глии вещества головного мозга крыс проводилось иммуногистохимическое исследование с маркером микроглиальных клеток (Iba-1, клон AIF1, P55008, FineTest, Китай, 1:2000), с глиальным фибриллярным кислым белком (маркер GFAP, клон P14136, FineTest, Китай, 1:40000) и маркером олигодендроцитов (Olig-2, клон Q13516, FineTest, Китай, 1:1500). В 10-ти неперекрывающихся полях зрения мотосенсорной зоны коры правого и левого полушария головного мозга животных при увеличении микроскопа $\times 400$ (Optec, Китай) выполнена оцифровка гистологиче-

ских изображений, проведен подсчет количества астроцитов, олигодендроцитов и клеток микроглии с использованием программы Image J (США) и ее приложения «Multi-point» (площадь поля зрения составила 66585,35 мкм²), рассчитана клеточная плотность (КП) для каждого типа клеток в поле зрения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (25 %; 75 %). Для определения достоверности различий анализируемых параметров использовали непараметрические методы: при сравнении четырех групп — тест Крускала-Уоллиса, при сравнении двух групп — тест Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при критерии значимости $p < 0,05$.

Результаты. Эксперимент проведен на 70 крысах Wistar обоего пола, средняя масса животных составила $293,2 \pm 1,9$ г. Были сформированы четыре группы исследования: первая — интактные животные ($n=10$), вторая — животные после имплантации электродов без последующей электрической стимуляции ($n=20$), третья — крысы после имплантации электродов и электрической стимуляции парциальных эпилептических приступов ($n=20$), четвертая — грызуны после имплантации электродов с последующей стимуляцией генерализованных эпилептических приступов ($n=20$).

Клеточная плотность астроцитов мотосенсорной зоны коры правого полушария (МЗКПП) головного мозга крыс первой и второй групп эксперимента, несмотря на реактивное увеличение количества астроцитов в коре правого полушария после внутримозговой имплантации электрода, статистически не была различной ($p=0,3154$). Для третьей группы животных было характерно достоверное увеличение КП астроцитов в правом полушарии по сравнению с контрольной ($p=0,0023$) и второй ($p=0,0165$) группами исследования. При стимуляции генерализованных приступов КП астроцитов правого полушария грызунов достоверно нарастала по сравнению с данными контрольной ($p < 0,0001$), второй ($p < 0,0001$) и третьей ($p < 0,0001$) групп исследования (табл. 1).

Статистически значимых отличий по КП астроцитов мотосенсорной зоны коры левого полушария (МЗКЛП) головного мозга животных между первой

и второй группами исследования не выявлено. В третьей группе исследования установлено статистически значимое нарастание КП астроцитов по сравнению с контрольной ($p=0,0003$) и второй ($p=0,0012$) группами эксперимента. После стимуляции генерализованных приступов наблюдалось нарастание КП астроцитов в МЗКЛП головного мозга грызунов по сравнению с контрольной ($p < 0,0001$), второй ($p < 0,0001$) и третьей ($p < 0,0001$) группами исследования (таблица 1).

Клеточная плотность Iba-1-позитивных клеток МЗКПП головного мозга крыс второй группы по сравнению с интактной группой была без статистически значимых различий ($p=0,0642$). Отмечены достоверные различия КП клеток микроглии МЗКПП в третьей группе подопытных животных по сравнению с первой ($p < 0,0001$) и второй ($p < 0,0001$) группами исследования (таблица 2).

В четвертой группе грызунов установлено нарастание КП микроглиального компонента в МЗКПП головного мозга крыс по сравнению с контрольной ($p=0,0007$) и второй ($p=0,0252$) группой исследования. Однако отмечалось некоторое снижение клеточной плотности микроглии по сравнению с третьей группой животных ($p=0,064$). Снижение плотности Iba-1-позитивных клеток может свидетельствовать о гибели данного типа клеток при стимуляции генерализованных эпилептических приступов. По сравнению с контрольной группой эксперимента в мотосенсорной зоне коры левого полушария головного мозга крыс статистически значимые различия по КП микроглиальных клеток отмечены только у животных четвертой группы исследования ($p=0,0096$). Также выявлены различия между данными показателями в третьей и четвертой группах эксперимента ($p=0,0366$).

Клеточная плотность олигодендроцитов МЗКПП животных первой и второй группы были без статистических различий ($p=0,6161$). В третьей группе исследования отмечено достоверное увеличение КП олигодендроцитов в коре правого полушария по сравнению с первой ($p=0,0278$) и второй ($p=0,0371$) группами эксперимента. В четвертой группе грызунов КП олигодендроцитов МЗКПП была выше чем в первой ($p=0,0004$) и второй ($p=0,0012$) группах, без достоверных различий с данными третьей группы исследования ($p=0,2100$, таблица 3).

Таблица 1. Характеристика клеточной плотности астроцитов моторной зоны коры правого и левого полушария головного мозга грызунов групп исследования
Table 1. Characteristics of the cell density of astrocytes in the motor cortex of the right and left cerebral hemispheres of the rodents of the study groups

Морфометрический критерий, Me (25 %; 75 %)	Группы исследования				Критерий значимости
	первая	вторая	третья	четвертая	
Клеточная плотность в правом полушарии, клеток/мм ²	105,2 (60,1; 195,3)	157,7 (75,1; 247,9)	195,3 (65,3; 255,4)	323,0 (225,4; 334,5)	$p < 0,0001^*$
Клеточная плотность в левом полушарии, клеток/мм ²	120,2 (90,2; 150,3)	120,2 (90,2; 180,3)	165,3 (135,2; 225,4)	240,4 (195,3; 300,5)	$p < 0,0001^*$

*Примечание: указан критерий значимости теста Крускала-Уоллиса

Таблица 2. Характеристика клеточной плотности клеток микроглии моторной зоны коры правого и левого полушария головного мозга грызунов групп исследования. Table 2. Characteristics of cell density of microglial cells in the motor cortex of the right and left hemispheres of the rodents of the study groups

Морфометрический критерий, Me (25 %;75 %)	Группы исследования				Критерий значимости
	первая	вторая	третья	четвертая	
Клеточная плотность в правом полушарии, клеток /мм ²	104,4 (74,50;134,20)	134,18 (104,30;149,1)	178,91 (164,0;208,72)	149,09 (119,28;208,67)	p<0,0001*
Клеточная плотность в левом полушарии, клеток /мм ²	96,9 (89,50;104,40)	104,37 (74,55;134,19)	104,36 (89,46;119,27)	119,3 (104,4;134,2)	p=0,0171*

*Примечание: указан критерий значимости теста Крускала-Уоллиса

Таблица 3. Характеристика клеточной плотности олигодендроцитов моторной зоны коры правого и левого полушария головного мозга грызунов групп исследования. Table 3. Characteristics of the cell density of oligodendrocytes in the motor cortex of the right and left hemispheres of the rodents of the study groups

Морфометрический критерий, Me (25 %;75 %)	Группа исследования				Критерий значимости
	первая	вторая	третья	четвертая	
Клеточная плотность коры правого полушария, клеток/мм ²	255,3 (210,3;285,3)	270,3 (187,7;337,9)	300,4 (225,3;390,5)	345,4 (255,3;405,5)	p=0,007*
Клеточная плотность коры левого полушария, клеток/мм ²	255,3 (217,8;307,9)	254,8 (193,7;334,8)	255,3 (195,2;345,4)	300,4 (225,3;390,5)	p=0,2801*

*Примечание: указан критерий значимости теста Крускала-Уоллиса

В коре левого полушария головного мозга грызунов групп исследования клеточная плотность олигодендроцитов статистически не отличалась от контрольных значений и при межгрупповом сравнении.

Таким образом, реактивный астроглиоз, пролиферация клеток микроглии и олигодендроцитов отмечена в анализируемом участке (зона имплантации внутримозгового электрода) правого полушария головного мозга подопытных животных после электрической стимуляции парциальных и генерализованных эпилептических приступов. Также реактивный астроглиоз обнаружен в контрлатеральном участке коры левого полушария головного мозга грызунов после индукции парциальных и генерализованных эпилептических приступов. Активация клеток микроглии выявлена в контрлатеральном участке коры левого полушария головного мозга грызунов после стимуляции генерализованных эпилептических приступов.

Заключение. В ходе проведенного эксперимента в мотосенсорной зоне правого полушария головного мозга подопытных животных был создан «эпилептогенный» очаг путем внедрения внутримозгового электрода в вещество головного мозга на глубину 2–3 мм. Второй электрод, необходимый для замыкания электрической цепи, был расположен подкожно в области левого полушария головного мозга грызунов. У животных проводилась электрическая стимуляция парциальных (третья группа) и генерализованных (четвертая группа) эпилептических приступов ежедневно в течение 14 дней. В исследование также были включены контрольная группа и группа животных, которым выполнена имплантация внутримозгового и подкожного электродов без последующей стимуляции эпилептических приступов. Данная группа позволила

оценить посттравматические изменения вещества головного мозга крыс, возникшие после имплантации внутримозгового электрода.

Поле травматического повреждения мотосенсорной зоны коры правого полушария головного мозга экспериментальных животных (вторая группа исследования) достоверных различий по клеточной плотности астроцитов ($p=0,3154$), клеток микроглии ($p=0,0642$) и олигодендроцитов ($p=0,6161$) по сравнению с группой контроля к 14-м суткам эксперимента не выявлено. В то время как после электрической стимуляции парциальных и генерализованных эпилептических приступов отмечено нарастание пролиферативной активности астроцитов, клеток микроглии и олигодендроцитов в мотосенсорной зоне коры правого полушария головного мозга экспериментальных животных по сравнению с данными контрольной группы исследования (рисунок 1).

Полученные нами данные о реактивной пролиферации клеток макро- и микроглии в экспериментально созданном «эпилептогенном» очаге в головном мозге подопытных грызунов соответствуют результатам исследований по выявлению признаков глиоза и нейровоспаления в эпилептогенных очагах головного мозга пациентов, страдавших фармакорезистентной эпилепсией [7–11]. Однако в ходе проведенного исследования выявлены различия реактивной пролиферации анализируемых групп клеток вещества головного мозга в зависимости от типа эпилептических приступов, что сложно оценить в образцах головного мозга пациентов, страдавших фармакорезистентной эпилепсией, так как зоны головного мозга, где локализовался эпилептогенный очаг, могут отличаться. После электрической стимуляции генерализованных приступов у подопытных животных отмечено досто-

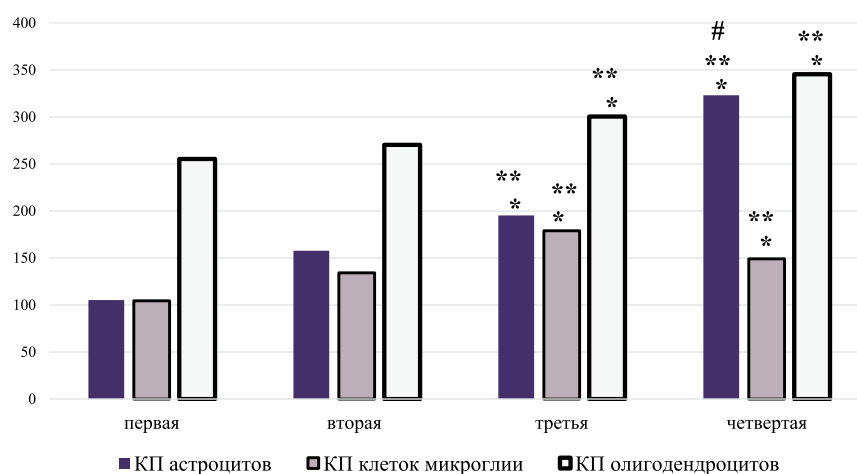
верное нарастание клеточной плотности астроцитов по сравнению с группой грызунов, у которых были индуцированы парциальные эпилептические приступы (рисунок 1), что указывает на большую вовлеченность астроцитов в эпилептогенный процесс.

В мотосенсорной зоне коры левого полушария головного мозга подопытных животных также отмечена реактивная пролиферация астроцитов в группе грызунов после индуцирования парциальных эпилептических приступов ($p=0,0003$ при сравнении с группой контроля, рисунок 2).

В мотосенсорной зоне коры левого полушария головного мозга животных после электрической индукции генерализованных эпилептических приступов достоверно возросла клеточная плотность астроцитов и клеток микроглии по сравнению с аналогич-

ными показателями остальных групп исследования (рисунок 2).

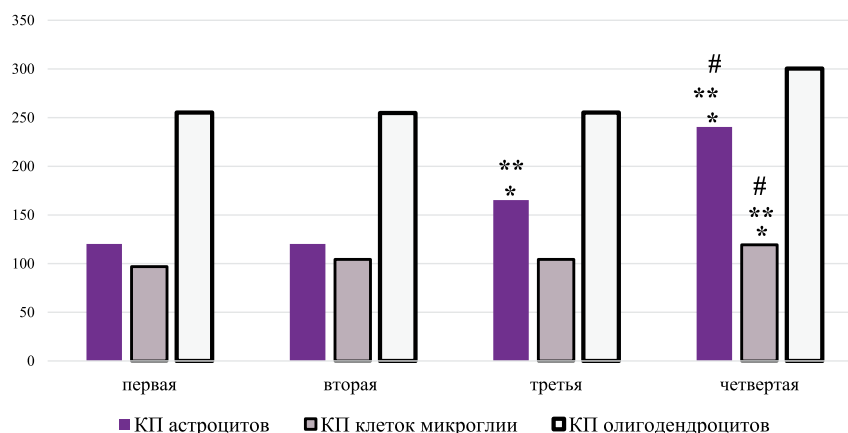
Выявленные изменения клеточной плотности астроцитов и клеток микроглии в мотосенсорной зоне коры левого полушария головного мозга крыс, вероятно, является проявлением реактивных изменений на воздействие электрического тока при замыкании электрической петли между электродами, однако не следует исключать возможность «зеркального» поражения вещества головного мозга при формировании эпилептического очага. Признаки активации астроцитов и клеток микроглии в контрлатеральном участке (от эпилептогенного очага) головного мозга могут объяснять появление новых эпилептогенных зон у пациентов после хирургического удаления первичного очага.



Примечание: * — достоверные различия по сравнению с группой контроля, ** — достоверные различия по сравнению со второй группой, # — достоверные различия по сравнению с третьей группой исследования, тест Манна-Уитни

Рисунок 1. Клеточная плотность астроцитов, клеток микроглии и олигодендроцитов в коре правого полушария головного мозга животных групп исследования.

Figure 1. Cellular density of astrocytes, microglial cells and oligodendrocytes in the cortex of the right hemisphere of the brain of animal study groups.



Примечание: * — достоверные различия по сравнению с группой контроля, ** — достоверные различия по сравнению со второй группой, # — достоверные различия по сравнению с третьей группой исследования, тест Манна-Уитни

Рисунок 2. Клеточная плотность астроцитов, клеток микроглии и олигодендроцитов в коре левого полушария головного мозга животных групп исследования.

Figure 2. Cellular density of astrocytes, microglial cells and oligodendrocytes in the cortex of the left hemisphere of the brain of animal study groups.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Фундаментальные и прикладные науки — медицине», задание 1.31 «Изучение структурных изменений ткани головного мозга при прогрессировании эпилепсии от фокальных к вторичным генерализованным эпилептическим приступам» (2019–2020 гг.).

Financing. The work was carried out within the framework of the State Research Program of the Republic of Belarus “Fundamental and applied sciences — for medicine”, project 1.31 “Study of structural changes in brain tissue during the progression of epilepsy from focal to secondary generalized epileptic seizures” (2019–2020).

ORCID авторов / ORCID of authors:

Корнеева Марина Александровна/
Korneeva Marina Alexandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-7882-6107>

Семёник Ирина Александровна/
Siamionik Iryna Alexandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-7520-1945>

Паращенко Анастасия Олеговна/
Parashchenko Anastasia Olegovna
<https://orcid.org/0000-0002-2611-9726>

Фёдорова Екатерина Викторовна/
Fiodarava Ekaterina Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0003-3592-6252>

Терехов Владимир Сергеевич/Terekhov Vladimir Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0003-0268-9318>

Рябцева Светлана Николаевна/Rjabceva Svetlana Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

Литература/References

- Magalhaes DM, Pereira N, Rombo DM, Beltrao-Cavacas C, Sebastiao AM, Valente CA. Ex vivo model of epilepsy in organotypic slices — a new tool for drug screening. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15(203):18. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1225-2>
- Lukasiuk K, Becker AJ. Molecular Biomarkers of Epileptogenesis. *Neurotherapeutics*. 2014;11:319–323. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0261-6>
- Александров М. В., Улитин А. Ю., Берснев В. П., Павловская М. Е., Абрамов К. Б., Архипова Н. Б. Структурно-функциональная организация эпилептического очага. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2017;9(2):5–9. [Aleksandrov MV, Ulitin AY, Bersnev VP, Pavlovskaya ME, Abramov KB, Arkhipova NB. Structural and functional organization of the epileptic focus. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2017; 9(2):5–9. (In Russ.).]
- Куралбаев А. К., Забродская Ю. М., Иванова Н. Е., Касумов В. Р., Берснев В. П., Телегина А. А., Ситовская Д. А., Гохман Е. А. Патоморфологические изменения гиппокампа при височной эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2017;9(2):72–77. [Kuralbaev AK, Zabrodskaya YuM, Ivanova NE, Kasumov VR, Bersnev VP, Telegina AA, Sitovskaya DA, Gokhman EA. Pathological changes in the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2017; 9(2):5–9. (In Russ.).]
- Cordero-Arreola J, West RM, Mendoza-Torreblanca J, Mendez-Hernandez E, Salas-Pacheco J, Menendez-Gonzalez M, Freire RC, Machado S, Murillo-Rodriguez E, Nardi A, Arias-Carrion O. The Role of Innate Immune System Receptors in Epilepsy Research. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(7):749–762. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170725145549>
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Explanatory Report. Strasbourg. 1986;123. Accessed March 18, 1986. <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html>
- Ситовская Д. А., Забродская Ю. М., Соколова Т. В., Куралбаев А. К., Нездоровина В. Г., Доброгорская Л. Н. Структурная гетерогенность эпилептических очагов при локальной фармакорезистентной эпилепсии. Архив патологии. 2020; 82(6):5–15. [Sitovskaya DA, Zabrodskaya YuM, Sokolova TV, Kuralbaev AK, Nezdrovina VG, Dobrogorskaya LN. Structural heterogeneity of epileptic foci in local pharmacoresistant epilepsy. *Archiv patologii*. 2020; 82(6):5–15. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/patol2020820615>
- Сухова А. И., Пимонов Д. А., Забродская Ю. М. Воспалительные реакции в эпилептических очагах при фармакорезистентной эпилепсии. Известия Российской военно-медицинской академии. 2020; 39(1–2):170–173 [Sukhovaya AI, Pimonov DA, Zabrodskaya Yu M. Inflammatory reactions in epileptic foci in drug-resistant epilepsy. *Izvescia Rossiiskoi voenno-medicinskoi akademii*. 2020; 39(1–2):170–173. (In Russ.).]
- Литовченко А. В., Забродская Ю. М., Ситовская Д. А., Хужахметова Л. К., Нездоровина В. Г., Бажанова Е. Д. Экспрессия маркеров нейровоспаления и апоптоза в височной доле головного мозга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2021; 57(5):411–419. [Litovchenko AV, Zabrodskaya YuM, Sitovskaya DA, Khuzhakhmetova LK, Nezdrovina VG, Bazhanova E. D. Expression of markers of neuroinflammation and apoptosis in the temporal lobe of the brain in patients with drug-resistant epilepsy. *Zhurnal ievoluzionnoi biochimii i fiziologii*. 2021; 57(5):411–419. (In Russ.).] <https://doi.org/10.31857/S004445292105003X>
- Zabrodskaya Y. M., Gaykov, O. N., Alexandrov M. V. et al., Paramonova, N. M., Sitovskaya, D. A., Litovchenko, A. V., Sokolova, T. V., Cherenkova, S. E., & Bazhanova, E. D. (2022). Epileptic Focus in Drug-Resistant Epilepsy: Structure, Organization, and Pathophysiology. In (Ed.), *Epilepsy — Seizures Without Triggers* [Working Title]. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108395>
- Sokolova, T. V. Zabrodskaya, Y.M.; Litovchenko, A.V. et al. Paramonova, N.M.; Kasumov, V.R.; Kravtsova, S.V.; Skiteva, E.N.; Sitovskaya, D.A.; Bazhanova, E. D. Relationship between Neuroglial Apoptosis and Neuroinflammation in the Epileptic Focus of the Brain and in the Blood of Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 12561. <https://doi.org/10.3390/ijms232012561>



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_52

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА “SKIP CORPECTOMY” ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СПОНДИЛОГЕННОЙ МИЕЛОПАТИИ

И. Ю. Лисицкий, А. В. Лычагин, А. Ю. Заров, А. Л. Коркунов,
В. Г. Черепанов, И. А. Вязанкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет),
Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка эффективности и безопасности метода “skip corpectomy” при хирургическом лечении цервикальной спондилогенной миелопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 7 пациентов с цервикальной миелопатией вследствие протяженного стеноза шейного отдела позвоночника, оперированных с использованием метода “skip corpectomy”. Клиническое обследование включало оценку степени неврологических расстройств по модифицированной шкале Японской ортопедической ассоциации (JOA) с последующим расчетом степени восстановления (recovery rate) и Nurick, болевого синдрома — по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Верификация диагноза базировалась на данных спондилографии, магниторезонансной и компьютерной томографии. Показанием к проведению оперативного лечения было наличие проводниковых расстройств, спондилогенный генез которых был подтвержден методами нейровизуализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В отдаленном послеоперационном периоде достигнуто снижение интенсивности боли по ВАШ на 2–4 балла (в среднем — 3,1). При оценке степени миелопатии в послеоперационном периоде по шкале JOA, Nurick и расчете индекса восстановления (среднее значение recovery rate — 42,5 %) у всех пациентов отмечены существенные изменения неврологического статуса в лучшую сторону. Во всех случаях контрольное обследование подтвердило полноценность декомпрессии и состоявшийся спондилодез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Метод “skip corpectomy” позволяет произвести полноценную декомпрессию спинного мозга при протяженном стенозе шейного отдела позвоночника и минимизировать риск осложнений, характерных для многоуровневой корпорэктоми. Индекс восстановления (recovery rate) свидетельствует об эффективности метода при хирургическом лечении цервикальной миелопатии, обусловленной многоуровневым стенозом. Однако для достоверной оценки метода необходимы дальнейшие исследования на достаточном клиническом материале.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дегенеративный стеноз шейного отдела позвоночника, оссификация задней продольной связки, цервикальная спондилогенная миелопатия, “skip corpectomy”.

Для цитирования: И. Ю. Лисицкий, А. В. Лычагин, А. Ю. Заров, А. Л. Коркунов, В. Г. Черепанов, И. А. Вязанкин. Первый опыт использования метода “skip corpectomy” при хирургическом лечении цервикальной спондилогенной миелопатии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(3):52–56. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_52

THE FIRST EXPERIENCE OF USING THE “SKIP CORPECTOMY” METHOD IN THE SURGICAL TREATMENT OF CERVICAL SPONDYLOTIC MYELOPATHY

I. Yu. Lisitsky, A. V. Lychagin, A. Yu. Zarov, A. L. Korkunov, V. G. Cherepanov, I. A. Vyzankin
Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, Moscow, 8–2 Trubetskaya str., 119991

OBJECTIVE. Evaluation of the effectiveness and safety of the “skip corpectomy” method in the surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy.

MATERIALS AND METHODS. The study included 7 patients with cervical myelopathy due to extended stenosis of the cervical spine, operated using the “skip corpectomy” method. The clinical examination included an assessment of the degree of neurological disorders according to the modified scale of the Japanese Orthopedic Association (JOA), followed by the calculation of the degree of recovery (recovery rate) and Nurick, pain syndrome — according to the visual analogue scale (VAS). Verification of the diagnosis was based on the data of spondylography, magnetic resonance and computed tomography. The indication for surgical treatment was the presence of conduction disorders, the spondylotic genesis of which was confirmed by neuroimaging methods.

RESULTS. In the late postoperative period, a decrease in the intensity of pain according to VAS was achieved by 2–4 points (average — 3.1). When assessing the degree of myelopathy in the postoperative period according to the JOA, Nurick scale and calculating the recovery index (the average recovery rate is 42.5 %), all patients showed significant changes in the

neurological status for the better. In all cases, the follow-up examination confirmed the usefulness of decompression and completed spinal fusion.

CONCLUSION. The “skip corpectomy” method makes it possible to perform a complete decompression of the spinal cord in case of extended stenosis of the cervical spine and minimize the risk of complications typical for multilevel corpectomy. The recovery rate indicates the effectiveness of the method in the surgical treatment of cervical myelopathy caused by multilevel stenosis. However, for a reliable assessment of the method, further studies on sufficient clinical material are needed.

KEYWORDS: degenerative stenosis of the cervical spine, ossification of the posterior longitudinal ligament, cervical spondylotic myelopathy, “skip corpectomy”.

For citation: I. Yu. Lisitsky, A. V. Lychagin, A. Yu. Zarov, A. L. Korkunov, V. G. Cherepanov, I. A. Vyzankin. The first experience of using the “skip corpectomy” method in the surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022; 14(3):52–56. DOI 10.56618/20712693 2022 14 4 52

Введение.

Передний доступ к шейному отделу позвоночника был предложен Leroу Abbott и впервые выполнен хирургами Bailey и Badgley в клинике Мичиганского университета в 1952 году женщине с литическим поражением С4 позвонка. Позднее в 1955 году Robinson и Smith, а затем и Cloward в 1958 году использовали передний доступ для хирургического лечения дегенеративной патологии шейного отдела позвоночника. Благодаря усилиям и публикационной активности последнего этот доступ был популяризирован и с тех пор носит его имя [1, 2, 3, 4].

В настоящее время корпорэктомия является стандартной процедурой при хирургическом лечении стенозов шейного отдела позвоночника дегенеративного происхождения и вследствие оссификации задней продольной связки. Однако, как показали исследования, многоуровневая корпорэктомия при протяженных стенозах связана с высоким риском развития таких осложнений, как несостоятельность металлоконструкций, вывихивание и перелом костных аутотрансплантатов, несращение и псевдоартроз, частота которых достигает 70 % [4, 5]. Это стало побудительным мотивом к разработке более безопасных методов хирургического лечения протяженных стенозов шейного отдела позвоночника. Одним из них стала “skip corpectomy” или “перескакивающая корпорэктомия”, описанная Ashkenazi et al. для передней декомпрессии многоуровневых стенозов, которая заключается в удалении тел C4 и C6 позвонков с резекцией задних остеофитов смежных с ними позвонков, что позволяет уменьшить количество резецируемых позвонков и избежать осложнений, связанных с нестабильностью [6, 7].

Материалы и методы.

Проведен анализ результатов хирургического лечения многоуровневого стеноза шейного отдела позвоночника с использованием техники “skip corpectomy”. В исследование включены 7 пациентов (все мужчины), средний возраст которых составил 64,7 года, с наличием не менее 4 уровней компрессии спинного мозга и клиники цервикальной миелопатии. У большинства протяженный стеноз был обусловлен дегенеративной патологией шейного отдела позвоночника, у 2 — оссификацией задней продольной связки (ОЗПС). Оценивалась клиническая симптоматика и ее динамика в послеоперационном периоде,

полноценность декомпрессии и состояние костного сращения позвонков. Клиническое обследование включало оценку степени цервикальной миелопатии по шкале Nurick и модифицированной шкале Японской ортопедической ассоциации (JOA) с последующим расчетом степени восстановления (recovery rate), болевого синдрома — по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В большинстве случаев цервикальная миелопатия по шкале JOA была средней степени выраженности (10–14 баллов), в 2 — тяжелой (меньше 10 баллов). Верификация диагноза базировалась на данных спондилографии, магниторезонансной и компьютерной томографии. Состояние костного сращения оценивалось по данным контрольной компьютерной томографии в соответствии с критериями, предложенными Eck et al. [8]. Показанием к проведению оперативного лечения было наличие проводниковых расстройств, спондилогенный генез которых был подтвержден методами нейровизуализации. Всем пациентам выполнена вентральная декомпрессия методом “skip corpectomy”. В большинстве случаев спондилодез осуществлен с использованием трикортикальных блоков аутокости, забранной из гребня подвздошной кости, и пластин, в 3 — с помощью кейджей “Mesh”, заполненных аутокостной крошкой, и пластин.

Техника “skip correctomy”.

На этапе предоперационного планирования на основании топки поражения и данных нейровизуализации намечались позвонки, тела которых подлежали удалению. Под общей анестезий в положении больного на спине и с максимально разогнутой шеей осуществлялся стандартный левосторонний доступ к вентральной поверхности шейного отдела позвоночника. После верификации уровня вмешательства с помощью рентгеновского оборудования выполнялось скелетирование передней поверхности тел не менее 5 позвонков и резекция передних остеофитов. Фрезой и кусачками производилось удаление тел 2 позвонков вместе со смежными дисками и задней продольной связкой до твердой мозговой оболочки. Удалялись задние остеофиты тел выше- и нижележащих позвонков, резецировались унковертебральные сочленения. Со смежных поверхностей тел позвонков тщательно удалялся гиалиновый хрящ. В положении дистракции в межтеловые промежутки имплантировались трикортикальные блоки аутоко-

сти, забранной из гребня подвздошной кости, или кейджи “Mesh”, заполненные аутокостной крошкой. Длинную пластину изгибали таким образом, чтобы между ней и телом позвонка, расположенного между двумя уровнями корпорэктомии, оставался небольшой зазор. При фиксации пластины винтами это тело смещалось кпереди. Этот нехитрый прием позволял

сформировать лордоз и произвести непрямую декомпрессию спинного мозга (Рис. 1, а, b, c, d).

В некоторых случаях из-за протяженности и локализации компрессии мы отошли от стандартной схемы резекции C4 и C6 позвонков и выполнили корпорэктомию C3 и C5 позвонков у 1 больного (Рис. 2, a, b, c, d, e, f), а C5 и C7 позвонков — у 2.

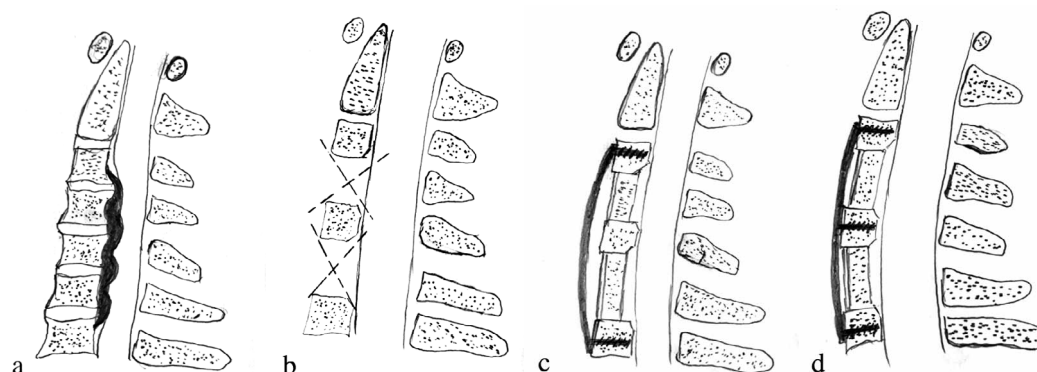


Рис. 1. Схема выполнения “skip corpectomy”. а — многоуровневый стеноз, обусловленный вентрально расположенным компримирующим субстратом; б — корпорэктомию C4 и C6 позвонков с резекцией задних остеофитов смежных тел позвонков; с — импакция в межтеловые промежутки блоков аутокости и фиксация к телам C3 и C7 позвонков пластины с небольшим зазором между ней и телом C5 позвонка; d — “подтягивание” тела C5 позвонка кпереди при фиксации его винтами к пластине.
Fig. 1. Scheme of the “skip corpectomy”. а — multilevel stenosis caused by ventrally located compressing substrate; б — corpectomy of C4 and C6 vertebrae with resection of posterior osteophytes of adjacent vertebral bodies; с — impaction of bone autograft into the interbody spaces and fixation to the C3 and C7 vertebral bodies of the plate with a small gap between it and the body of the C5 vertebra; d — “pulling up” the C5 vertebral body anteriorly while fixing it with screws to the plate.

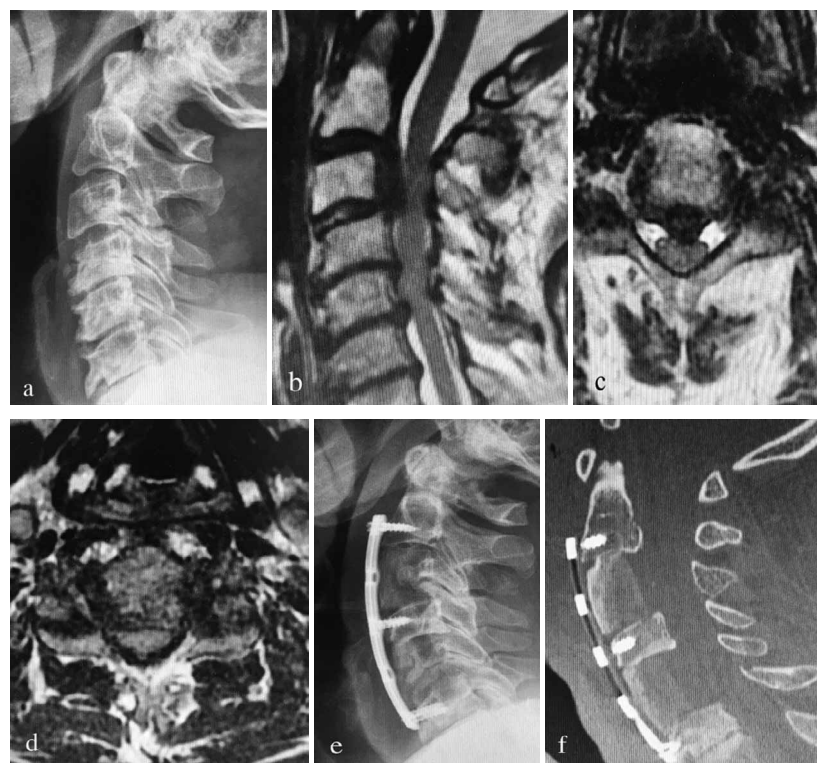


Рис. 2. Результаты обследования до и после хирургического лечения. а — рентгенограмма в сагитальной проекции: грубые дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника с наличием разрастанием передних и задних остеофитов и ретролистезом C4 позвонка; b, c, d — магниторезонансные томограммы (сагитальная (b) и аксиальные (c, d) проекции): многоуровневый дегенеративный стеноз с компрессией спинного мозга и ишемическими изменениями в его веществе; e — контрольная рентгенограмма в сагитальной проекции; f — контрольная компьютерная томограмма в сагитальной проекции.

Fig. 1. Results of examination before and after surgical treatment. а — X-ray in the sagittal projection: gross degenerative changes in the cervical spine with the presence of proliferation of anterior and posterior osteophytes and retrolisthesis of the C4 vertebra; b, c — magnetic resonance tomograms (sagittal (b) and axial (c, d) projections): multilevel degenerative stenosis with spinal cord compression and ischemic changes in its substance; e — control radiograph in the sagittal projection; f — control computed tomogram in the sagittal projection.

Таблица 1. Результаты хирургического лечения.

Table 1. The results of surgical treatment.

№	Возраст, лет	“skip corpectomy”	Nurick, стадия		JOA, баллы		ВАШ, баллы		recovery rate, %
			до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции	
1	64	C3+C5	III	I	12	14	4	1	40
2	62	C4+C6	III	II	10	13	3	0	43
3	67	C5+C7	II	I	12	14	6	2	40
4	73	C4+C6	III	II	10	13	3	1	43
5	67	C4+C6	IV	III	9	12	4	1	37,5
6	61	C5+C7	III	I	11	14	3	0	50
7	59	C4+C6	IV	II	8	11	4	0	44,4

Результаты.

Результаты хирургического лечения оценивались по динамике клинических симптомов и данным инструментальных методов обследования. Минимальный срок наблюдения составил 12 месяцев (12–24 месяца). Динамика клинической симптоматики представлена в табл. 1. Аксиальный болевой синдром вследствие естественной стабилизации позвоночника на фоне длительно текущей дегенеративной патологии не имел яркой окраски и не занимал лидирующие позиции в комплексе жалоб. В отдаленном послеоперационном периоде вследствие состоявшегося спондилодеза достигнуто снижение интенсивности боли по ВАШ на 2–4 балла (в среднем — 3,1). При оценке степени миелопатии в послеоперационном периоде по шкале JOA, Nurick и расчете индекса восстановления (в среднем — 42,5 %), высчитываемого по формуле

$$K_R = \frac{K_{\text{после операции}} - K_{\text{до операции}}}{17 - K_{\text{до операции}}} \cdot 100\%$$

с помощью шкалы ЮА, у всех пациентов отмечены существенные изменения неврологического статуса в лучшую сторону.

Во всех случаях контрольное обследование подтвердило полноценность декомпрессии. У всех пациентов по данным компьютерной томографии в соответствии с критериями, предложенными Eck et al., состояние костного сращения соответствовало I степени с полной интеграцией и ремоделированием костных аутотрансплантатов или кейджей “Mesh”, заполненных аутокостной крошкой.

Обсуждение.

Из-за особенностей патоморфологии вентрально расположенного компремирующего субстрата и протяженности поражения передние декомпрессивные вмешательства при многоуровневом стенозе шейного отдела технически сложны и связаны с высоким риском развития тяжелых осложнений, особенно при ОЗПС. Среди осложнений преобладает повреждение твердой мозговой оболочки, которое, по данным ряда авторов, варьирует от 5,1 до 31 % случаев, а также ятрогенное усугубление неврологического дефицита у 8,3 % пациентов [9, 10]. Помимо высокого риска

осложнений, выполнение корпорэктомии при многоуровневом стенозе сталкивается с проблемой закрытия больших костных дефектов и реконструкции шейного отдела позвоночника. При этом в геометрической прогрессии растет частота таких послеоперационных осложнений, как несостоятельность металлоконструкции, вывихивание и перелом костных аутотрансплантатов, несращение и псевдоартроз. Так, при удалении тел 2 смежных позвонков, частота осложнений не превышает 6 %, а при резекции тел 3 позвонков она достигает уже 70 % [4, 5]. С целью избежать риска данных осложнений при многоуровневой корпорэктомии было предложено передний спондилодез дополнять задней винтовой фиксацией с целью предотвратить развитие осложнений, связанных с нестабильностью [11, 12].

Метод “skip correctomy”, оригинальная трактовка которого предполагает удаление тел С4 и С6 позвонков с резекцией задних остеофитов смежных с ними позвонков, был разработан с целью минимизации риска операционных осложнений и объема костной резекции при передней декомпрессии многоуровневых стенозов [6, 7]. Наряду с этим, очевидным преимуществом метода “skip correctomy” является возможность осуществления полноценной декомпрессии без необходимости проведения спондилодеза из заднего доступа.

Заключение.

Метод “skip corpectomy” позволяет произвести полноценную декомпрессию спинного мозга при протяженном стенозе шейного отдела позвоночника, минимизировав риск развития осложнений, характерных для многоуровневой корпорэктомии. Индекс восстановления (recovery rate) свидетельствует об эффективности метода при хирургическом лечении цервикальной миелопатии, обусловленной многоуровневым стенозом. Отход от стандартной схемы исполнения вмешательства с корпорэктомией С4 и С6 позвонков доказал возможность использования метода при краниальном или каудальном распространении стеноза. Однако для достоверной оценки метода необходимы дальнейшие исследования на достаточном клиническом материале.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов/ORCID authors

Лисицкий Игорь Юрьевич/ Lisitsky Igor Yurievich
<https://orcid.org/0000-0003-2475-6278>

Лычагин Алексей Владимирович/
Lychagin Alexey Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-2202-8149>

Заров Алексей Юрьевич/Zarov Alexey Yurievich
<https://orcid.org/0000-0001-6381-5651>

Коркунов Алексей Леонидович/Korkunov Alexey Leonidovich
<https://orcid.org/0000-0001-6331-0290>

Черепанов Вадим Геннадьевич/
Cherepanov Vadim Gennadievich
<https://orcid.org/0000-0003-0797-6383>

Вязанкин Иван Андреевич/Vyazankin Ivan Andreevich
<https://orcid.org/0000-0002-8020-2950>

Литература /References.

1. Bailey RW, Badgley CE. Stabilization of the cervical spine by anterior fusion. J Bone Joint Surg Am. 1960; 42: 565–594.
2. Robinson RA, Smith GW. Anterolateral disc removal and interbody fusion for cervical disc syndrome. Bull Johns Hopkins Hosp. 1955; 96: 223–224.
3. Cloward RB. The anterior approach for ruptured cervical discs. J Neurosurg. 1958; 15:602–614. <https://doi.org/10.3171/jns.1958.15.6.0602>
4. Dalbayrak S, Yilmaz M, Naderi S. “Skip” corpectomy in the treatment of multilevel cervical spondylotic myelopathy and ossified posterior longitudinal ligament. J Neurosurg Spine. 2010; 12(1): 33–38. <https://doi.org/10.3171/2009.7.SPINE08965>
5. Sasso RC, Ruggiero RA Jr, Reilly TM, Hall PV. Early reconstruction failures after multilevel cervical corpectomy. Spine. 2003; 28: 140–142. <https://doi.org/10.1097/00007632-200301150-00009>
6. Ashkenazi E, Smorgick Y, Rand N, Millgram MA, Mirovsky Y, Floman Y. (2005) Anterior decompression combined with corpectomies and discectomies in the management of multilevel cervical myelopathy: a hybrid decompression and fixation technique. J Neurosurg Spine. 2005; 3(3): 205–209. <https://doi.org/10.3171/spi.2005.3.3.0205>
7. Qian L, Jiang S, Liu Z, Cheng L, Zeng Z, Jia Y, Li X, Wang H. Comparison of the safety and efficacy of anterior “skip” corpectomy versus posterior decompression in the treatment of cervical spondylotic myelopathy. J Orthopaedic Surg Res. 2014; 9(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s13018-014-0063-x>
8. Eck KR, Lenke LG, Bridwell KH, Gilula LA, Lashgari CJ, Riew KD. Radiographic assessment of anterior titanium mesh cages. J Spinal Disord. 2000; 13: 501–509. <https://doi.org/10.1097/00002517-2000012000-00006>
9. Feng F, Ruan W, Liu Z, Li Y, Cai L. Anterior versus posterior approach for the treatment of cervical compressive myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Surgery. 2016; 27: 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.01.038>
10. Li H, Dai LY. A systematic review of complications in cervical spine surgery for ossification of the posterior longitudinal ligament. Spine. 2011; 11(11): 1049–1057. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2011.09.008>
11. Arima H, Naito K, Yamagata T, Kawahara S, Ohata K, Takami T. Anterior and posterior segmental decompression and fusion for severely localized ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: technical note. Neurologia Medico-Chirurgica. 2019; 59: 238–245. <https://doi.org/10.2176/nmc.tn.2018-0324>
12. Лисицкий И. Ю., Лычагин А. В., Заров А. Ю., Коркунов А. Л., Черепанов В. Г., Вязанкин И. А. Успешное хирургическое лечение пациента с цервикальной миелопатией на фоне оссификации задней продольной связки: редкое клиническое наблюдение и обзор литературы. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2021; 4: 69–76. [Lisitsky I. Yu., Lychagin A. V., Zarov A. Yu., Korkunov A. L., Cherepanov V. G., Vyazankin I. A. Successful surgical treatment of patient with cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: a rare clinical observation and literature review. Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2021; 4: 69–76. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20218504169>

DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_57



ОЦЕНКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО СОПРЯЖЕНИЯ ПРИ ВЕНТРИКУЛОСИНУСТРАНСВЕРЗОСТОМИИ

М. С. Николаенко, Н. К. Самочерных, М. Р. Маматханов, А. П. Герасимов,
Э. Т. Назаралиева, К. А. Самочерных

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341

РЕЗЮМЕ. Проведен анализ результатов имплантации шунтирующей системы между боковым желудочком и поперечным синусом с гидроцефалией у детей, при лечении которых использование других ликворошунтирующих операций оказалось неэффективным или нецелесообразным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. 54 больным, в возрасте от 4 месяцев до 17 лет, с декомпенсированной гидроцефалией была выполнена вентрикулосинустрансверзостомия, посредством имплантации клапанной системы низкого давления или программируемой системой с низкими значениями параметров клапана. Результат операции определен путем оценки динамики количественных клинико-интраскопических проявлений гидроцефалии и гипертензионного синдрома.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во всех случаях речь шла о выраженной вентрикуломегалии и гипертензионном синдроме. Во всех случаях применение вентрикулоатриостомии и вентрикулоперитонеостомии оказалось неэффективным или нецелесообразным. В результате лечения стабилизация состояния больных и регресс проявлений декомпенсированной гидроцефалии достигнут у 90,7 % детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Вентрикулосинустрансверзостомия является методом выбора для лечения декомпенсированной гидроцефалии в тех случаях, когда применение классических операций нецелесообразно. Считаем целесообразным интраоперационное проведение оценки венозного давления в синусе, а также корреляция с внутрижелудочковым давлением для достижения контроля над гидроцефалией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроцефалия, краниоспинальная система, вентрикулосинустрансверзостомия, ком-плайнс.

Для цитирования: Николаенко М. С., Самочерных Н. К., Маматханов М. Р., Герасимов А. П., Назаралиева Э. Т., Самочерных К. А. Оценка цереброваскулярного сопряжения при вентрикулосинустрансверзостомии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):57–63. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_57

EVALUATION OF CEREBROVASCULAR CONJUGATION IN VENTRICULOSYNSTRANSVERZOSTOMY

M. S. Nikolaenko, N. K. Samochernykh, M. R. Mamathanov, A. P. Gerasimov,
E. T. Nazaralieva, K. A. Samochernykh

Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russia, 197341

SUMMARY. The analysis of the results of the implantation of a shunt system between the lateral ventricle and the transverse sinus in hydrocephalus in children, the treatment of which the use of other CSF-shunting operations proved ineffective or impractical.

MATERIALS AND METHODS. 54 patients aged from 4 months to 17 years, with decompensated hydrocephalus was performed anastomosis between the lateral ventricle and the transverse sinus, through the implantation of the valve low-pressure system or a programmable system with low values of the valve settings. The result of operations is determined by evaluating the dynamics of quantitative clinical and manifestations of hydrocephaly and hypertensive syndrome.

RESULTS. In all cases, it was a severe ventriculomegaly and hypertensive syndrome. In all cases, the use of ventriculoatriostomy and ventriculoperitoneostomy proved ineffective or impractical. As a result of the treatment, stabilization of the patients, and the manifestations of decompensated hydrocephalus regression was achieved in 90,7 % children.

CONCLUSION. Ventriculosinus transversal shunt may be the method of choice for the treatment of decompensated hydrocephalus in cases where the application of classical operations is not advisable. We consider it appropriate intraoperative assessment of venous pressure in the sinus, as well as the correlation with intraventricular pressure.

KEY WORDS: hydrocephalus, ventriculosinus transversal shunt, CSF-shunting operations.

For citation: Nikolaenko M. S., Samochernykh N. K., Mamathanov M. R., Gerasimov A. P., Nazaralieva E. T., Samochernykh K. A. Evaluation of cerebrovascular conjugation in ventriculosynstransverzostomy. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):57–63. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_57

Введение. Ликворошунтирующие операции применяются для коррекции стойких нарушений ликвороциркуляции при невозможности использования этиотропного лечения декомпенсированной гидроцефалии.

Несмотря на существующие методы лечения, в последние десятилетия сохраняется большое количество детей с постгеморрагической и поствоспалительной гидроцефалией, при этом особой группой риска в случаях внутрижелудочковых кровоизлияний являются недоношенные дети [3, 4, 10].

Частота выявления поствоспалительной и постгеморрагической гидроцефалии у детей достигает 55–60 % среди всех видов гидроцефалии, и этот показатель увеличивается с каждым годом на 0,3 % [11].

Ликворошунтирующие операции являются методом выбора для коррекции стойких нарушений ликвороциркуляции при невозможности или нецелесообразности применения патогенетического лечения гидроцефалии. Эти вмешательства весьма распространены, в России за год осуществляется более 200 тысяч различных видов шунтирующих операций [1, 3, 8].

В настоящее время применяемым методом коррекции гидроцефалии являются ликворошунтирующие операции — вентрикулоперитонеостомия, вентрикулоатриостомия, люмбоперитонеостомия. Однако, в ряде случаев при наличии противопоказаний, лечение больных с гидроцефалией требует применения альтернативных методов вывода избыточной цереброспинальной жидкости, что на современном этапе является важной и не до конца решенной проблемой [3, 4, 12].

Одним из альтернативных методов ликворошунтирующих операций является вентрикулосинустрансверзостомия, при которой избыточное количество цереброспинальной жидкости выводится в венозную систему. Использование данной методики ликворошунтирующей операции в целом позволяет повторить физиологический ток цереброспинальной жидкости, когда основная часть ликвора, путем резорбции пахионовыми грануляциями, поступает в систему синусов головного мозга [6, 9, 15]. Однако, несмотря на достаточно длительный период применения метода, сохраняется высокий удельный вес послеоперационных осложнений, в том числе гиподренажное состояние [2, 3, 8, 13].

Клинико-нейровизуализационные критерии, а также их взаимоотношение с показателями биомеханических свойств краниоспинальной системы и цереброваскулярного сопряжения, определяющие эффективность хирургического лечения гидроцефалии у детей, изучены недостаточно, а их значение при планировании нейрохирургического вмешательства часто недооценивается [3, 13, 14, 17].

Решение этих важных задач подразумевает исследование аспектов заболевания с учётом проявления индивидуальных особенностей ребёнка как для разработки патогенетически обоснованной системы

диагностики, так и персонализации метода хирургического лечения гидроцефалии у детей.

В клинике нейрохирургии детского возраста усовершенствована и применяется вентрикулосинустрансверзостомия, при которой избыточный объём цереброспинальной жидкости отводится в поперечный синус твердой мозговой оболочки.

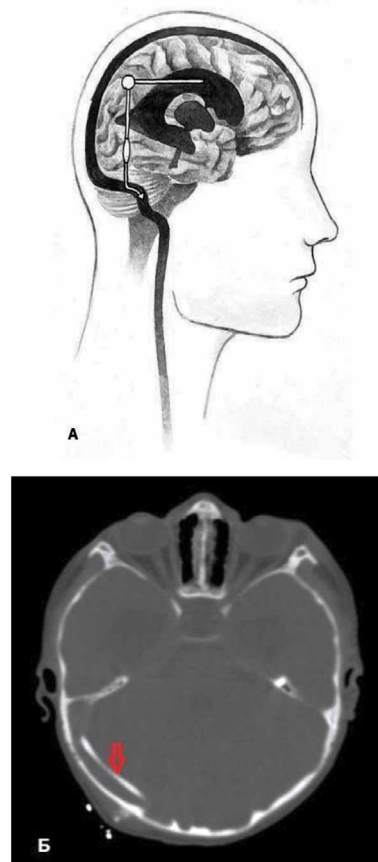


Рис. 1. Вентрикулосинустрансверзостомия: а — схема локализации шунтирующей системы при имплантации ВСТС; б — КТ головного мозга после вентрикулосинустрансверзостомии, стрелкой указана дистальная часть системы локализованная в поперечном синусе.

Fig. 1. Ventriculosinustransverzostomy: a — picture of localization of the shunting system during implantation of ventriculosinustransverzostomy; b — CT of the brain after ventriculosinustransverzostomy, the arrow indicates the distal part of the system localized in the transverse sinus.

Материалы и методы. В исследование вошли 54 пациента детского возраста, с верифицированными клинико-интраскопическими ликвородинамическими исследованиями, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в возрасте от 4 месяцев до 17 лет с диагнозом «гидроцефалия».

Всех их объединили критерии отбора: наличие декомпенсированной гидроцефалии с деформацией ликворопроводящих путей, больших полушарий и ствола головного мозга, гипертензионного синдрома, ремитирующее или прогрессирующее течение заболевания.

Проводимые исследования позволили комплексно оценить выраженность гидроцефалии, динамику клинических проявлений заболевания, выделить предикторы и подобрать оптимальную тактику лечения пациента, оценить исход оперативного вмешательства и определить дальнейшую тактику ведения и критерии динамической оценки. Характер и выраженность нарушения ликворообращения уточняли при помощи ликвородинамических исследований, которые были направлены на измерение сопротивления резорбции ликвора, скорости ликворопродукции и измерении индекса «давление-объем» — соотношения краниоспинальной системы (PVI).

Результаты исследования. В нашем исследовании среди возрастных групп преимущественно преобладали дети в возрасте до 1 года — 22 (40,7 %) наблюдения, в то время как остальные пациенты в возрастных группах располагались в обратной корреляции с возрастом.

Преобладали пациенты с поствоспалительной, смешанной и врожденной гидроцефалией, среди которых у 20 (37 %) больных отмечена смешанная форма, равную долю составили поствоспалительная

и врожденная гидроцефалии — по 13 (24,1 %) больных, наименьшее количество больных было с постгеморрагической гидроцефалией — 8 (14,8 %) больных (рисунок 2).

При госпитализации в клинику 30 (55,6 %) больных детского возраста имели тяжелое состояние, 23 (42,6 %) — со средней степенью тяжести и 1 (1,8 %) пациент был госпитализирован в компенсированном состоянии. При поступлении наиболее тяжелые дети были с врожденной ГЦ и смешанного генеза (30 % и 33,3 % соответственно).

С прогрессивным течением заболевания было госпитализировано 37 (68,5 %) детей, из них подавляющее большинство составили пациенты из возрастной группы до 1 года — 16 (43,3,8 %) детей.

Мониторинг венозного давления и определение оптимального венозного «сопротивления», диктовали имплантацию дистальной части периферического катетера в просвет сигмовидного синуса у 21 (38,9 %) больного, у 20 (37 %) — в проекции поперечного синуса, у 9 (16,7 %) детей в полость правого предсердия и 4 (7,4 %) больных во внутреннюю яремную вену ($p < 0,05$) (рисунок 3).

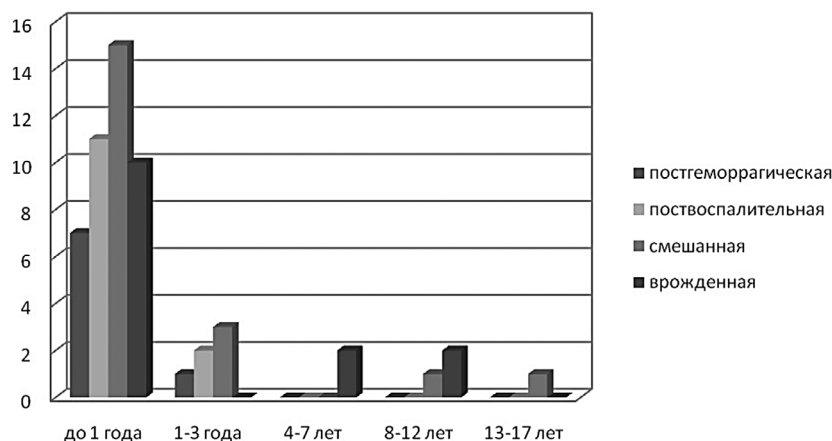


Рис. 2. Распределение больных по возрасту манифестации заболевания и генезу гидроцефалии.

Fig. 2. Distribution of patients by age of manifestation of the disease and the genesis of hydrocephalus.

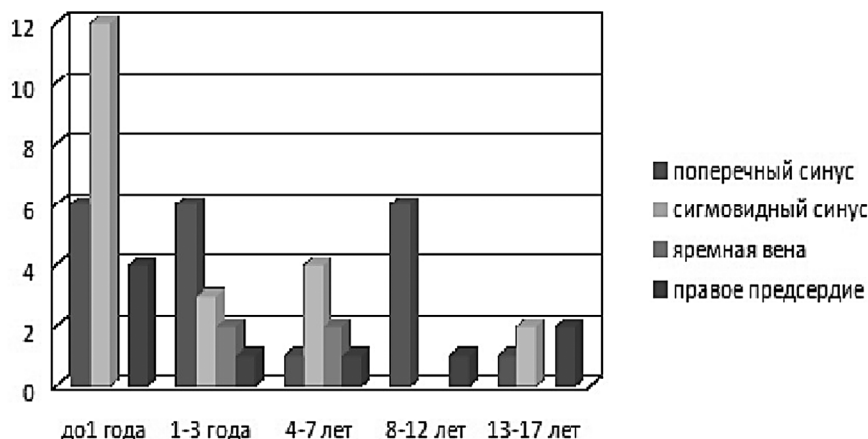


Рис. 3. Распределение возраста пациентов к месту локализации дистального конца катетера шунтирующей системы.

Fig. 3. Distribution of the age of patients to the location of the distal end of the catheter of the bypass system.

Наиболее часто адекватные параметры сопротивления оттоку ликвора из шунта в возрастной группе до 1 года были определены лишь в полости сигмовидного синуса — 54,5 % наблюдений, равно как и в возрасте от 4 до 7 лет — у 50 % больных, в то время как в возрастных группах от 1 года до 3 лет и от 8 до 12 лет достаточно было расположить дистальную часть периферического катетера уже в поперечном синусе — 50 % и 85,7 % соответственно ($p < 0,05$).

Отличительной особенностью было наибольшее количество имплантаций в венозную систему дистального катетера также в возрастной группе до 1 года — 40,7 % из всех исследуемых, что косвенно подтверждает данные о несостоятельности компенсаторных механизмов краниоспинального пространства у детей самой младшей возрастной группы ($p < 0,04$).

Анализ наблюдений показал, что среди всех возрастных групп наиболее часто использовалось классическое расположение дистальной части шунта (в системе синусов мозга) — 75,9 %, позволившее достичь контроля за гидроцефально-гипертензионным синдромом. Лишь в 24,1 % наблюдений потребовалось расположение венозного катетера за преде-

лами краниальной системы. Важным оказалось достаточно частое выявление «доминантности» синуса при проведении операции, что создаёт определённые преимущества для работы хирурга. В 2 раза чаще было выявлено значительное превалирование в размерах и проходимости системы синусов правой половины (70,4 % наблюдений) над левыми ($p < 0,03$).

Особое внимание нашего исследования было уделено определению места расположения дистальной части венозного катетера. Манометрические исследования должны были указать на допустимость адекватного расположения, позволяющего ЦСЖ свободно преодолеть сопротивление венозного русла. Очевидной корреляции между формой гидроцефалии и зоной расположения венозного катетера не было отмечено, хотя некоторое превалирование количества пациентов в группе с интракраниальным расположением венозного катетера с окклюзионной формой над сообщающейся прослеживается — 81,5 % и 70,4 % соответственно, а в группе с экстракраниальным расположением дистальной части венозного катетера — наоборот, некоторое превалирование пациентов с сообщающейся формой гидроцефалии — 29,6 % и 18,5 % соответственно ($p < 0,05$).

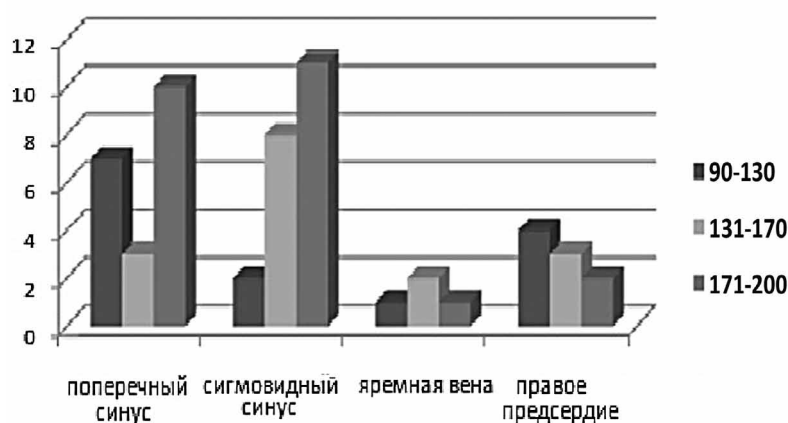


Рис. 4. Распределение локализации венозного катетера и ликворного давления.

Fig. 4. Distribution of venous catheter localization and CSF pressure.

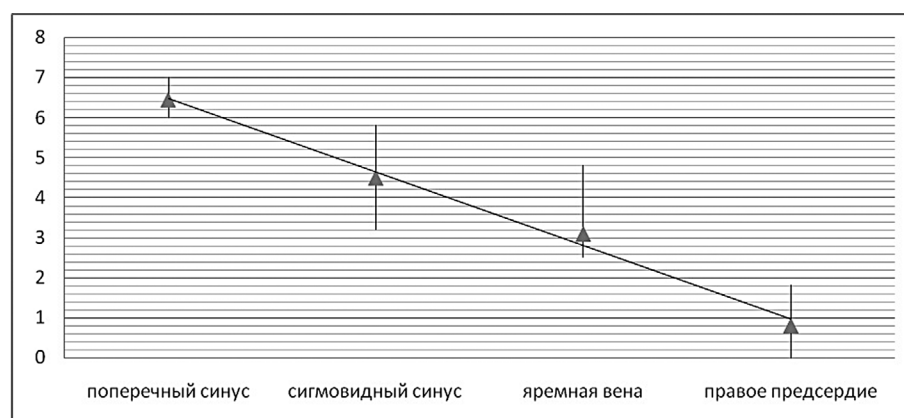


Рис. 5. Распределение венозного давления в системе «синус — правое предсердие».

Fig. 5. Distribution of venous pressure in the «sinus — right atrium» system.

Всем пациентам ($n=54$), проводился интраоперационный мониторинг ликворного давления; у 14 (25,9 %) зарегистрировано ликворное давление 90–130 мм водного столба, у 16 (29,6 %) — в диапазоне 131–170 мм водного столба и у 24 (44,5 %) регистрировалось давление в диапазоне 171–200 мм водного столба. При анализе соотношения локализации венозного катетера и параметров давления в желудочковой системе достоверно чаще отмечены пациенты с расположением катетера в системе синусов мозга (интракраниально) при высоком внутричерепном (ликворном) давлении — 59,3 % наблюдений, в то время как при умеренном повышении ликворного давления и низком комплайнсе мозга — вынуждены были позиционировать дистальный катетер в системе яремная вена — правое предсердие — 18,5 % наблюдений (рисунок 4).

Всем пациентам перед имплантацией шунтирующей системы проводился интраоперационный мониторинг венозного давления в системе «синус — правое предсердие». У пациентов при расположении венозного катетера в поперечном синусе — венозное давление регистрировалось в диапазоне от 6 до 7 мм рт.ст., при имплантации катетера в сигмовидный синус — зарегистрировано давление от 3,2 до 6 мм рт.ст., давление в яремной вене отмечалось в диапазоне — 2,9–4,8 мм рт.ст., в правом предсердии — 0–1,3 мм рт.ст. (рисунок 5), что в ряде наблюдений согласуется с данными литературы [7, 13, 14, 16, 17].

При высоком ликворном давлении (более 171 мм водн. ст.) дистальная часть шунтирующей системы имплантировалась в 11 (45,8 %) случаях в просвет сигмовидного синуса, в 10 (41,7 %) в поперечный синус, в 2 (8,3 %) случаях в правое предсердие и 1 (4,2 %) пациенту во внутреннюю яремную вену ($p<0,05$).

При значении ликворного давления от 131 до 170 мм водного столба, у 8 (50 %) детей катетер имплантирован в сигмовидный синус, у 3 (18,8 %) в просвет поперечного синуса, у 2 (12,4 %) в просвет яремной вены и 3 (18,8 %) детям в полость правого предсердия ($p<0,05$).

При ликворном давлении менее 130 мм водного столба дистальная часть системы лоцирована у 7 (50 %) детей в поперечном синусе, у 4 (28,6 %) в полости правого предсердия, у 2 (14,3 %) — в сигмо-

видном синусе и у 1 (7,1 %) ребенка во внутренней яремной вене ($p<0,05$).

Из 54 пациентов у 19 (35,2 %) детей в раннем послеоперационном периоде наблюдались сохраняющиеся проявления гипертензионного синдрома за счёт гиподренажного состояния — 18 (33,3 %) наблюдений. Наиболее часто гиподренажное состояние отмечено при имплантации дистальной части системы в поперечный и сигмовидный синусы, что составило 8 (44,5 %) и 7 (38,9 %) пациентов, соответственно. При доведении катетера до яремной вены, гиподренажное состояние выявлено у 2 (11,1 %) детей, а при имплантации в правое предсердие — у 1 (5,6 %) ребенка.

Распределение детей, у которых был достигнут контроль за гидроцефалией с полной адаптацией состояния в раннем послеоперационном периоде, было приблизительно равное между сообщающейся и окклюзионной формами — 26 и 23 ребёнка соответственно.

Сохранение неврологических симптомов, несмотря на корректно проведенную операцию, были отмечены в раннем послеоперационном периоде в 9,3 % наблюдений. Как показал анамнез, все эти 5 детей поступили в стационар с заведомо неблагоприятным прогнозом после ранее неоднократно проведенных ликворошунтирующих вмешательств. Длительный подбор параметров клапанной системы и проведение восстановительного лечения позволили в отдалённом периоде достичь полной адаптации их состояния.

Анализ взаимоотношения возраста больных при поступлении и исхода заболевания показал, что полная адаптация в раннем послеоперационном периоде наиболее часто была достигнута в возрастной группе от 1 до 3 лет — 66,7 % наблюдений, в то время как неврологические симптомы сохранялись после вентрикулосинустрансверзостомии в 60 % в группе детей до 1 года ($p<0,05$).

Как и следовало ожидать, в группе детей, где после проведения ЛШО полная адаптация и полный регресс гипертензионного синдрома были достигнуты уже впервые сутки после операции при расположении венозного катетера в дистальной части сигмовидного синуса, яремной вены или правом предсердии — 47,6 %, 50 %, 77,8 % соответственно ($p<0,03$).

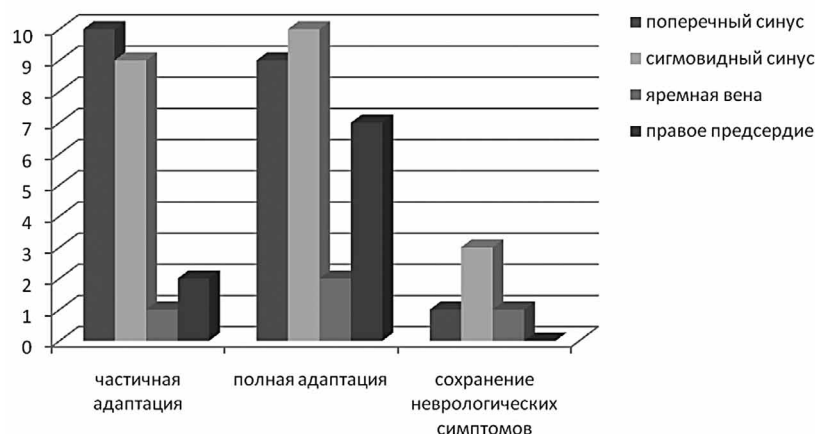


Рис. 6. Соотношение исхода заболевания и локализации дистальной части шунтирующей системы.

Fig. 6. Distribution of the outcome of the disease and localization of the distal part of the shunting system.

Обсуждение.

Оптимизированный метод вентрикулосинустрансверзостомии заключался не только в мониторинге показателей биомеханических свойств краниоспинальной системы путём оценки получаемых параметров при проведении инфузионно-нагрузочного теста, по результатам которого в последующем определяется пропускное давление имплантируемого клапана, но и мониторингирование показателя давления в зоне расположения венозной части периферического катетера системы для адекватного её последующего функционирования. То есть, при проведении измерения давления в венозной системе и получении высоких показателей в поперечном синусе выполняли дальнейшую транспозицию дистальной части венозного катетера до фиксирования оптимальных показателей сопротивления, позволяющих получить дальнейшее адекватное функционирование всей ликворосунтирующей системы.

Во всех наблюдениях, при выраженном гипертензионном синдроме и выраженном расширении желудочковой системы регистрировалось венозное давление выше нормальных возрастных показателей в среднем на 35–40 %. В этих случаях, нами достоверно доказано, что транспозиция венозного катетера в дистальные отделы сигмовидного синуса, яремную вену или правое предсердие позволило достичь контроля над гидроцефалией и стабилизировать состояние больных в 96,2 % случаев ($p < 0,05$). То есть эта операция, по нашим данным, позволяет как скомпенсировать состояние больных, так и сбалансировать ликворообращение и краниocereбральное соотношение. Эти данные хорошо согласуются с результатами других исследователей [12, 16].

Именно направленное выведение цереброспинальной жидкости в венозное русло является более физиологичным из артифициальных механизмов коррекции избыточного интракраниального скопления жидкости, а количественная оценка объёма ликворосодержащих полостей, параметров ликворообращения и биомеханических свойств краниоспинальной системы, клинических проявлений заболевания отражает конкретные аспекты диагностики и лечения детей с гидроцефалией, делая её персонализированной, отвечающей современным тенденциям персонализированной медицины.

Выводы.

1. Оценка цереброваскулярного сопряжения позволило оптимизировать вентрикулосинустрансверзостомию в 90,7 % наблюдений уже в ближайшем периоде. Достичь контроля над проявлением краниocereбральной диспропорции и стабилизировать состояние больных удалось в 95,3 % и 98,2 % наблюдений соответственно, однако состояние детей осталось дренажезависимым ($p < 0,05$).

2. Персонализированные интраоперационные показатели, относящиеся к краниоспинальной и венозной системе, влияющие на применяемый метод, включают в себя определение сопротивления резорб-

ции ликвора и выраженности краниocereбральной диспропорции, количественную оценку состояния кровотока в системе «синус-яремная вена», а именно гипорезорбция ЦСЖ, снижение PVI, снижение комплайнса мозга, гипертензионный или декомпенсированный тип кривой ИНТ, показатель сопротивления оттоку ЦСЖ в системе «синус-яремная вена».

3. Рациональная тактика диагностики подразумевает установление индивидуальных относительных значений биомеханических свойств краниоспинальной системы, показателей нарушения ликворообращения и краниocereбральной диспропорции, а также регистрации параметров венозного давления в синусах головного мозга для транспозиции венозного катетера до достижения оптимального венозного сопротивления при выборе патогенетически обоснованного алгоритма лечения детей с гидроцефалией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest. Работа выполнена в рамках государственного задания № 121031100314–1 «Разработка малоинвазивной системы непрерывной оценки биомеханических свойств краниоспинальной системы ликворообращения и корковой перфузии». The work was carried out within the framework of the state task № 121031100314–1 «Development of a minimally invasive system for continuous assessment of the biomechanical properties of the craniospinal system of cerebrospinal fluid circulation and cortical perfusion».

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Николаенко Михаил Сергеевич /
Nikolaenko Mikhail Sergeevich
<http://orcid.org/0000-0003-0758-067X>

Самочерных Никита Константинович /
Samochnykh Nikita Konstantinovich
<http://orcid.org/0000-0002-6138-3055>

Маматханов Магомед Рамазанович /
Mamathanov Magomed Ramazanovich
<http://orcid.org/0000-0001-7170-7415>

Герасимов Александр Павлович /
Gerasimov Alexander Pavlovich
<http://orcid.org/0000-0001-9787-8132>

Назаралиева Элеонора Тууганбаевна /
Nazaralieva Eleonora Tuuganbaevna
<http://orcid.org/0000-0001-6165-9544>

Самочерных Константин Александрович /
Samochnykh Konstantin Alexandrovich
<http://orcid.org/0000-0003-0350-0249>

Литература/References

1. Хачатрян В. А. Анастомоз между боковым желудочком и поперечным синусом (вентрикуло-синустрансверзостомия) в лечении гидроцефалии. Проблемы детской нейрохирургии. 1985;4:126–129. [Khachatryan W.A. Anastomosis the lateral ventricle and transverse sinus (ventriculo-sinu transversostomy) in the treatment of hydrocephalus. Problems of Pediatric Neurosurgery. 1985;4:126–129. In Russ.].
2. Самочерных К. А., Ким А. В., Николаенко М. С., Хачатрян В. А. Вентрикуло-синустрансверзостомия в лечении декомпенсированной гидроцефалии у детей. Трансляционная медицина. 2017; 4(1):20–28. [Samochernykh K. A., Kim A. V., Nikolaenko M. S., Hachatryan V. A. Ventriculo-sinu transversostomy in the treatment of decompensated hydrocephalus in children. Translyatsionnaya meditsina 2017; 4(1):20–28. (in Russ.)] <http://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-1-20-28>.
3. Хачатрян В. А., Самочерных К. А. Эндоскопия в детской нейрохирургии. Санкт-Петербург: Бранко, 2015. — 276с. [Hachatryan V. A., Samochernykh K. A. Endoscopy in child neurosurgery. Saint-Petersburg: Branko, 2015:276. (in Russ.)].
4. Хачатрян В. А., В. П. Берснев, Ш. М. Сафин. Гидроцефалия. Патогенез, диагностика, хирургическое лечение. СПб, 1998. 234с. [Khachatryan W. A., Bersnev V. P., Safin Sh. M. The hydrocephalus. Pathogenesis, diagnosis, surgical treatment. SPb, 1998 p. 234. In Russ.]
5. Baert E.J., F. Dewaele, J. Vandersteene, G. Hallaert. Treating hydrocephalus with retrograde ventriculosinus shunt: prospective clinical study. World Neurosurg. 2018;118:34–42. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.097>
6. Barami K., S. Sood. The cerebral venous system and the postural regulation of intracranial pressure: implications in the management of atients with cerebrospinal fluid diversion. Childs Nerv Syst. 2016;32: 599–607. <http://doi.org/10.1007/s00381-015-3010-1>
7. Czosnyka M., Z. Czosnyka, KJ. Agarwal-Harding. Modelling of CSF dynamics: legacy of Professor Anthony Marmarou. Acta Neurochir Suppl. 2012;113:9–14. http://doi.org/10.1007/978-3-7091-0923-6_2
8. El Shafei IL. The retrograde ventriculovenous shunts: the El-Shafei retrograde ventriculovenous shunts surgical technique and long term results. PediatrNeurosurg. 2010;46:160–171. <http://doi.org/10.1159/000316639>
9. Kaveh B. Cerebral venous overdrainage: an under-recognized complication of cerebrospinal fluid diversion. Neurosurg Focus. 2016;41(3):9. <http://doi.org/10.3171/2016.6.focus16172>
10. Lee J.H., T. S. Park Ventriculo-atrial shunt via the transverse sinus for hydrocephalus. Abst. Meeting of American Association of Neurological surgeon. 1990;5:386.
11. Li X., J. Zheng. Ventriculosinus shunt as a reliable option in the treatment of failed ventriculoperitoneal shunt: report of 19 cases and review of the literature. Ann Palliat Med. 2021;10(7):7627–7633. <http://doi.org/10.21037/apm-21-1202>
12. Muir R.T., S. Wang, B. C. Warf. Global surgery for pediatric hydrocephalus in the developing world: a review of the history, challenges, and future directions. Neurosurg Focus. 2016;41(5):11. <http://doi.org/10.3171/2016.7.focus16273>
13. Oliveira MF., MJ. Teixeira, KA. Norremose. Surgical technique of retrograde ventriculosinus shunt is an option for the treatment of hydrocephalus in infants after surgical repair of myelomeningocele. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73:1019–1025. <http://doi.org/10.1590/0004-282x20150169>
14. Pinto F.C., R. Becco, E.J.L. Alho. The retrograde ventriculo-sinus shunt in an animal experimental model of hydrocephalus. PediatrNeurosurg. 2016;51:142–148. <http://doi.org/10.1159/000443795>
15. Riva-Cambrin J. Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. J. Neurosurg Pediatr. 2016;17:382–390. <http://doi.org/10.3171/2015.6.peds14670>
16. Vandersteene J. The influence of cerebrospinal fluid on blood coagulation and the implications for ventriculovenous shunting. J Neurosurg. 2019;130:1244–1251. <http://doi.org/10.3171/2017.11.jns171510>
17. Yamada S., E. Kelly. Cerebrospinal fluid dynamics and the pathophysiology of hydrocephalus: new concepts. Ultrasound CT MR. 2016;37:84–91. <http://doi.org/10.1053/j.sult.2016.01.001>



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_64

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА СТРУКТУРЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК КАК ИНСТРУМЕНТ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

Е. И. Петрова, С. А. Галстян, Е. Н. Телышева, М. В. Рыжова

Федеральное государственное автономное учреждение «НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Ввиду высокой значимости оценки структуры метилирования генома для достоверного определения классов опухолей ЦНС, анализ ДНК с использованием специальных микрочипов постепенно входит в рутинную практику патоморфологической диагностики. Согласно новой версии классификации опухолей ЦНС ВОЗ (5-е издание), в морфологический диагноз рекомендовано включать результаты молекулярно-генетических исследований и учитывать современные представления о профилях метилирования ДНК, характерных для различных классов опухолей.

Для интерпретации данных метилирования ДНК, извлекаемых из биопсийного материала, созданы автоматизированные платформы-классификаторы опухолей на основе алгоритмов машинного обучения. Будучи полезными во многих случаях, эти классификаторы также имеют ограничения и не всегда выдают заключение о метилиционном классе опухоли из-за гетерогенности образца или отсутствия похожих образцов в контрольной группе. Преодолеть эти ограничения можно, внедряя дополнительные графические методы анализа биологических данных, позволяющие отслеживать сходство между метилиционными профилями опухолей и свидетельствовать в пользу определённого диагноза.

В данной работе мы демонстрируем разработанный нами интерактивный инструмент для визуализации данных метилирования ДНК, дающий возможность отобразить степень сходства и распределение по группам для всех образцов опухолей ЦНС, имеющихся в нашей базе данных ($n=470$), а также сопоставлять гистологические заключения с молекулярными классами. Описанный подход может послужить дополнительным источником информации в работе врача-морфолога и призван повысить качество диагностики в тех случаях, когда иные методы дают неполную или противоречивую картину.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли центральной нервной системы, молекулярная диагностика, эпигенетика опухолей, классификация опухолей, метилирование ДНК, Illumina EPIC Human Methylation microarray

Список сокращений:

ЦНС — центральная нервная система, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, CpG — цитозин-фосфат-гуанин

Для цитирования: Петрова Е. И., Галстян С. А., Телышева Е. Н., Рыжова М. В. Визуализация результатов анализа структуры метилирования ДНК как инструмент контроля качества молекулярной классификации опухолей ЦНС. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):64–70. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_64

VISUALIZATION OF DNA METHYLATION PROFILING DATA AS A QUALITY CONTROL TOOL FOR MOLECULAR CLASSIFICATION OF CNS TUMORS

E. I. Petrova, S. A. Galstyan, E. N. Telysheva, M. V. Ryzhova

Federal State Autonomous Institution «N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT. Considering the importance of genome methylation profile assessment in distinguishing molecular classes within different types of cancer, microarray-based DNA methylation analysis has become routine in modern pathomorphological diagnosis of CNS tumors.

The most recent version (5th edition) of the WHO classification of CNS tumors includes current consensus about DNA methylation-based molecular groups. It is advised that morphological diagnosis should take methylation studies into account since this information is important for risk stratification, prognosis, treatment strategy, as well as for enrollment in clinical trials.

Novel computational tools — machine learning-based online tumor classifiers — were designed to facilitate easier interpretation of DNA methylation data and increase diagnostic precision. While being a valuable resource in many cases, the existing online classifiers still have limitations and are not always conclusive about tumor methylation classes due to

individual sample features or lack of similar samples in the reference cohort. Addressing these limitations is possible by introducing additional graphical methods of methylation data analysis, which would confirm the correspondence between methylation profiles in tumor subgroups and support evidence for a particular diagnosis.

In this work, we demonstrate an interactive tool we developed to visualize the results of DNA methylation analysis, compare histological findings with molecular classes and check the similarities between various tumor types for 470 CNS tumor samples available in our database. This tool provides a beneficial option for a morphologist to achieve a better quality diagnosis in controversial cases where other methods are insufficient or misleading.

KEY WORDS: central nervous system tumors, brain tumors, cancer diagnostics, cancer epigenetics, tumor classification, DNA methylation, Illumina EPIC Human Methylation microarray

List of abbreviations: CNS — central nervous system, DNA — deoxyribonucleic acid, WHO — World Health Organization, CpG — cytosine-phosphate-guanine

For citation: Petrova E. I., Galstyan S. A., Telysheva E. N., Ryzhova M. V. Visualization of DNA methylation profiling data as a quality control tool for molecular classification of CNS tumors. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):64–70. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_64

Введение. Классификация и точная морфологическая диагностика опухолей ЦНС представляют особую сложность ввиду их разнообразия на молекулярном уровне [1, 2]. Внедрение молекулярно-генетических исследований на этапе патоморфологической диагностики позволяет достоверно и детально дифференцировать опухоли ЦНС и предоставить онкологам, нейрохирургам, химио- и лучевым терапевтам важную информацию для более эффективной оценки прогноза и выбора тактики лечения, а также расширить возможности для применения таргетной терапии, проведения научных исследований и включения пациентов в протоколы международных клинических испытаний [3, 4].

Актуальная версия классификации опухолей ЦНС, изданная ВОЗ в 2021 году составлена с учётом современных научных представлений о молекулярно-генетических различиях опухолей и включает большое количество новых классов [5]. Для опухолей, ранее считавшихся однородными на основании гистологической картины, были выделены новые группы и подгруппы, ассоциированные с различными перестройками на уровне молекулярной структуры [6]. Согласно текущему консенсусу, ключевую роль в идентификации опухолей ЦНС в клинике сегодня играет исследование глобальной структуры метилирования ДНК (профиль метилирования ДНК, или метилиационный класс) [7].

Метилирование ДНК — это обратимая модификация генома клетки, при которой происходит присоединение метильных групп к цитозину в определённых участках ДНК, преимущественно в области CpG-динуклеотидов. Было показано, что здоровые ткани разных органов и опухоли разных типов имеют уникальные профили метилирования ДНК (расположение и процент всех метилированных CpG-динуклеотидов), по которым возможна их достоверная идентификация [8, 9].

В основе большинства современных методов исследования статуса метилирования ДНК лежит преобразование первичной последовательности путём бисульфитной конверсии с последующим считыванием сигнала от метилированных и неметилированных

CpG-участков [10]. При этом существуют способы как определения локального статуса метилирования конкретного интересующего гена (например, области промотора MGMT), так и анализа структуры метилирования генома в целом. Среди последних наиболее распространена технология с использованием ДНК-микрочипов, специфичных к CpG-участкам, таких как Illumina EPIC Human Methylation microarray, покрывающий 850 тыс. CpG динуклеотидов [11, 12].

Данные метилирования ДНК образцов опухолей, полученные из материалов биопсии с помощью микрочипов, далее обрабатываются и интерпретируются с помощью автоматизированных вычислительных методов, таких как классификаторы опухолей ЦНС, представленные на платформе <https://www.molecularneuropathology.org/>. Работа данного ресурса основана на алгоритме машинного обучения random forest и позволяет с высокой достоверностью определять класс опухоли по статусу метилирования ДНК опухолей на основании информации, полученной из большой когорты контрольных образцов [3]. Классификатор постоянно обновляется, и последняя версия его (MNP brain classifier version 12.5 от 26.01.22) способна различать через данные метилирования ДНК уже более 180 классов и подклассов опухолей ЦНС. Описывая принцип работы классификатора, авторы отмечают, что в ~5 % случаев он не находит достаточного соответствия образца какому-либо классу, в частности, из-за технических аспектов на этапе пробоподготовки, а также в случаях, когда исследуемый образец содержит редкие малоизученные мутации. Важно отметить, что контрольная когорта, используемая для обучения модели классификатора, не содержит «спорных» образцов опухолей [3].

Учитывая ограничения применения автоматизированных классификаторов, следует обратить внимание на возможность перепроверить результаты и оценить имеющиеся биологические данные, используя другие доступные нам подходы современной биоинформатики. При наличии достаточной когорты образцов ДНК опухолей можно собрать их в единый набор данных и провести его визуальный анализ, приме-

нив один из математических методов снижения размерности и перевода из многомерного пространства в двумерное. Наиболее значимыми примерами являются алгоритмы стохастического вложения соседей с *t*-распределением (англ. *t*-distributed Stochastic Neighbor Embedding, *t*-SNE) [13] и UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) [14]. Нелинейные алгоритмы минимизации и визуализации сегодня широко применяются для анализа многомерных геномных, эпигеномных и транскриптомных данных, позволяя эффективно выявить значимые различия внутри когорты и группировать исследуемые образцы в соответствии с их ключевыми биологическими характеристиками [15].

Цель работы — разработать инструмент для интерактивной визуализации когорты данных метилирования ДНК, позволяющий проводить оценку сходства образцов опухолей ЦНС различных групп и повысить качество морфологической диагностики в тех случаях, когда молекулярный класс опухоли не удалось достоверно определить другими методами.

Материалы и методы. В настоящей работе использованы данные метилирования ДНК, выделенные из 470 образцов (замороженной ткани или парафиновых блоков) опухолей ЦНС пациентов, находившихся на лечении в НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. Образцы ДНК подготовлены с помощью набора Infinium MethylationEPIC BeadChip Kit и отсканированы на платформе Illumina Next-Seq 550 Sequencing System.

Для каждого из представленных образцов была проведена предварительная гистологическая оценка материала, а также анализ результатов метилирования ДНК на онлайн-платформе классификатора опухолей ЦНС MNP brain classifier version 11b4/12.3/12.5 ©MolecularNeuroPathology.org.

Параллельно с этим, исходные данные об интенсивности сигнала, сгенерированные на приборе Illumina (IDAT-файлы), были обработаны с использованием библиотеки Bioconductor minfi (v.1.42.0) для языка программирования R [16]. В соответствии с рекомендациями производителя микрочипов Illumina, последовательно выполнены фоновая поправка, квантильная нормализация между образцами и подсчёт скорректированных Beta-значений уровней интенсивности сигнала на метилированных и неметилированных CpG-участках. Значения интенсивности сигналов метилирования для всех 470 образцов опухолей объединены в общий набор данных, и для дальнейших этапов анализа и визуализации созданы выборки, включающие по 5000, 10000 и 25000 CpG-участков с наибольшей вариабельностью метилирования ДНК, согласно предыдущему опыту исследователей классификации опухолей ЦНС [3]. Для каждой пары образцов в выборке произведён расчёт линейных коэффициентов корреляции Пирсона, как меры степени взаимосвязи образцов в исходном многомерном пространстве. Дальнейшее нелинейное снижение размерности данных было проведено с ис-

пользованием алгоритмов *t*-SNE и UMAP, получены координаты для представления результатов анализа структуры метилирования ДНК на плоскости. Наконец, выполнена визуализация обработанного набора данных в виде точек на диаграммах рассеяния (scatter plot) в координатах tSNE/UMAP.

Для удобной оценки и интерпретации полученных графиков, результаты расчёта для полного набора данных из 470 образцов, наряду с дополнительной информацией о гистологической оценке и результатах анализа в онлайн-классификаторе MNP, были интегрированы в интерактивное веб-приложение, разработанное нами специально для этой цели с помощью библиотеки R Shiny (<https://shiny.rstudio.com>).

Результаты. Интерактивное веб-приложение, демонстрирующее результат обработки и визуализации когорты данных метилирования ДНК, доступно для пользователя на локальном компьютере через веб-браузер. При запуске графического интерфейса приложения сразу подгружаются результаты расчёта всех координат необходимых для построения tSNE/UMAP диаграммы. На Рисунке 1 показан общий вид интерфейса приложения при запуске: на боковой панели слева пользователь может видеть информацию о количестве образцов, выделить один образец, а также выбрать метод расчёта координат (tSNE или UMAP) и количество наиболее вариабельных CpG-участков (5000–25000). На диаграмме на плоскости в соответствии с оптимизированными координатами размещены результаты анализа метилирования ДНК (каждая точка представляет собой один образец ДНК опухоли).

Цвета точек на представленной на Рисунке 1 диаграмме отражают метилиационные классы опухолей ЦНС, определённые для каждого образца классификатором MNP версии 11. Как можно видеть на Рисунке 1, многие точки одного цвета собираются на графике в отчётливые группы (кластеры) — это свидетельствует о том, что уровни интенсивности сигнала метилирования ДНК в исходных данных этих образцов были максимально похожи и метилиационный класс по классификатору MNP был определён корректно. Точки, отмеченные чёрным цветом, означают образцы ДНК, для которых не удалось получить достоверный ответ от онлайн-классификатора (коэффициент соответствия был ниже 0.3).

При наведении курсора мыши на точку можно увидеть информацию об образце и убедиться, что он расположен на графике по соседству с другими образцами того же молекулярного класса. Например, несколько отмеченных светло-зелёным цветом образцов, расположенных в одной группе в левом нижнем углу графика, являются пинеобластомами (Рисунок 2). По аннотации образца легко проверить, что в подобном случае, как на Рисунке 2, и гистологическая картина, и заключения обеих версий онлайн-классификатора MNP и результат tSNE-визуализации полностью совпадают.

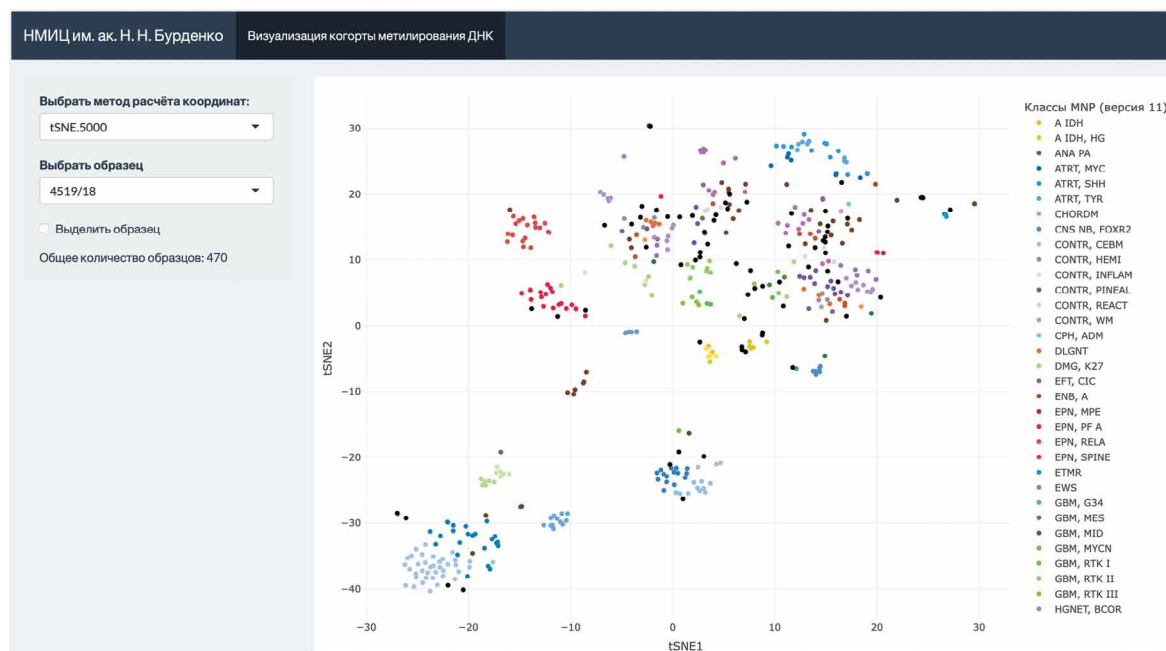


Рисунок 1. Общий вид пользовательского интерфейса приложения для визуализации результатов анализа когорты данных метилирования ДНК. Аббревиатуры классов по MNP 11 для обозначения цветов приведены в соответствии с официальным перечнем (см. Приложение).

Figure 1. Graphical user interface of the DNA methylation data visualization tool. Color code abbreviations are listed in the Supplementary.

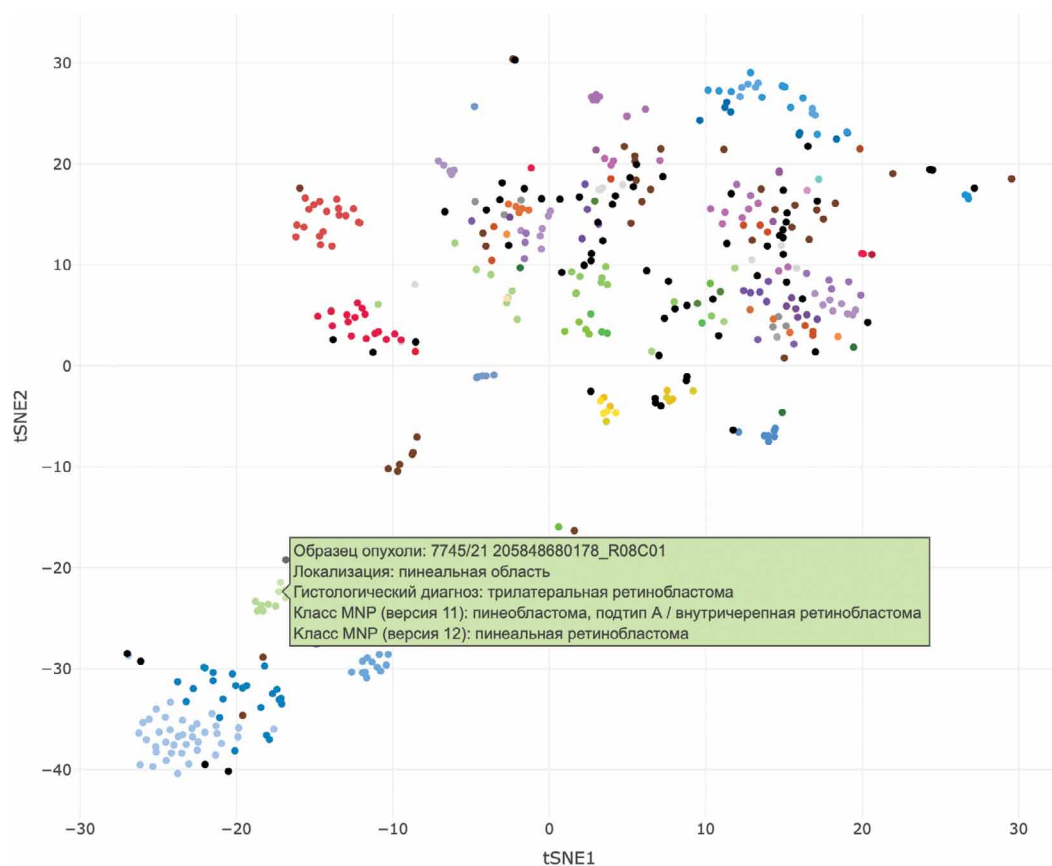


Рисунок 2. Вид интерактивного графика tSNE (n наиболее вариабельных CpG = 5000) при наведении курсора мыши на точку: всплывающее сообщение с дополнительной информацией об образце 7745/21. Пример совпадения гистологического диагноза, классификации по MNP и расчёта tSNE.

Figure 2. Interactive tSNE-plot (n of top highly variable CpG = 5000) display on mouse hover: a message with additional sample description. Example of agreement between histological diagnosis, MNP classification, and tSNE computation results.

С помощью данной визуализации удобно сопоставлять всю доступную информацию в случаях, когда диагноз вызывает сомнения. Например, на Рисунке 3 отмечен образец, метилиционный профиль которого был ошибочно расценен классификатором MNP v11 как шваннома (доброкачественная опухоль), в то время как по данным гистологической оценки и MNP v12 он был отнесён к классу злокачественных глиом. Анализ с помощью tSNE также указал на сходство данного образца с другими H3K27-мутантными глиомами (группа точек зелёного цвета, окружающих выделенный образец 5519/21 на Рисунке 3) и подтвердил необходимость дополнительной проверки на наличие указанной мутации.

На Рисунке 4 отмечен образец опухоли, для метилиционного профиля которого классификатор MNP не определил класс. Локализация и гистологическая оценка опухоли в данном случае свидетельствовали в пользу медуллобластомы, а анализ на tSNE графике подтвердил сходство данного образца с другими медуллобластомами из группы SHH.

Заключение. В данной работе мы демонстрируем, что разработанный нами инструмент для интерактивной визуализации результатов анализа когорты данных метилирования ДНК на основе алгоритмов tSNE и UMAP, позволяет врачу-патоморфологу из-

влекать дополнительную полезную информацию из доступных ему результатов молекулярного исследования, наглядно оценить сходство образцов опухолей различных групп, направить диагностический поиск и повысить качество морфологической диагностики в спорных случаях, когда гистологическая оценка и другие существующие методы дают противоречивые результаты и не позволяют с уверенностью идентифицировать опухоль.

По нашему мнению, представленный метод визуализации и анализа данных метилирования ДНК опухолей является перспективным и заслуживает дальнейшего развития и исследования. Наглядность и точность визуализации будет расти по мере добавления новых образцов и внешних контрольных наборов данных (ранее верифицированных в других исследованиях) для детального сравнения. Интерактивное приложение, на основе которого реализована визуализация, легко расширить и дополнить новыми функциями, например, автоматизировать этап добавления новых образцов, отобразить коэффициент соответствия метилиционных классов, включить расчёт и визуализацию количественных изменений ДНК (англ. copy number variation, CNV) и статуса метилирования отдельных генов и другую информацию, представляющую интерес для врача.

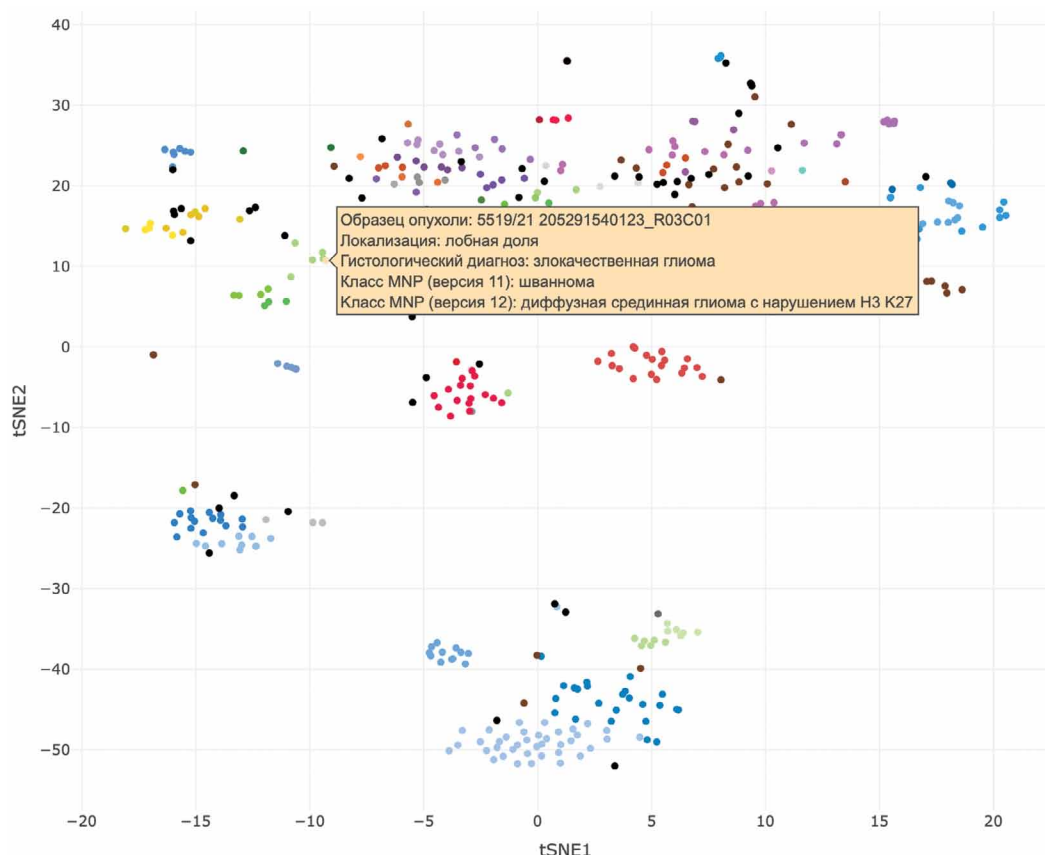


Рисунок 3. Вид интерактивного графика tSNE (n наиболее переменных CpG = 10000) при наведении курсора мыши на точку: пример согласования гистологического диагноза и расчёта tSNE, при ошибочной оценке образца 5519/21 через MNP 11-й версии.
Figure 3. Interactive tSNE-plot (n of top highly variable CpG = 10000) display on mouse hover: a message with additional sample description. Example of agreement between histologic diagnosis and tSNE analysis, in case of incorrect assessment via MNP version 11.

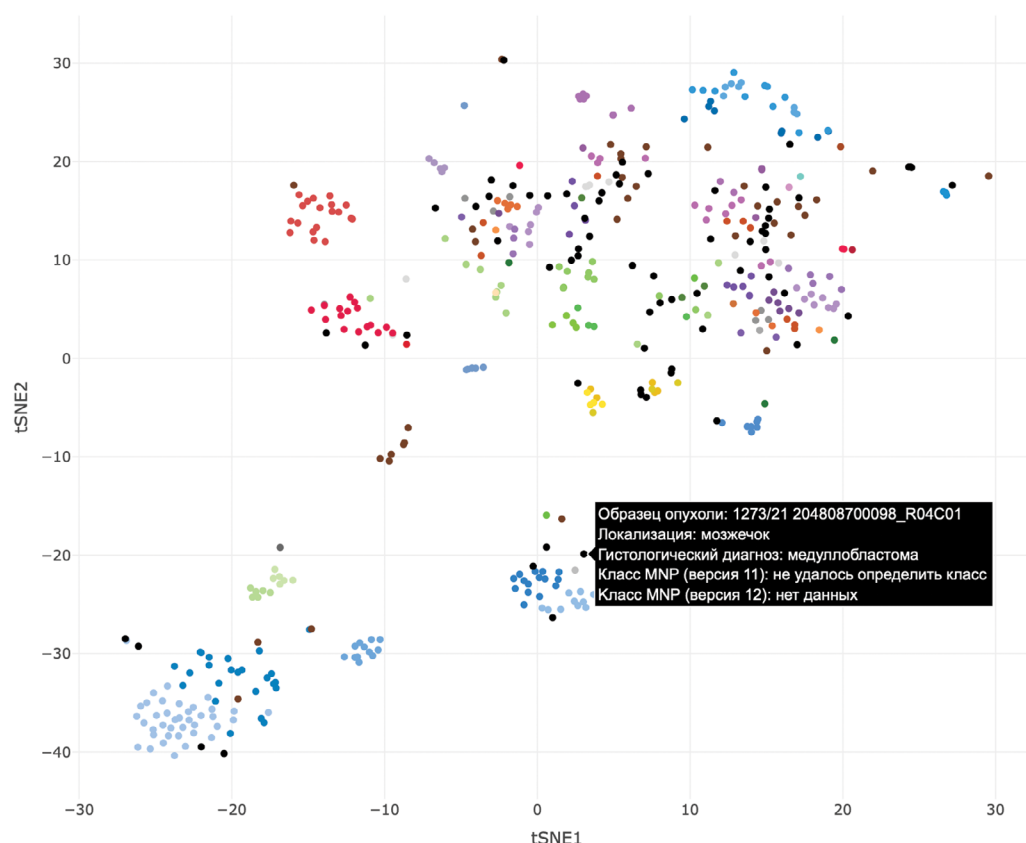


Рисунок 4. Вид интерактивного графика tSNE (n наиболее вариabельных CpG = 5000) при наведении курсора мыши на точку: пример согласования гистологического диагноза и расчёта tSNE, при невозможности классифицировать образец через MNP обеих версий.

Figure 4. Interactive tSNE-plot (n of top highly variable CpG = 5000) display on mouse hover: a message with additional sample description. Example of agreement between histologic diagnosis and tSNE analysis, in case when MNP was inconclusive.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа поддержана Грантом Минобрнауки РФ (номер соглашения 075–15–2021–1343).

Financing. The work is funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (075–15–2021–1343).

В публикации представлены обезличенные данные пациентов. The article presents anonymized patient data.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Петрова Екатерина Игоревна/ Petrova Ekaterina Igorevna
ORCID 0000-0003-2498-4713

Рыжова Марина Владимировна/
Ryzhova Marina Vladimirovna
ORCID 0000-0001-7206-6365

Галстян Сюзанна Андраниковна/
Galstyan Suzanna Andranikovna
ORCID 0000-0001-9953-6654

Тельешева Екатерина Николаевна/
Telysheva Ekaterina Nikolaevna
ORCID 0000-0002-0370-8667

Приложение / Supplementary

Сокращения классов по MNP (версия 11)

для обозначения цветов на Рисунках 1–4:

A IDH – IDH glioma, subclass astrocytoma; A IDH, HG – IDH glioma, subclass high grade astrocytoma; ANA PA – anaplastic pilocytic astrocytoma; ATRT, MYC – atypical teratoid/rhabdoid tumor, subclass MYC; ATRT, SHH – atypical teratoid/rhabdoid tumor, subclass SHH; ATRT, TYR – atypical teratoid/rhabdoid tumor, subclass TYR; CHGL – chordoid glioma of the third ventricle; CHORDM – chordoma; CN – central neurocytoma; CNSNB, FOXR2 – CNS neuroblastoma with FOXR2 activation; CONTR, ADENOPIT – control tissue, pituitary gland anterior lobe; CONTR, CEBM – control tissue, cerebellar hemisphere; CONTR, HEMI – control tissue, hemispheric cortex; CONTR, HYPHAL – control tissue, hypothalamus; CONTR, INFLAM – control tissue, inflammatory tumor microenvironment; CONTR, PINEAL – control tissue, pineal gland; CONTR, PONS – control tissue, pons; CONTR, REACT – control tissue, reactive tumor microenvironment; CONTR, WM – control tissue, white matter; CPH, ADM – craniopharyngioma, adamantinomatous; CPH, PAP – craniopharyngioma, papillary; DLGNT – diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor; DMG, K27 – diffuse midline glioma H3 K27M mutant; EFT, CIC – CNS Ewing sarcoma family tumor with CIC alteration; ENB, A – esthesioneuroblastoma, subclass A; ENB, B –

estheseoneuroblastoma, subclass B; EPN, MPE – ependymoma, myxopapillary; EPN, PF A – ependymoma, posterior fossa group A; EPN, PF B – ependymoma, posterior fossa group B; EPN, RELA – ependymoma, RELA fusion; EPN, SPINE – ependymoma, spinal; EPN, YAP – ependymoma, YAP fusion; ETMR – embryonal tumor with multilayered rosettes; EWS – Ewing sarcoma; GBM, G34 – glioblastoma, IDH wildtype, H3.3 G34 mutant; GBM, MES – glioblastoma, IDH wildtype,

subclass mesenchymal; GBM, MID – glioblastoma, IDH wildtype, subclass midline; GBM, MYCN – glioblastoma, IDH wildtype, subclass MYCN; GBM, RTK I – glioblastoma, IDH wildtype, subclass RTK I; GBM, RTK II – glioblastoma, IDH wildtype, subclass RTK II; GBM, RTK III – glioblastoma, IDH wildtype, subclass RTK III; HGNET, BCOR – CNS high grade neuroepithelial tumor with BCOR alteration; HGNET, MN 1 – CNS high grade neuroepithelial tumor with MN 1 alteration.

Литература/References

1. Azzarelli R, Simons BD, Philpott A. The developmental origin of brain tumours: a cellular and molecular framework. *Development*. 2018;145(10): dev162693. Published 2018 May 14. <https://doi.org/10.1242/dev.162693>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
3. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555(7697):469–474. <https://doi.org/10.1038/nature26000>
4. Capper D, Stichel D, Sahm F, et al. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol*. 2018;136(2):181–210. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1879-y>
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
6. Smith HL, Wadhwani N, Horbinski C. Major Features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors [published online ahead of print, 2022 May 16]. *Neurotherapeutics*. 2022;10.1007/s13311-022-01249-0. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01249-0>
7. Рыжова М. В., Галстян С. А., Тельшева Е. Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. *Архив патологии*. 2022;84(3):65–75. [Ryzhova MV, Galstyan SA, Telysheva EN. Significance of DNA methylation assessment in the morphological diagnosis of brain tumours. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(3):65–75. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/patol20228403165>
8. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23–38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
9. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1265–1278. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz164>
10. Sang F. Bioinformatics Analysis of DNA Methylation Through Bisulfite Sequencing Data. *Methods Mol Biol*. 2021;2198:441–450. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0876-0_32
11. Mansell G, Gorrie-Stone TJ, Bao Y, et al. Guidance for DNA methylation studies: statistical insights from the Illumina EPIC array. *BMC Genomics*. 2019;20(1):366. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5761-7>
12. Рыжова М. В., Тельшева Е. Н., Шайхаев Е. Г., Старовойтов Д. В., Котельникова А. О., Галстян С. А., Оконеchnikov К. В. Современные диагностические возможности молекулярного исследования опухолей мозга в Центре нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. 2021;85(6):98–101. [Ryzhova MV, Telysheva EN, Shaikhaev EG, Starovoirov DV, Kotelnikova AO, Galstyan SA, Okonechnikov KV. Current diagnostic methods in molecular classification of brain tumors at the Burdenko Neurosurgical Center. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko*. 2021;85(6):98–101. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/neiro20218506198>
13. van der Maaten L.J.P. and Hinton G.E. Visualizing High-Dimensional Data Using t-SNE. *Journal of Machine Learning Research* 9(Nov):2579–2605, 2008. https://lvdmaaten.github.io/publications/papers/JMLR_2008.pdf
14. McInnes, L., Healy, J., Melville J. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction, *ArXiv e-prints* (2018). [arXiv:1802.03426v3](https://arxiv.org/abs/1802.03426v3)
15. Huang H, Wang Y, Rudin C, Browne EP. Towards a comprehensive evaluation of dimension reduction methods for transcriptomic data visualization. *Commun Biol*. 2022;5(1):719. Published 2022 Jul 19. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03628-x>
16. Aryee MJ, Jaffe AE, Corrada-Bravo H, et al. Minfi: a flexible and comprehensive Bioconductor package for the analysis of Infinium DNA methylation microarrays. *Bioinformatics*. 2014;30(10):1363–1369. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu049>



КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОЛИЗНЫМ СПОНДИЛОЛИСТЕЗОМ

Ю. Ю. Поляков¹, Ш. Ш. Магомедов¹, Д. А. Пташников^{1,2},
Р. М. Шарифов¹, К. В. Жданович³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. Р. Р. Вредена» МЗ РФ, Санкт-Петербург,

²ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург,

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Показатели коксо-verteбрального комплекса являются определяющими ориентацию таза в сагиттальной плоскости, и правильное их соотношение является тем фактором, который отображает пространственное положение таза и позвоночного столба при вертикализации тела. Нами проведена оценка изменений данных параметров позвоночно-тазового баланса у пациентов со спондилолистезами разных степеней смещения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ клиничко-рентгенологических результатов хирургического лечения пациентов со спондилолизным спондилолистезом L5 позвонка и позвоночно-тазовым дисбалансом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В ходе исследования проанализированы результаты хирургического лечения 320 пациентов (146 мужчин со средним возрастом 52.4 года, 174 женщин со средним возрастом 55.8 лет) со спондилолизным спондилолистезом L5 позвонка, прооперированных в период с 2016–2020 гг. методом репозиционно-стабилизирующего спондилосинтеза с имплантацией транспедикулярных винтов и формированием межтелового спондилосинтеза путем имплантации кейджа, заполненным аутокостью. Сложности при полной редукции L5 позвонка решались путем угловой остеотомии S1 позвонка. Пациенты были распределены по группам в зависимости от классификации J. M. Mac-Thiong, H. Labelle и Meyerdling H. W. Проводилась оценка болевого синдрома по ВАШ, степени нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри в дооперационный и послеоперационный периоды, удовлетворенности результатами хирургического лечения по субъективной шкале MacNab в послеоперационный период. Измерение параметров позвоночно-тазового баланса выполнялось с использованием стандартного инструментария в просмотрщиках RadiAnt DICOM Viewer и WEASIS.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При редукции L5 позвонка после хирургического лечения прослеживается изменение наклона крестца (SS), коррекция глобального поясничного лордоза (GLL) и изменение показателей отклонения таза от вертикали (PT). Изменение наклона таза (PI) после устранения спондилолистеза путем редукции L5 позвонка, связано с остеотомией крестца и изменением наклона верхней замыкательной пластины. Стремление к полной редукции смещенного позвонка и приведение коксо-verteбральных показателей к норме, позволило добиться значимого уменьшения болевого синдрома в пояснице и нижних конечностях по ВАШ и улучшения качества жизнедеятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Хирургическое лечение пациентов со спондилолизным спондилолистезом L5 позвонка приводит к приближению коксо-verteбральных параметров к норме, тем самым, позволяя выполнить коррекцию сагиттального баланса и уменьшить «механический конфликт» между позвоночником и тазом, что позволяет добиться улучшения клинических исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. Сагиттальный баланс, спондилолизный спондилолистез, позвоночно-тазовый дисбаланс, позвоночно-тазовые параметры, поясничный лордоз, наклон крестца, наклон таза, отклонение таза от вертикали.

Для цитирования: Поляков Ю. Ю., Магомедов Ш. Ш., Пташников Д. А., Шарифов Р. М., Жданович К. В., Клиничко-рентгенологические результаты лечения пациентов со спондилолизным спондилолистезом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):71–77. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_71

CLINICAL AND RADIOLOGICAL OUTCOMES OF TREATMENT OF PATIENTS
WITH SPONDYLOLYSIS SPONDYLOLISTHESISY.Y. Polyakov¹, S.S. Magomedov¹, D.A. Ptashnikov^{1,2}, R.M. Sharifov¹, K.V. Zhdanovich³¹National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. R.R. Vreden, St. Petersburg,²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg,³Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

SUMMARY. Indicators of the coxo-vertebral complex determine the orientation of the pelvis in the sagittal plane, and their correct ratio is the factor that reflects the spatial position of the pelvis and spinal column during the verticalization of the body. We have evaluated changes in these parameters of the spinal-pelvic balance in patients with spondylolisthesis of various degrees of displacement.

PURPOSE OF THE STUDY. Analysis of clinical and radiological results of surgical treatment of patients with spondylolytic spondylolisthesis of the L5 vertebra and spino-pelvic imbalance.

MATERIALS AND METHODS. The study analyzed the results of surgical treatment of 320 patients (146 men with an average age of 52.4 years, 174 women with an average age of 55.8 years) with spondylolytic spondylolisthesis of the L5 vertebra, who undergone operation in the period 2016–2020., using the method of repositioning-stabilizing spondylosynthesis with implantation of transpedicular screws and the formation of interbody fusion by implantation of a cage filled with autologous bone. Difficulties with the complete removal of the L5 vertebra were solved using angular osteotomy of the S1 vertebra. The patients were divided into groups depending on the classification of J.M. Mac-Thiong, H. Labelle and Meyerding H.W. The pain syndrome was assessed according to the VAS, by the degree of dysfunction according to the Oswestry questionnaire in the presurgery and postsurgery examinations, the result of surgical treatment were assessed according to the MacNab subjective scale in the postsurgery examination. Measurement of the parameters of the spinal pelvic balance was performed using standard tools in the RadiAnt DICOM Viewer and WEASIS.

RESULTS. After surgical treatment, there is a decrease in sacral slope (SS), correction of global lumbar lordosis (GLL), and a decrease in the indices of pelvic tilt (PT) with reduction of the L5 vertebra. Changes in pelvic incidence (PI) after elimination of spondylolisthesis by reduction of the L5 vertebra is associated with sacral osteotomy and a change in the inclination of the upper endplate. Striving for a complete reduction of the displaced vertebra and bringing the coxovertebral indicators to normal, made it possible to achieve a significant reduction in pain in the lower back and lower extremities and improve the quality of life.

CONCLUSION. Surgical treatment of patients with spondylolytic spondylolisthesis of the L5 vertebra brings the coxo-vertebral parameters closer to normal, thereby making it possible to correct the sagittal balance and reduce the “mechanical conflict” between the spine and the pelvis.

KEY WORDS. Sagittal balance, spondylolysis spondylolisthesis, spino-pelvic imbalance, spino-pelvic parameters, lumbar lordosis, sacral slope, pelvic incidence, pelvic deviation from the vertical.

For citation: Polyakov Y.Y., Magomedov S.S., Ptashnikov D.A., Sharifov R.M., Zhdanovich K.V. Clinical and radiological outcomes of treatment of patients with spondylolysis spondylolisthesis. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2022;14(4):71–77. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_71

Введение.

У взрослого населения смещение позвонка с неврологической симптоматикой и без нее является одной из наиболее частых причин инвалидизирующей поясничной боли [1]. В связи с особенностями биомеханики пояснично-крестцового сочленения, унилатеральный или билатеральный дефект в межсуставной части дуги чаще встречается на уровне L5 позвонка [2–4]. По мнению Продан А.И., ключевую роль в генезе диспластического спондилолистеза играют сагиттальный позвоночно-тазовый дисбаланс и дисплазия люмбосакрального сегмента [5]. Биомеханически, прогрессирование смещения при спондилолистезе зависит от величины сдвиговой составляющей гравитационной силы, действующей на L5 позвонок, и от неспособности опорных элементов люмбосакрального сегмента противостоять этим силам, вследствие их дисплазии и дегенерации [6]. Риск прогрессирования и тяжесть спонди-

лолистеза тем больше, чем выше тяжесть дисплазии и больше сдвиговые нагрузки, которые в свою очередь зависят от состояния позвоночно-тазового баланса [7, 8]. По мнению ряда авторов, измерение наклона таза относительно головок бедер (PI) следует считать константной величиной, характеризующей анатомию таза, а наклон крестца (SS), отклонение таза от вертикали (PT) — переменными величинами. В качестве величин, характеризующих центрирование позвоночника, используют кривизну поясничного лордоза (GLL) и грудной кифоз (TK) [9, 10]. Величина GLL увеличивается по мере возрастания наклона таза. Значения PI, SS, GLL, PT значительно выше у пациентов со спондилолистезом L5 позвонка, что позволяет предположить, что анатомия таза оказывает прямое влияние на прогрессирование спондилолистеза [11–14]. М.Т. Hresko с соавторами проанализировали показатели сагиттального баланса и отклонения таза от вертикальной линии при спон-

дилолистезах L5 позвонка, разделив пациентов на 2 группы: 1-ая группа «сбалансированная» — показатели значений PT, SS в пределах нормы с высокими значениями PI; 2-ая группа «не сбалансированная», которая характеризовалась высоким PT и низким SS. По результатам хирургического лечения патологии позвоночно-тазового отдела, при сбалансированных показателях PT, SS, коррекцию спондилолистеза авторы не выполняют и ограничиваются стабилизацией сегмента [15, 16]. Широко признанным золотым стандартом хирургического лечения истмических спондилолистезов является стабилизация сегмента. [17]. Стратегия хирургической тактики должна быть направлена на восстановление физиологического позвоночно-тазового баланса, который определяется не только коррекцией нестабильности, но и снижением PT, что является лучшим показателем стабильности таза [18]. Таким образом, исследования направленные на проведение изучения параметров коррекции нестабильности смещенного L5 позвонка, позвоночно-тазового баланса в аспекте коксовертебрального комплекса являются очень важными в вертебрологии и ортопедии.

Цель. Анализ клинико-рентгенологических результатов хирургического лечения пациентов со спондилолизным спондилолистезом L5 позвонка и позвоночно-тазовым дисбалансом.

Материалы и методы.

В НМИЦ ТО им Р.Р. Вредена на отделениях хирургии позвоночника с 2016 по 2020 г.г. прооперированы 320 пациентов со спондилолизным спондилолистезом L5 позвонка. Среди них мужчин— 146 (n=146) со средним возрастом 52.4 года, женщин 174 (n=174) со средним возрастом 55.8 лет. В нашем исследовании использовали классификацию Marchetti– Bartolozzi, дополненную J. M. Mac-Thiong и H. Labelle в 2006 году с учетом состояния сагиттального позвоночно-тазового баланса [19, 20, 21] и классификацию Meyerding H. W. по степени смещения. Классификация диспластических спондилолистезов по J. M. Mac-Thiong и H. Labelle. В исследование вошли 110 пациентов с малостепенным/низкодиспластическим спондилолистезом, 52 пациента с малостепенным/высокодиспластическим, 97 пациентов с высокостепенным/ низкодиспластическим спондилолистезом, 43 пациента с высокостепенным/высокодиспластическим и 18 пациентов со спондилоптозом L5 позвонка. Из них линейное смещение отмечалось в 276 случаях, угловое смещение в 44.

Критериями отбора пациентов послужили: наличие смещения L5 позвонка, подтвержденного данными рентгенологического исследования с функциональными пробами; симптоматическое течение заболевания (наличие неврологического дефицита, вертеброгенный болевой синдром, снижение качества жизни, инвалидизация пациента).

Критериями исключения являлись: выраженная сопутствующая патология; бессимптомное течение заболевания; ранее оперированные пациенты.

Методы исследования:

- 1) Клинический (неврологический осмотр, ортопедический осмотр);
- 2) Лучевая диагностика:
 - рентгенологический метод;
 - магнитно-резонансная томография;
 - компьютерная томография;
- 3) Электронейромиография;
- 4) Инструментальный (применение угломера для определения объема движений, сантиметровая линейка для измерения длины конечностей. Измерение углов перегиба и наклона таза с использованием стандартного инструментария в просмотрщиках RadiAnt DICOM Viewer и WEASIS).

Всем пациентам до операции, через 10 дней и через год после хирургического лечения произведена оценка степени нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри и болевого синдрома в пояснице и нижних конечностях по ВАШ. Оценка удовлетворенности результатами хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде произведена по субъективной шкале Macnab [41].

Всем пациентам, включенным в исследование, проведен репозиционно-стабилизирующий спондилосинтез с имплантацией транспедикулярных винтов и формированием межтелового спондилодеза имплантацией межтелового кейджа, заполненного аутокостью.

Принимая во внимание опыт отечественных и зарубежных коллег, в нашем исследовании предоперационное планирование выполнялось всем пациентам. Производился расчет смещения L5 позвонка и коксовертебральных показателей: PI (наклон таза относительно головок бедренных костей), PT (отклонение таза от вертикали), SS (наклон крестца), GLL (общий поясничный лордоз), SVA (отклонение от линии отвеса) (Рисунок 1).

Возникающие сложности при полной редукции L5 позвонка из-за деформации и изменения верхней замыкательной пластины S1 позвонка решались путем угловой остеотомии S1 позвонка. Это позволяло адекватно произвести полную редукцию смещенного позвонка. В случаях, когда мы встречались с высокодиспластическим спондилолистезом с гипо — или аплазией ножек L5 позвонка, нами выполнялся спондилосинтез с включением вышележащего позвонка и подвздошных костей таза (Рисунок 2).

Результаты и их обсуждение.

Показатели PT, SS, PI, GLL, SVA являются определяющими ориентацию таза в сагиттальной плоскости, и правильное их соотношение является тем фактором, который отображает пространственное положение таза и позвоночного столба при вертикализации тела. Следовательно, нами проведена оценка изменений данных параметров позвоночно-тазового баланса у пациентов со спондилолистезами разных степеней смещения, представленная в таблице 1.

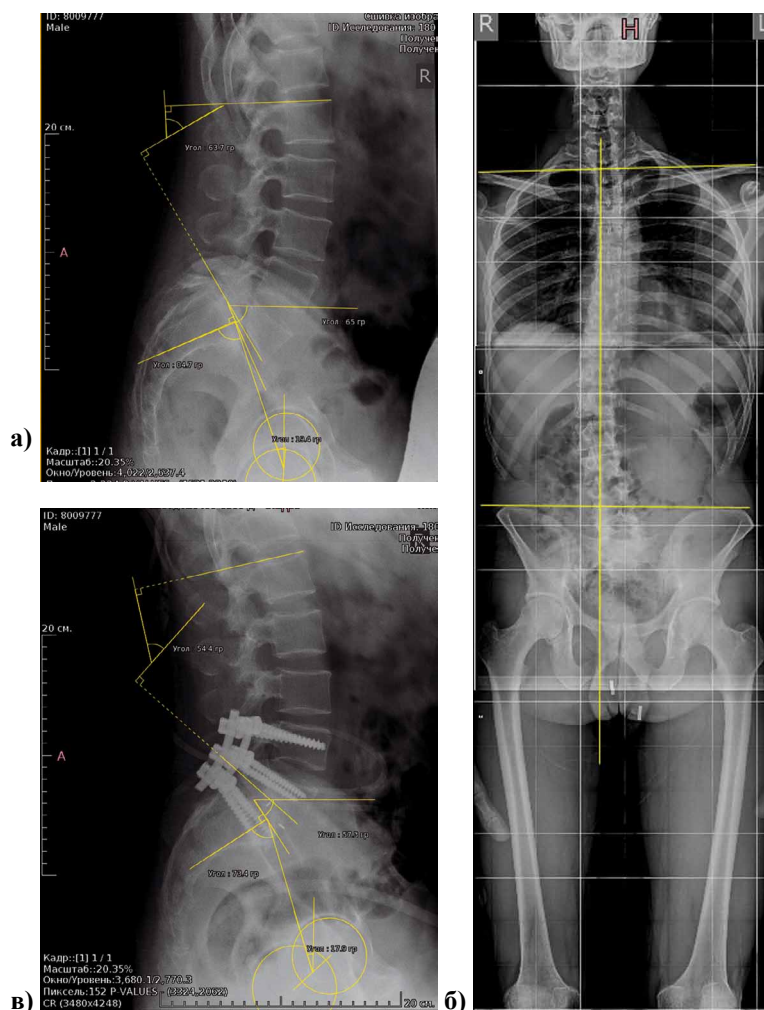


Рисунок 1. Измерение углов коксо-вертебрального комплекса.

а — в сагиттальной плоскости до операции;
б — во фронтальной плоскости до операции;
в — измерение углов коксо-вертебрального комплекса после операции.

Figure 1. Measurement of the angles of the coxo-vertebral complex.

(A) In the sagittal plane before surgery;

(B) In the frontal plane before surgery;

(C) Measurement of the angles of the coxo-vertebral complex after surgery.

Таблица 1. Изменение параметров сагиттального баланса до и после хирургического лечения.

Table 1. Changes in sagittal balance parameters before and after surgical treatment.

Степень смещения по Meyerding	I	II	III	IV	Птоз
PI/до	$56^{\circ} \pm 8^{\circ}$	$69,7^{\circ} \pm 27^{\circ}$	$78,1^{\circ} \pm 10^{\circ}$	$72,75^{\circ} \pm 5^{\circ}$	$84,2^{\circ} \pm 7^{\circ}$
PI/после	$55,5^{\circ} \pm 8^{\circ}$	$62,4^{\circ} \pm 20^{\circ}$	$74,1^{\circ} \pm 7^{\circ}$	$61,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$	$84,6^{\circ} \pm 8^{\circ}$
SS/до	$43^{\circ} \pm 8^{\circ}$	$52,3^{\circ} \pm 14^{\circ}$	$54,1^{\circ} \pm 17^{\circ}$	$54,45^{\circ} \pm 15^{\circ}$	$51,9^{\circ} \pm 10^{\circ}$
SS/после	$43,7^{\circ} \pm 6^{\circ}$	$45,6^{\circ} \pm 14^{\circ}$	$51,4^{\circ} \pm 16^{\circ}$	$41,6^{\circ} \pm 17^{\circ}$	$58,1^{\circ} \pm 12^{\circ}$
PT/до	$12,9^{\circ} \pm 16^{\circ}$	$17,1^{\circ} \pm 14^{\circ}$	$24,1^{\circ} \pm 17^{\circ}$	$15,9^{\circ} \pm 10^{\circ}$	$31,3^{\circ} \pm 8^{\circ}$
PT/после	$11,2^{\circ} \pm 12^{\circ}$	$15,9^{\circ} \pm 11^{\circ}$	$21,8^{\circ} \pm 9^{\circ}$	$13,2^{\circ} \pm 12^{\circ}$	$26,8^{\circ} \pm 6^{\circ}$
GLL /до	$37,5^{\circ} \pm 10^{\circ}$	$58,2^{\circ} \pm 20^{\circ}$	$71,6^{\circ} \pm 14^{\circ}$	$70,35^{\circ} \pm 8^{\circ}$	$82,1^{\circ} \pm 8^{\circ}$
GLL/после	$40,9^{\circ} \pm 6^{\circ}$	$49,1^{\circ} \pm 20^{\circ}$	$57,1^{\circ} \pm 14^{\circ}$	$69,8^{\circ} \pm 16^{\circ}$	$57^{\circ} \pm 10^{\circ}$
SVA/до	$+2,3 \pm 1,2$	$+3,2 \pm 1,8$	$+2,2 \pm 4$	$+4,2 \pm 3$	$+6,2 \pm 2,5$
SVA/после	$+1,8 \pm 0,8$	$+2,2 \pm 1,0$	$+1,6 \pm 1,4$	$+2,6 \pm 3,4$	$+3,6 \pm 2,8$

PI (pelvic incidence) — угол наклона таза;

PT (pelvic tilt) — отклонение таза от вертикали;

SS (sacral slope) — наклон крестца;

GLL (global lumbar lordosis) — общий поясничный лордоз;

SVA (sagittal vertical axis) — отклонение от линии отвеса.



Рисунок 2. Рентгенограмма в боковой проекции полной редукции L5 позвонка, после выполненного спондилодеза и спондилосинтеза на уровне L5-S1 позвонков и костей таза.

Figure 2. X-ray in the lateral projection of the complete reduction of the L5 vertebra, after spinal fusion and spondylosynthesis at the level of L5-S1 vertebrae and pelvic bones.

PI (pelvic incidence) — угол наклона таза;

PT (pelvic tilt) — отклонение таза от вертикали;

SS (sacral slope) — наклон крестца.

Целью хирургических вмешательств являлась декомпрессия невралжных структур и редукция смещенного позвонка. Мы проанализировали связь редукции L5 позвонка к изменению наклона крестца и отклонению таза от вертикали, как единого коксо-verteбрального комплекса. В зависимости от степени смещения L5 позвонка в нашем исследовании четко прослеживается изменение наклона крестца, отклонение таза от вертикальной линии, поясничного лордоза. Показатели нормы коксо-verteбрального комплекса: $SS=40\pm 8$, $PT=13\pm 6$, $PI=55\pm 10$, $GLL=60\pm 13$ позволяют нам выполнять оценку углов при интра- и в послеоперационном контроле. Так при I степени спондилолистеза L5 позвонка изменения углов коксо-verteбрального отношения клинически незначительные. С II-ой степени смещения мы наблюдали четкую закономерность, что при возрастании степени смещения отмечается увеличение углов: наклона крестца (SS), отклонение таза от вертикали (PT), сглаженность или увеличение поясничного лордоза (GLL). В нашем исследовании после хирургического лечения прослеживается изменение наклона крестца (SS), коррекция поясничного лордоза (GLL) и изменение показателей отклонения таза от вертикали (PT) при редукции L5 позвонка. Изменение наклона таза (PI) после устранения спондилолистеза путем редукции L5 позвонка, связано с остеотомией крестца и изменением наклона верхней замыкательной пластины. Наше стремление к приведению или приближению показателей коксо-verteбрального комплекса к норме, позволило выполнить коррекцию сагиттального баланса и уменьшить «механический конфликт» между позвоночником и тазом. Данные удовлетворенности хирургическим лечением в раннем послеоперационном периоде проводилась по шкале Macnab (Таблица 2).

Все пациенты с неудовлетворительным результатом подверглись повторному хирургическому лечению, после чего удалось добиться уменьшения болевого синдрома. Наше стремление к полной редукции смещенного позвонка и приведение коксо-verteбральных показателей к норме, позволило добиться значимого уменьшения болевого синдрома в пояснице и нижних конечностях по ВАШ (на 39 % в раннем послеоперационном периоде и на 61 % через год по-

сле операции) и улучшения качества жизнедеятельности по опроснику Освестри (Рисунок 3).

Таблица 2. Оценка удовлетворенности хирургическим лечением по MacNab.

Table 2. Assessment of satisfaction with surgical treatment by MacNab.

Результат хирургического лечения	Количество больных / степени листеза L5 позвонка				
	I	II	III	IV	V
Отличный	39	103	72	25	9
Хороший	3	24	25	5	5
Удовлетворительный	0	0	0	0	0
Неудовлетворительный	0	3	1	2	4

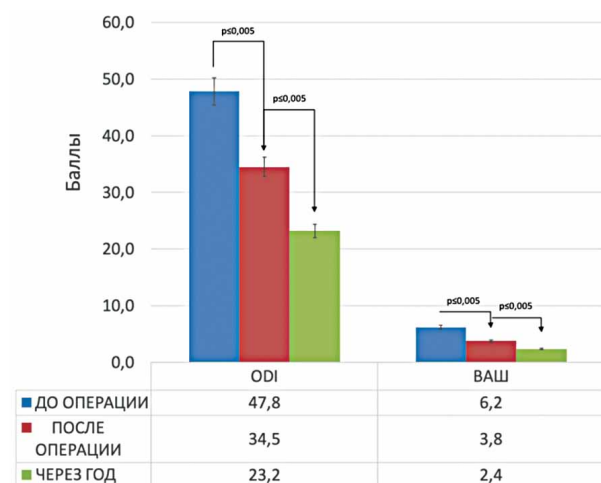


Рисунок 3. Оценка исходов хирургического лечения пациентов со спондилолизом спондилолистезом по опроснику Освестри и ВАШ.

Figure 3. Evaluation of the outcomes of surgical treatment of patients with spondylolysis spondylolisthesis according to the Oswestry questionnaire and VAS.

ODI — Освестровский опросник нарушения жизнедеятельности при боли в нижней части поясницы (Oswestry low back pain disability index); ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

В последние годы, развитие хирургических методов и контрольно-измерительной аппаратуры, которые обеспечивают интраоперационный мониторинг состояния пациента, позволяют уменьшить число послеоперационных осложнений [22, 23, 24, 25]. Исследования авторов, направленные на коррекцию смещенного позвонка (I и II степени) из заднебокового доступа, сообщают об удовлетворительных клинических результатах [26, 27, 28, 29]. Полная редукция L5 позвонка при спондилолистезах (III и IV степени) остается спорной [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37]. По мнению С. Lamartine et al. редукцию смещенного позвонка не стоит выполнять при отсутствии ретроверсии таза и нормальном сагиттальном балансе и, наоборот, ретроверсия таза является ключевым моментом в коррекции смещенного позвонка для баланса позвоночника и таза [38]. В 2009 году С. Lamartine с соавторами определили индекс тяжести (SI). Показатель SI <20 % — при низкостепенных спондилолистезах при отсутствии ретроверсии таза соответствует стабильности сегмента. Показатель SI >20 % — при высокостепенных спондилолистезах, сопровождающихся ретроверсией таза, указывает на дальнейшую прогрессию смещения. В таких случаях, по мнению авторов, необходимо хирургическая коррекция спондилолистеза. Учитывая сложность патологии коксо-verteбрального комплекса при высокостепенных спондилолистезах, по данным авторов, при хирургической коррекции смещенного L5 позвонка в послеоперационном периоде получены неврологические осложнения в 31 % случаев [30,39].

Таким образом, авторы разнятся во мнениях о необходимости полной редукции смещенного позвонка. Также, дальнейшего изучения требует вопрос: «Что оказывает большее влияние на клинические исходы

и изменение коксовертебральных соотношений в послеоперационном периоде: редукция смещенного позвонка или сформированный костный блок между L5 позвонком и крестцом». Исследования, направленные на изучение этих вопросов, являются важными для прогнозирования развития и течения спондилолистеза и оптимизации лечебных программ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов/ ORCID of authors

Поляков Юрий Юрьевич/Polyakov Yuri Yuryevich
<https://orcid.org/0000-0003-4149-9322>

Магомедов Шамил Шамсудинович/
Magomedov Shamil Shamsudinovich
<https://orcid.org/0000-0001-5706-6228>

Пташников Дмитрий Александрович/
Ptashnikov Dmitry Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0001-5765-3158>

Шарифов Рамин Масуддинович/
Sharifov Ramin Masuddinovich
<https://orcid.org/0000-0002-3219-4968>

Жданович Константин Викторович/
Zhdanovich Konstantin Victorovich
<https://orcid.org/0000-0002-0237-4351>

Литература/References

1. Tamburrelli FC, Meluzio MC, Burrofato A, Perna A, Proietti L. Minimally invasive surgery procedure in isthmic spondylolisthesis. *Eur Spine J.* 2018;27(2):237–243. doi: 10.1007/s00586-018-5627-8.
2. Logroscino G, Mazza O, Aulisa G, Pitta L, Pola E, Aulisa L. Spondylolysis and spondylolisthesis in the pediatric and adolescent population. *Childs Nerv Syst.* 2001;17(11):644–655. doi: 10.1007/s003810100495.
3. Butt MF, Dhar SA, Hakeem I, Farooq M, Halwai MA, Mir MR, Kangu KA. In situ instrumented posterolateral fusion without decompression in symptomatic low-grade isthmic spondylolisthesis in adults. *Int Orthop.* 2008;32(5):663–669. doi: 10.1007/s00264-007-0367-0.
4. Labelle H, Mac-Thiong JM, Roussouly P. Spino-pelvic sagittal balance of spondylolisthesis: a review and classification. *Eur Spine J.* 2011;20(5):641–646. doi: 10.1007/s00586-011-1932-1.
5. Продан А.И., Грунтовский Г.Х., Куценко В.А., Колесниченко В.А. Диспластический спондилолистез: обзор современных концепций этиологии и патогенеза. *Хирургия позвоночника*— 2004;(3):97–104 [Prodan AI, Gruntovsky GK, Kutsenko VA, Kolesnichenko VA. Etiology and pathogenesis of dysplastic spondylolisthesis: current concepts review. *Hir. Pozvonoc.* 2004;(3):97–104. (In Russ)].
6. Hanson DS, Bridwell KH, Rhee JM, Lenke LG. Correlation of pelvic incidence with low- and high-grade isthmic spondylolisthesis. *Spine.* 2002;27(18):2026–2029. doi: 10.1097/00007632-200209150-00011.
7. Crawford NR, Cagli S, Sonntag VK, Dickman CA. Biomechanics of grade I degenerative lumbar spondylolisthesis. Part 1: in vitro model. *J Neurosurg.* 2001;94(1 Suppl):45–50. doi:10.3171/spi.2001.94.1.0045.
8. Curylo LJ, Edwards C, DeWald RW. Radiographic markers in spondylolisthesis: implications for spondylolisthesis progression. *Spine.* 2002;27(18):2021–2025. doi: 10.1097/00007632-200209150-00010.
9. Duval-Beaupère G, Robain G. Visualization on full spine radiographs of the anatomical connections of the centres of the segmental body mass supported by each vertebra and measured in vivo. *Int Orthop.* 1987;11(3):261–269. doi: 10.1007/BF00271459.
10. Duval-Beaupère G, Schmidt C, Cosson P. A Barycentremetric study of the sagittal shape of spine and pelvis: the conditions required for an

- economic standing position. *Ann Biomed Eng.* 1992;20(4):451–462. doi: 10.1007/BF02368136.
11. Labelle H, Roussouly P, Berthonnaud E, Transfeldt E, O'Brien M, Chopin D, Hresko T, Dimnet J. Spondylolisthesis, pelvic incidence, and spinopelvic balance: a correlation study. *Spine.* 2004;29(18):2049–2054. doi: 10.1097/01.brs.0000138279.53439.cc.
 12. Hanson DS, Bridwell KH, Rhee JM, Lenke LG. Correlation of pelvic incidence with low- and high-grade isthmic spondylolisthesis. *Spine.* 2002;27(18):2026–2029. doi: 10.1097/00007632-200209150-00011.
 13. Marty C, Boisaubert B, Descamps H, Montigny JP, Hecquet J, Legaye J, Duval-Beaupère G. The sagittal anatomy of the sacrum among young adults, infants, and spondylolisthesis patients. *Eur Spine J.* 2002;11(2):119–125. doi: 10.1007/s00586-001-0349-7.
 14. Rajnics P, Templier A, Skalli W, Lavaste F, Illés T. The association of sagittal spinal and pelvic parameters in asymptomatic persons and patients with isthmic spondylolisthesis. *J Spinal Disord Tech.* 2002;15(1):24–30. doi: 10.1097/00024720-200202000-00004.
 15. Hresko MT, Labelle H, Roussouly P, Berthonnaud E. Classification of high-grade spondylolistheses based on pelvic version and spine balance: possible rationale for reduction. *Spine.* 2007;32(20):2208–2213. doi: 10.1097/BRS.0b013e31814b2cee.
 16. Hresko MT, Hirschfeld R, Buerk AA, Zurakowski D. The effect of reduction and instrumentation of spondylolisthesis on spinopelvic sagittal alignment. *J Pediatr Orthop.* 2009;29(2):157–162. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181977de8.
 17. Mobbs RJ, Phan K, Malham G, Seex K, Rao PJ. Lumbar interbody fusion: techniques, indications and comparison of interbody fusion options including PLIF, TLIF, MI-TLIF, OLIF/ATP, LLIF and ALIF. *J Spine Surg.* 2015;1(1):2–18. doi: 10.3978/j.issn.2414-469X.2015.10.05.
 18. Martiniani M, Lamartina C, Specchia N. "In situ" fusion or reduction in high-grade high dysplastic developmental spondylolisthesis (HDSS). *Eur Spine J.* 2012;21(1):134–140. doi: 10.1007/s00586-012-2230-2.
 19. Mac-Thiong JM, Labelle H. A proposal for a surgical classification of pediatric lumbosacral spondylolisthesis based on current literature. *Eur Spine J.* 2006;15(10):1425–1435. doi: 10.1007/s00586-006-0101-4.
 20. Marchetti PG, Bartolozzi P. Classification of spondylolisthesis as a guideline for treatment. *The Textbook for Spinal Surgery. Philadelphia PA: Lippincott Raven.* 1997;2: 1211–1254.
 21. Meyerding HW. Spondylolisthesis; surgical fusion of lumbosacral portion of spinal column and interarticular facets; use of autogenous bone grafts for relief of disabling backache. *J Int Coll Surg.* 1956;26(5 Part 1):566–591.
 22. Ani N, Keppler L, Biscup RS, Steffee AD. Reduction of high-grade slips (grades III–V) with VSP instrumentation. Report of a series of 41 cases. *Spine.* 1991;16(6):302–310. doi: 10.1097/00007632-199106001-00025.
 23. Hashimoto T, Shigenobu K, Kanayama M, Harada M, Oha F, Ohkoshi Y, Tada H, Yamamoto K, Yamane S. Clinical results of single-level posterior lumbar interbody fusion using the Brantigan I/F carbon cage filled with a mixture of local morselized bone and bioactive ceramic granules. *Spine.* 2002;27(3):258–262. doi: 10.1097/00007632-200202010-00011.
 24. Hu SS, Bradford DS, Transfeldt EE, Cohen M. Reduction of high-grade spondylolisthesis using Edwards instrumentation. *Spine.* 1996;21(3):367–371. doi: 10.1097/00007632-199602010-00023.
 25. Spruit M, Pavlov PW, Leitaio J, De Kleuver M, Anderson PG, Den Boer F. Posterior reduction and anterior lumbar interbody fusion in symptomatic low-grade adult isthmic spondylolisthesis: short-term radiological and functional outcome. *Eur Spine J.* 2002;11(5):428–433. doi: 10.1007/s00586-002-0400-3.
 26. Bridwell KH, Sedgewick TA, O'Brien MF, Lenke LG, Baldus C. The role of fusion and instrumentation in the treatment of degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *J Spinal Disord.* 1993;6(6):461–472. doi: 10.1097/00002517-199306060-00001.
 27. Herkowitz HN, Kurz LT. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis. A prospective study comparing decompression with decompression and intertransverse process arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73(6):802–808.
 28. Mardjetko SM, Connolly PJ, Shott S. Degenerative lumbar spondylolisthesis. A meta-analysis of literature 1970–1993. *Spine.* 1994;19(20):2256–2265.
 29. Möller H, Hedlund R. Surgery versus conservative management in adult isthmic spondylolisthesis- a prospective randomized study: part I. *Spine.* 2000;25(13):1711–1715. doi: 10.1097/00007632-200007010-00016.
 30. Bradford DS. Closed reduction of spondylolisthesis. An experience in 22 patients. *Spine.* 1988;13(5):580–587.
 31. Boxall D, Bradford DS, Winter RB, Moe JH. Management of severe spondylolisthesis in children and adolescents. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61(4):479–495.
 32. DeWald RL, Faut MM, Taddonio RF, Neuwirth MG. Severe lumbosacral spondylolisthesis in adolescents and children. Reduction and staged circumferential fusion. *J Bone Joint Surg Am.* 1981;63(4):619–626.
 33. Dick WT, Schnebel B. Severe spondylolisthesis. Reduction and internal fixation. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(232):70–79.
 34. Harris IE, Weinstein SL. Long-term follow-up of patients with grade-III and IV spondylolisthesis. Treatment with and without posterior fusion. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69(7):960–969.
 35. Johnson JR, Kirwan EO. The long-term results of fusion in situ for severe spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 1983;65(1):43–46. doi: 10.1302/0301-620X.65B1.6822600.
 36. Poussa M, Schlenszka D, Seitsalo S, Ylikoski M, Hurri H, Osterman K. Surgical treatment of severe isthmic spondylolisthesis in adolescents. Reduction or fusion in situ. *Spine.* 1993;18(7):894–901. doi: 10.1097/00007632-199306000-00014.
 37. Seitsalo S, Osterman K, Hyvärinen H, Tallroth K, Schlenszka D, Poussa M. Progression of spondylolisthesis in children and adolescents. A long-term follow-up of 272 patients. *Spine.* 1991;16(4):417–421. doi: 10.1097/00007632-199104000-00004.
 38. Lamartina C, Zavatsky JM, Petrucci M, Specchia N. Novel concepts in the evaluation and treatment of high-dysplastic spondylolisthesis. *Eur Spine J.* 2009;18(1):133–142. doi: 10.1007/s00586-009-0984-y.
 39. Bartolozzi P, Sandri A, Cassini M, Ricci M. One-stage posterior decompression-stabilization and trans-sacral interbody fusion after partial reduction for severe L5-S1 spondylolisthesis. *Spine.* 2003;28(11):1135–1141. doi: 10.1097/01.BRS.0000067274.38273.5C.
 40. Macnab I. Negative disc exploration. An analysis of the causes of nerve-root involvement in sixty-eight patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1971;53(5):891–903.



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_78

ВОЗРАСТНЫЕ ФЕНОТИПЫ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК МАРКЁРЫ ОТЯГОЩЁННОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

М. В. Санькова¹, В. Н. Николенко^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., 8/ 2, Москва, 119991, Россия

²ФГБОУ высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,
Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Россия

РЕЗЮМЕ. Одной из самых значимых проблем в медицинской реабилитологии является терапия посттравматических заболеваний опорно-двигательного аппарата и профилактика рецидивов травм. Повторяющиеся повреждения опорно-двигательного аппарата могут быть обусловлены исходной несостоятельностью соединительной ткани, которая существенно отягощает течение болевого синдрома в посттравматическом периоде и требует особого лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить возрастные маркёры отягощённого течения болевого синдрома у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: На базе Сеченовского университета и Медицинской академии остеопатического образования было проведено комплексное клинично-инструментальное обследование 117 лиц в возрасте от 22 до 47 лет с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм, ведущим клиническим проявлением которых был скелетно-мышечный болевой синдром. Для скрининга состояния соединительной ткани использовался специально разработанный опросник, включающий 66 характерных морфометрических признака дисморфогенеза соединительной ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Показано, что в возрасте 22–35 лет особого подхода к лечению болевого синдрома в посттравматическом периоде требуют лица астенического телосложения, имеющие избыточную подвижность суставов, тонкую кожу, мягкие ушные раковины и келоидные рубцы. С возрастом большее диагностическое значение приобретают такие признаки, как кифоз позвоночника, вальгусная деформация стоп, гиперпигментация кожи над позвоночником, атрофические стрии, варикозное расширение вен, диастаз мышц живота и рецидивирующие грыжи. К универсальным индикаторам, имеющим значение в любом возрасте, относятся миопия средней и высокой степени, сколиоз позвоночника, Х- и О-образные ноги, готическое нёбо и хруст в височно-нижнечелюстных суставах при движениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявление установленных возрастных и универсальных индикаторов соединительнотканной несостоятельности диктует необходимость своевременной коррекции восстановительного лечения и включения мероприятий, направленных на укрепление соединительной ткани, что будет способствовать профилактике рецидивов травм и хронизации болевого синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посттравматические заболевания опорно-двигательного аппарата, рецидивирующие травмы, соединительнотканная дисплазия, возрастные фенотипы, лечение отягощённого течения болевого синдрома

Для цитирования: Санькова М. В., Николенко В. Н. Возрастные фенотипы дисплазии соединительной ткани как маркёры отягощённого течения болевого синдрома в посттравматическом периоде *Российский нейрохирургический журнал* им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):78–83. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_78

AGE-RELATED PHENOTYPES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AS MARKERS OF THE AGGRAVATED PAIN SYNDROME IN THE POSTTRAUMATIC PERIOD

M. V. Sankova¹, V. N. Nikolenko^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT. One of the most significant problems in medical rehabilitation is therapy of posttraumatic musculoskeletal diseases and recurrent injury prevention. Recurrent musculoskeletal injuries can be caused by an underlying connective tissue failure, significantly aggravating the pain syndrome in the post-traumatic period and requiring special treatment.

AIM: to identify age-related markers of the aggravated pain syndrome in persons with post-traumatic musculoskeletal disease, resulting from recurrent injuries.

MATERIALS AND METHODS: A comprehensive clinico-instrumental examination of 117 subjects aged 22 to 47 with posttraumatic musculoskeletal disease, resulting from recurrent injuries, in which the leading clinical manifestation was pain syndrome, was carried out at Sechenov University and the Medical Academy of Osteopathic Education. A specially designed questionnaire including 66 characteristic morphometric signs of connective tissue dysmorphogenesis was used to screen connective tissue condition.

RESULTS. It was shown that at the age of 22–35, a special approach to the pain treatment in the post-traumatic period is required to persons with an asthenic physique, excessive joint mobility, thin skin, soft auricles and keloid scars. With age, such signs as spine kyphosis, feet valgus deformity, skin hyperpigmentation over the spine, atrophic striae, varicose veins, abdominal muscle diastasis and recurrent hernias acquire greater diagnostic value. Universal indicators that are relevant at any age include moderate or severe myopia, spine scoliosis, X- and O-shaped feet, gothic palate, and temporomandibular joint crunching on movement.

CONCLUSION. The identification of the established age-related and universal indicators of connective tissue failure dictates the need for timely correction of rehabilitation treatment and inclusion of the measures aimed at strengthening the connective tissue, which will help prevent injury recurrence and pain syndrome chronicity.

KEY WORDS: posttraumatic musculoskeletal disorders, recurrent injuries, connective tissue dysplasia, age-related phenotypes, treatment of aggravated pain syndrome

For citation: Sankova M. V., Nikolenko V. N. Age-related phenotypes of connective tissue dysplasia as markers of the aggravated pain syndrome in the posttraumatic period. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):78–83. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_78

Введение.

Проблема восстановительной терапии посттравматических заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) остаётся одной из самых значимых в медицинской реабилитологии [1–5]. Актуальность этого вопроса связана, прежде всего, со значительным ростом обращений по поводу сохраняющихся скелетно-мышечных болей, возникших после рецидивирующих травм ОДА [6–8]. Доказано, что такого рода повторно возникающие повреждения ОДА обусловлены, в первую очередь, исходной несостоятельностью соединительной ткани, которая существенно отягощает течение болевого синдрома в посттравматическом периоде и требует особого лечения [9, 10]. Многообразие диспластических признаков и их модификационная изменчивость в течение жизни значительно затрудняет своевременное диагностирование [11].

Цель.

Определить возрастные маркёры отягощённого течения болевого синдрома у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм, позволяющие своевременно корректировать восстановительную терапию, предотвратить хронизацию болевого синдрома и рецидивы травм.

Материал и методы.

На базе ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовского университета) было проведено комплексное клинко-инструментальное обследование 117 лиц в возрасте от 22 до 47 лет с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм, у которых ведущим клиническим проявлением которых был скелетно-мышечный болевой синдром. Средний возраст пациентов составлял в среднем $35,1 \pm 5,6$ лет, в связи с чем было сформировано две возрастные подгруппы для выявления возрастных особенностей

выявленных нарушений. Для скрининга состояния соединительной ткани использовался специально разработанный в Сеченовском университете опросник, включающий 66 характерных морфометрических признака дисморфогенеза соединительной ткани. Тип телосложения определялся согласно значениям роста-весовых показателей, долихостеномелия — по индексам соотношения размаха рук и роста, длины стопы/кисти и роста, верхнего и нижнего отделов тела. Арахнодактилия диагностировалась по тестам запястья и большого пальца, гипермобильность суставов — согласно критериям Бэйтона. Исследование было утверждено Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Для статистического анализа использовалась программа Microsoft Excel 2010 с вычислением χ -критерия. Уровень достоверности различий определялся при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Показано, астенический тип телосложения и общая худощавость, выявляемые по индексам Кетле, Варги и Пинье, были более характерны для молодых лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм. Достоверно чаще по тестам большого пальца и запястья у них отмечались черты арахнодактилии. У лиц более старшего возраста в большем проценте случаев отмечалось наличие непропорционально более длинных стоп, выявляющих у них признаки долихостеномелии (Рисунок 1).

У большинства пациентов с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм, независимо от возраста отмечался сколиоз с асимметричным расположением лопаток, плечевого пояса и костей таза. В более старшей подгруппе в большем проценте случаев встречалось также кифотическое искривление позвоночника (Рисунок 2).

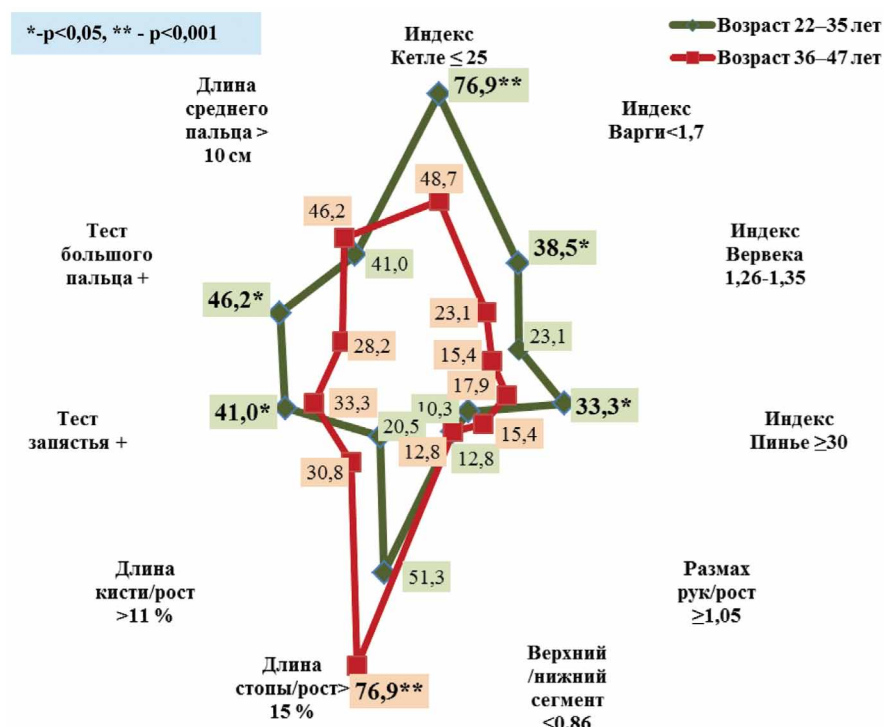


Рисунок 1. Антропометрические показатели дисплазии соединительной ткани у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм

Figure 1. Anthropometric indices of connective tissue dysplasia in individuals with posttraumatic musculoskeletal disorders resulting from recurrent injuries

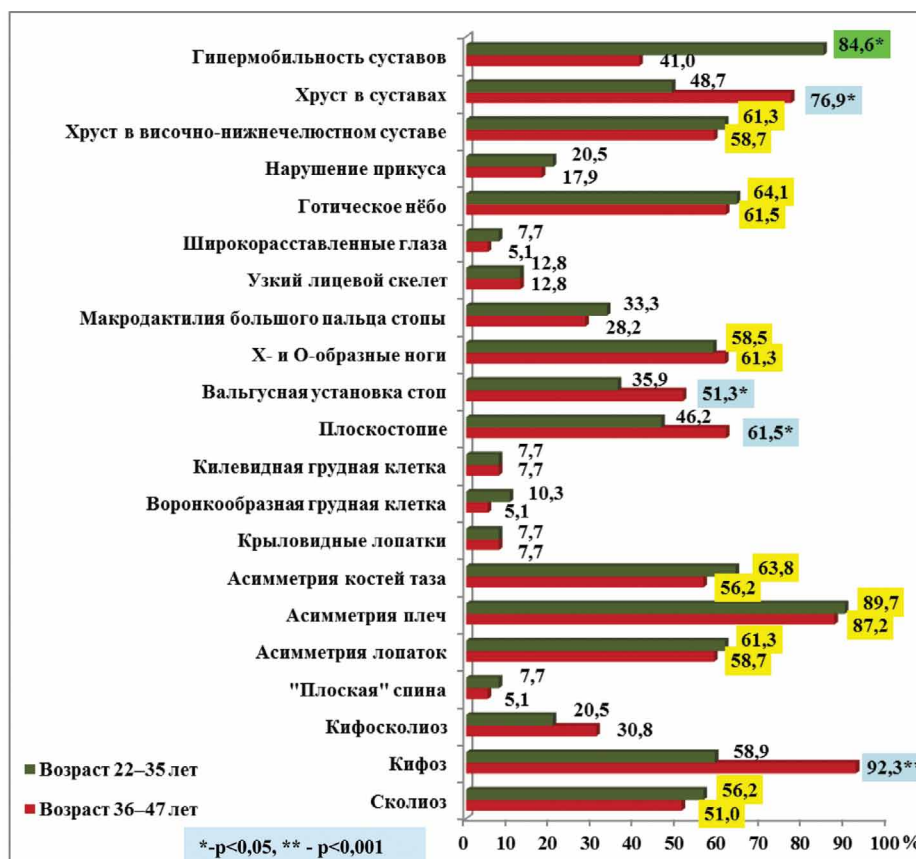


Рисунок 2. Костно-суставные признаки дисплазии соединительной ткани у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм

Figure 2. Osteoarticular signs of connective tissue dysplasia in individuals with posttraumatic musculoskeletal disorders resulting from recurrent injuries

У большей части обследуемых лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм, независимо от возраста наблюдались измененная кривизна ног, готическое нёбо и хруст в височно-нижнечелюстном суставе. Гипермобильность суставов была более характерна для первой возрастной группы (22–35 лет), тогда как во второй группе (36–47 лет) доминировали плоскостопие с вальгусной установкой стоп и хруст во всех суставах при движениях.

Среди эктодермальных признаков несостоятельности соединительной ткани в более молодом возрасте в большем проценте отмечалось наличие тонкой кожи, келоидных рубцов и избыточно мягких ушных раковин. В более старшем возрасте преобладали атрофические стрии, участки гиперпигментации кожи над позвоночником, диастаз абдоминальных мышц и рецидивирующие грыжи. У подавляющего большинства всех пациентов с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм, имела место повышенная ломкость ногтей (Рисунок 3).

Со стороны внутренних органов в первой возрастной группе существенно чаще встречались вегетососудистая дистония и дискинезия желчевыводящих протоков, во второй возрастной группе — гастроэзофагальный рефлюкс с явлениями хронического эзофагита, варикозно расширенные вены нижних конечностей и геморроидальные узлы. В обеих группах у большинства обследуемых имела место миопия средней и высокой степени (Рисунок 4).

В результате ранжирования наиболее часто встречаемых признаков в зависимости от их клинической значимости были определены возрастные индикаторы отягощённого течения болевого синдрома в посттравматическом периоде (Рисунок 5).

Так, в возрасте 22–35 лет особого подхода к лечению болевого синдрома в посттравматическом периоде требуют лица астенического телосложения, имеющие избыточную подвижность суставов, тонкую кожу, мягкие ушные раковины и келоидные рубцы. С возрастом большее диагностическое значение приобретают такие признаки, как кифоз позвоночника, вальгусная деформация стоп, гиперпигментация кожи над позвоночником, атрофические стрии, варикозное расширение вен, диастаз мышц живота и рецидивирующие грыжи. К универсальным индикаторам, имеющим значение в любом возрасте, относятся миопия средней и высокой степени, сколиоз позвоночника, Х- и О-образные ноги, готическое нёбо и хруст в височно-нижнечелюстных суставах при движениях.

Заключение.

Программа лечения болевого синдрома в посттравматическом периоде должна проектироваться с учётом скрининга состояния соединительной ткани. Выявление установленных возрастных и универсальных индикаторов соединительнотканной несостоятельности диктует необходимость своевременной коррекции восстановительного лечения и включения мероприятий, направленных на укрепление соединительной ткани, что будет способствовать профилактике рецидивам травм и хронизации болевого синдрома.

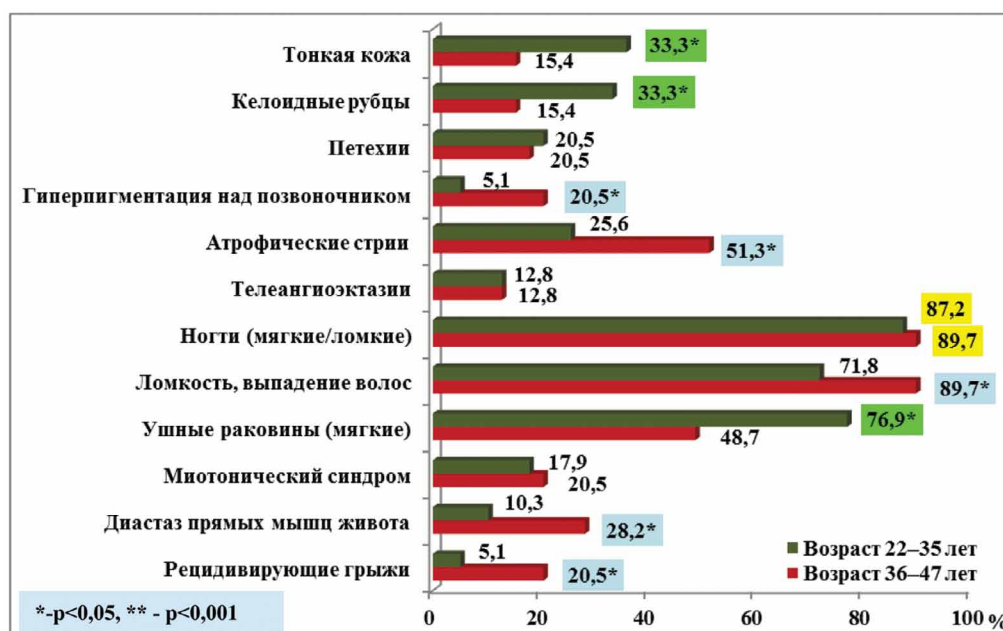


Рисунок 3. Эктодермальные и миопатические признаки дисплазии соединительной ткани у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм

Figure 3. Ectodermal and myopathic signs of connective tissue dysplasia in individuals with posttraumatic musculoskeletal disorders resulting from recurrent injuries

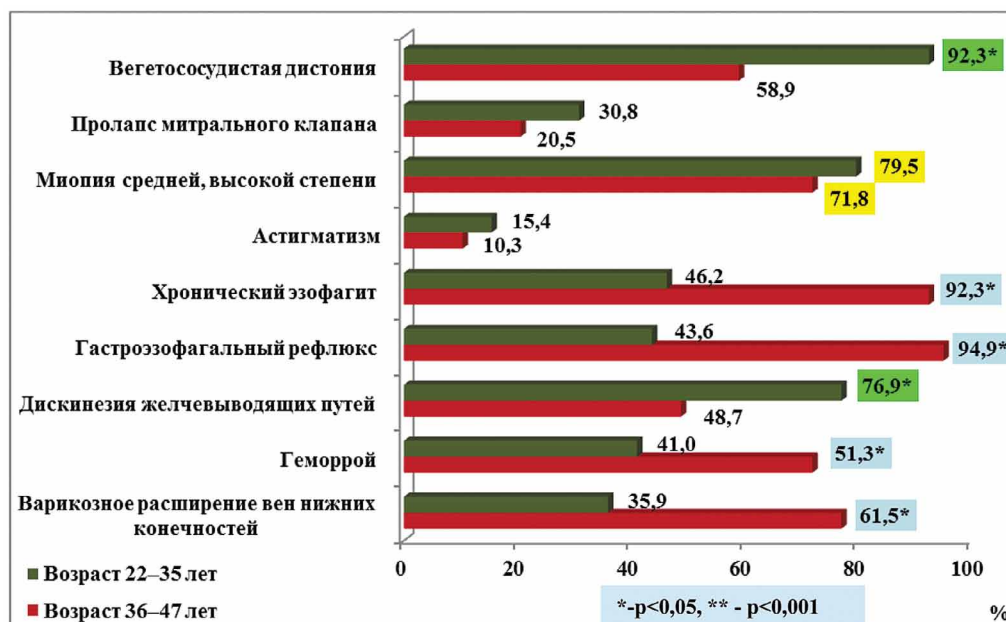


Рисунок 4. Эктодермальные и миопатические признаки дисплазии соединительной ткани у лиц с посттравматическими заболеваниями ОДА, возникшими на фоне рецидивирующих травм

Figure 4. Ectodermal and myopathic signs of connective tissue dysplasia in individuals with posttraumatic musculoskeletal disorders resulting from recurrent injuries



Рисунок 5. Возрастные и универсальные фенотипы дисплазии соединительной ткани как маркёры отягощённого течения болевого синдрома в посттравматическом периоде

Figure 5. Age-related and universal phenotypes of connective tissue dysplasia as markers of aggravated pain syndrome in the post-traumatic period

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Санькова Мария Вячеславовна/
Sankova Maria Vyacheslavovna
<https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>

Николенко Владимир Николаевич/
Nikolenko Vladimir Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Литература/References

1. Greising SM, Corona BT, Call JA. Musculoskeletal Regeneration, Rehabilitation, and Plasticity Following Traumatic Injury. *Int J Sports Med.* 2020; 41(8):495–504. [https://doi: 10.1055/a-1128-7128](https://doi.org/10.1055/a-1128-7128).
2. Смоленский А.В., Капустина Н.В., Хафизов Н.Н. Особенности профилактики перенапряжений и лечения нарушений опорно-двигательного аппарата. *Русский медицинский журнал.* 2018; 4(1): 15–19. [Smolensky A. V., Kapustina N. V., Khafizov N. N. Features of overvoltage prevention and treatment of musculoskeletal disorders. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2018; 4(1): 15–19. (In Russ.).]
3. Browne GJ, Barnett PLJ. Common sports-related musculoskeletal injuries presenting to the emergency department. *J Paediatr Child Health.* 2016; 52(2): 231–6. [https://doi: 10.1111/jpc.13101](https://doi.org/10.1111/jpc.13101).
4. Gottardi R, Stoddart MJ. Regenerative Rehabilitation of the Musculoskeletal System. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018; 26(15): e321-e323. [https://doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00220](https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-18-00220).
5. Новосёлова И.Н., Понина И.В., Валиуллина С.А. Осложнения и последствия позвоночноспинномозговой травмы у детей и взрослых. Обзор литературы. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.* 2020; 12 (1): 48–54. [Novoselova I. N., Ponina I. V., Valiullina S. A. Complications and consequences of spinal cord injury in children and adults. Literature review. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.* 2020; 12 (1): 48–54. (In Russ.).]
6. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *J Athl Train.* 2017; 52(6): 491–496. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.5.08>
7. Mock C, Cherian MN. The global burden of musculoskeletal injuries: challenges and solutions. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466(10): 2306–16. [https://doi: 10.1007/s11999-008-0416-z](https://doi.org/10.1007/s11999-008-0416-z).
8. Jarman MP, Weaver MJ, Haider AH, Salim A, Harris MB. The National Burden of Orthopedic Injury: Cross-Sectional Estimates for Trauma System Planning and Optimization. *J Surg Res.* 2020; 249: 197–204. [https://doi: 10.1016/j.jss.2019.12.023](https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.12.023).
9. Nikolenko VN, Oganessian MV, Vovkogon AD, Cao Y, Churganova AA, Zolotareva MA, Achkasov EE, Sankova MV, Rizaeva NA, Sinelnikov MY. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(1): 660. [https://doi: 10.1186/s12891-020-03698-0](https://doi.org/10.1186/s12891-020-03698-0).
10. Collins M, September AV, Posthumus M. Biological variation in musculoskeletal injuries: current knowledge, future research and practical implications. *Br J Sports Med.* 2015; 49(23): 1497–503. [https://doi: 10.1136/bjsports-2015-095180](https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095180).
11. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018; 13(1–2): 137–209. [Martynov A. I., Nechaeva G. I., Akatova E. V. Clinical recommendations of the Russian scientific medical society of therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2018; 13(1–2): 137–209. (In Russ.).]



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_84

МОДИФИКАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ У ЖИВОТНЫХ

И. А. Семёник¹, М. А. Корнеева¹, В. С. Терехов², А. О. Паращенко¹,
Е. В. Федорова¹, Т. Б. Мелик-Касумов¹, С. Н. Рябцева¹

¹Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Академическая ул., 28, Минск, Беларусь, 220072,

²Учреждение здравоохранения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Ф. Скорины ул., 24, Минск, Беларусь, 220114

РЕЗЮМЕ. Новые препараты для лечения эпилепсии появляются достаточно редко, одной из причин является отсутствие воспроизводимых экспериментальных моделей различных типов приступов при эпилепсии. Актуальной задачей является разработка экспериментальных моделей конкретных эпилептических приступов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: адаптировать экспериментальную модель электрической стимуляции парциальных и генерализованных эпилептических приступов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: экспериментальное исследование проведено на крысах линии Wistar (n=40). Первая группа (n=20) — животные, после имплантации внутримозгового электрода и электрической стимуляции парциальных эпилептических приступов; вторая группа (n=20) — животные с последующей стимуляцией генерализованных эпилептических приступов. Оценка развивающихся эпилептических приступов проводилась по пяти-бальной шкале Расина.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведена модификация и адаптация импульс-зависимой экспериментальной модели электрической стимуляции парциальных и генерализованных приступов: контролируя диапазон амплитуды импульса подаваемого тока (напряжение тока) в эксперименте, можно вызывать различные по характеру эпилептические приступы у подопытных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Модифицирована и отработана недорогая современная, хорошо воспроизводимая, импульс-зависимая модель формирования простых парциальных моторных приступов и генерализованных эпилептических приступов у крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, парциальные и генерализованные приступы, экспериментальная модель.

Для цитирования: Семёник И. А., Корнеева М. А., Терехов В. С., Паращенко А. О., Федорова Е. В., Т. Б. Мелик-Касумов, С. Н. Рябцева. Модификация экспериментальной модели индуцированных электрическим током эпилептических приступов у животных. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):84–88. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_84

MODIFICATION OF THE EXPERIMENTAL MODEL OF ELECTRICALLY INDUCED SEIZURES IN ANIMALS

I. A. Siamionik¹, M. A. Korneeva¹, V. S. Terekhov², A. O. Parashchenko¹,
E. V. Fiodarava¹, T. B. Melik-Kasumov¹, S. N. Rjabceva¹

¹State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”,
Minsk, Belarus, 28, Akademicheskaya st., Minsk, 220072, Belarus

²Health Institution “Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery”,
24, F. Skorina st., Minsk, 220114, Belarus

SUMMARY. New medicines for the treatment of epilepsy appear rather rarely, one of the reasons is the lack of reproducible experimental models of different types of seizures. The designs of experimental models for specific seizures are needed. **PURPOSE OF THE STUDY:** to modify the experimental model of electrical stimulation of partial and generalized seizures.

MATERIALS AND METHODS: Wistar rats (n=40) were included in this experimental study. The rodents of the first (n=20) group after intracranial electrode implantation and were electrically stimulated for partial seizures; rats of the second group (n=20) were electrically stimulated for generalized seizures. The development of seizures was assessed using the five-point Racine scale.

RESULTS. Modification and adaptation of the experimental model of electrical stimulation of partial and generalized impulse-dependent seizures were made: by controlling the range of impulse amplitude in the experiment, it is possible to induce seizures of various types in rodents.

CONCLUSION. An inexpensive modern, well-reproducible, impulse-dependent model of the formation of simple partial motor seizures and generalized seizures in rats has been modified and tested.

KEY WORDS: epilepsy, focal and generalized seizures, experimental model.

For citation: Siamionik I. A., Korneeva M. A., Terekhov V. S., Parashchenko A. O., Fiodarava E. V., Rjabceva S. N. Modification of the experimental model of electrical induced seizures in animals. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):84–88. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_84

Введение.

В настоящее время по результатам международных исследований отмечается возрастание количества заболевших эпилепсией на 90–100/100 000 человек в год [1, 2]. До 20 % пациентов страдают истинной фармакорезистентной эпилепсией. «Фармакорезистентная эпилепсия определяется как невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при применении двух хорошо переносимых, правильно выбранных и в адекватных дозах назначенных антиприступных медикаментов (в монотерапии или в комбинации)» [3–4]. Резистентными также считаются лица, у которых отмечается лекарственная непереносимость. Новые препараты для лечения эпилепсии появляются достаточно редко. Одной из причин является отсутствие воспроизводимых экспериментальных моделей различных типов эпилептических приступов у животных. Сам процесс тестирования является многоэтапным, трудозатратным, и дорогостоящим. Одни препараты, демонстрирующие хороший противоэпилептический эффект, оказываются чересчур токсичными, другие препараты, оказывавшие благоприятный эффект у лабораторных животных, оказываются непригодными для применения у человека в связи с разной биологической доступностью или побочными эффектами. Кроме того, противоэпилептические препараты часто избирательно лучше работают на определенном типе приступов. К примеру, карбамазепин лучше купирует простые парциальные моторные приступы, вальпроаты — абсансы, клоназепам — вегето-висцеральные приступы [5–6].

По вышеперечисленным причинам актуальна разработка моделей конкретных типов эпилептических приступов. Цель данного исследования — адаптировать экспериментальную модель электрической стимуляции парциальных и генерализованных эпилептических приступов.

Материалы и методы.

Экспериментальное исследование проведено на белых крысах линии Wistar массой 280–320 г. с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии принципами биоэтики и положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных исследований (Страсбург, 1986) [7]. Животные содержались в условиях вивария ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» при температуре $22,0^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$, с 12-ти часовым режимом день / ночь. Манипуляции проводились в утренние часы.

В исследование были включены 40 животных, которые были разделены на две группы: первая вклю-

чала грызунов, которым выполнена имплантация внутримозгового электрода и электрическая стимуляция парциальных эпилептических приступов ($n=20$); вторая группа — животные после имплантации внутримозгового электрода с последующей стимуляцией генерализованных эпилептических приступов ($n=20$). Оценка характера развивающихся эпилептических приступов во время стимуляции проводилась по пятибалльной шкале Расина (1972) [8]. Сопоставление типов приступов — парциальных и генерализованных — проводилось на основании соответствия приступов у человека по Гасто со шкалой Расина (таблица 1) [9].

Таблица 1. Сравнение классификаций типов приступов у крысы и человека [8–9].

Table 1. Comparison of classifications of rat and human seizures [8–9].

Баллы по шкале Расина (1972)	Соответствующий тип приступа по Гасто (1970)
1 балл — лицевые клонусы	парциальные
2 балла — клонические судороги шеи	парциальные
3 балла — клонические судороги передних конечностей без стойки на задних лапах	парциальные или вторично генерализованные
4 балла — стойка на задних лапах, клонические судороги передних конечностей со стойкой на задних лапах	вторично генерализованные
5 баллов — клонические судороги передних конечностей со стойкой на задних лапах и потерей пострурального контроля	вторично генерализованные

Экспериментальная часть. Медикаментозная седация перед имплантацией электродов проводилась смесью из двух препаратов: кетамина (в дозе 75 мл/кг) и диазепама (в дозе 5 мг/кг). После наступления наркозного сна (животные не двигались, болевая реакция отсутствовала) выполнялась обработка операционного поля: над местом предполагаемого разреза на голове животного от уровня глазниц до шеи состригали шерсть, кожу обрабатывали 5 % спиртовым р-ром йода, подкожно вводили 1 мл 1 % раствора лидокаина. Разрез выполнялся строго по средней линии головы крысы, начиная от линии соединяющих центр глаз и заканчивая на 3 см каудальнее. Проводилось скелетирование кости, с помощью специальных фиксаторов края раны разводились в стороны.



Рисунок 1. Этапы установки электродов: А — определение точки фрезевого отверстия с помощью стереотаксического аппарата, Б — фрезевое отверстие в кости черепа животного, В — расположение внутримозгового и подкожного электродов.

Figure 1. Electrode installation stages: А — point determination using a stereotaxic apparatus, В — burr hole in the animal's skull bone, В — location of the intracerebral and subcutaneous electrodes.

Для определения точки трепанации кости черепа использовали стереотаксический аппарат. Координаты точки трепанации на черепе устанавливались на 2 мм роstralнее и правее от брегмы (точки пересечения сагитального и венечного шва на черепе подопытного животного), которая помечалась с помощью маркера. Далее с помощью фрезы диаметром 2 мм в данной точке делали фрезевое отверстие (рисунок 1А-Б).

В экспериментальной модели использовали два игольчатых электрода. Красный электрод (диаметром 0,6 мм и длиной 5 мм) сгибали под углом в 90° таким образом, что внутримозговая часть была длиннее не более 3 мм и помещали во фрезевое отверстие, протыкая твердую мозговую оболочку и внедряя в ткань коры моторной зоны правого полушария головного мозга животного на глубину 2–3 мм. Фиксация внутримозгового электрода выполнялась с помощью быстротвердеющего цианоакрилата. Черный электрод (диаметром 0,6 мм и длиной 5 мм) сгибали в виде петли и фиксировали к мягким тканям апоневроза и/или надкостницы левой половины черепа крысы (рисунок 1В). Через контраптертуру в шейной области крысы на спине выводились концы игольчатых электродов. Ушивания ран выполнено рассасывающимся полидиоксановым шовным материалом «Сургикрол» 3/0. Швы обрабатывали спиртовым раствором йода. Для предотвращения инфицирования подопытным животным подкожно вводили растворенный в воде для инъекций цефтриаксон в дозе 200 мг/кг. Свободные наружные концы электродов зачищали от защитного материала, оголяя металлические стержни. В послеоперационном периоде и на протяжении всего эксперимента каждое животное находилось в индивидуальной клетке. Через неделю после имплантации начиналась электростимуляция с помощью тест-стимулятора «Медтроник-3625» (The Medtronic Model 3625 Test Stimulator). На период электрической стимуляции к оголенным свободным концам электродов прикрепляли зажимы тест-стимулятора. Экспериментальным путем выбраны следующие

параметры для стимуляции электрическим током: частота импульсов — 80 Гц, ширина пульса — 800 в мкс, амплитуда пульса (напряжение) — от 0 до 10 В. Подопытные крысы стимулировались один раз в сутки в течении двух недель.

Результаты.

В процессе электрической стимуляции были установлены границы амплитуды пульса тока, позволяющие получить парциальные или генерализованные приступы (согласно таблице 1) у подопытных животных. При амплитуде пульса тока до 4,5 В у крыс наблюдались парциальные судороги (стадии 1 и 2 по шкале Расина), в диапазоне от 4,5 до 5,5 В — парциальные или со вторичной генерализацией (стадия 3 по шкале Расина) и выше 5,5 В — генерализованные судороги (стадии 4 и 5 по шкале Расина).

Средняя длительность электрически-индуцированного парциального приступа у грызунов первой группы исследования составила $2,007 \pm 0,36$ с (таблица 2). Во время приступа на первой стадии по шкале Расина наблюдалась следующая двигательная активность: прищуривание глаз, чаще всего животные прищуривали оба глаза или только правый, открывание рта, миоклонические подергивания лицевой мускулатуры и вибрисс. Следующая стадия характеризовалась поджиманием головы под себя и прижатием к туловищу, поворотами головы влево и вверх, вправо и вверх, либо же вправо и вниз, влево и вниз, запрокидыванием головы назад. На третьей стадии животные продолжали запрокидывание головы в стороны и к ним присоединялась одна из передних конечностей, с миоклоническими судорогами, которая двигалась в том же направлении, что и голова. Было установлено, что при движении головы влево, клонус начинался в правой передней лапе, при движении головы вправо — в левой. Если же животное поджимало голову под себя, то миоклонические судороги наблюдались сразу в двух передних лапах. Далее следовал клонус передних конечностей с подъемом на задние (рисунок 2).

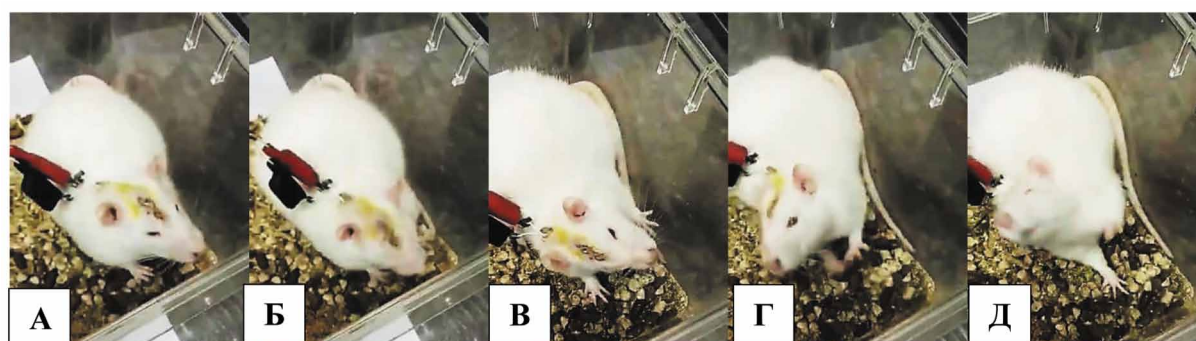


Рисунок 2. Парциальные приступы при диапазоне амплитуды пульса тока (до 4,5 В):

А — зажмуривание глаз, Б — полное закрытие глаз и прижимание головы к туловищу, В — поворот головы вправо и с наклоном, Г — поворот головы и начало клонуса левой передней лапы, Д — запрокидывание головы и клонус левой передней лапы.

Figure 2. Partial seizures with a current pulse amplitude range (up to 4.5 V):

А — eyes squinting, Б — complete closure of the eyes and pressing the head to the body, В — turning the head to the right and with an incline, Г — turning the head and the clonus onset of the left front paw, Д — tilting of the head and clonus of the left front paw.

Таблица 2. Длительность стадий двигательной активности у грызунов (среднее значение ± стандартная ошибка).

Table 2. Duration of motor activity stages in rodents (mean value ± standard error).

Группа	Стадии по Расина, с				
	1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия	5 стадия
первая	0,07 ± 0,01	0,12 ± 0,02	1,79 ± 0,42	-	-
вторая	0,05 ± 0,03	0,15 ± 0,04	0,3 ± 0,14	1,54 ± 0,49	4,2 ± 1,43

У 44% животных отмечалось скрещивание и разведение передних лап. Другая часть грызунов по время приступа прижимала передние конечности (обе или по очередности) к телу и отводила вперед и/или в сторону. У 12% крыс отмечен «груминг»-подобные судороги (движения передними лапами по типу «умывания»). При этом голова запрокидывалась сильнее назад, либо животные начинали двигать головой из стороны в сторону.

Во второй группе эксперимента генерализованные электрически-индуцированные эпилептические приступы характеризовались развитием всех пяти стадий поведенческих реакций грызунов. Четвертая стадия характеризовалась подъемом тела крыс на задние лапы, пятая стадия — падение на бок с развитием генерализованных клонических или тонических судорог. У 75% крыс сразу по прекращению стимуляции развивался тремор передних лап продолжительностью $6,64 \pm 2,11$ с. У остальных животных отмечалась практически полная неподвижность (по типу ступора) длительностью $6,4 \pm 1,89$ с, что, вероятно, объясняется постиктальной слабостью.

Длительности различных стадий поведенческой реакции экспериментальных животных в группах исследования отражена в таблице 2.

Следовательно, контролируя напряжение подаваемого тока мы смогли вызывать различные по характеру эпилептические припадки у подопытных животных.

Заключение. Экспериментальные модели эпилепсии для изучения патогенеза заболевания и при доклинических исследований противоэпилептических лекарственных препаратов требуют дальнейшего развития. Выделен широкий спектр физических и химических факторов, позволяющих вызвать развитие эпилептических приступов у подопытных грызунов. Наиболее распространены и применимы фармакологическая (использование агонистов или блокаторов различных типов клеточных рецепторов — пентилентетразол, каиновая кислота, пикротоксин, пилокарпин и др. рецепторов нейронов) и химическая (использование токсических химических соединений, например, хлорида железа (III) или органофосфатов) экспериментальные модели эпилептических приступов у грызунов. В данных моделях происходит индукция спонтанных генерализованных эпилептических приступов с развитием эпилептического статуса у крыс после инъекции вещества. Однако при фармакологической и химической модели эпилептические приступы у грызунов возникают не постоянно, не «по команде» и у разных тестируемых животных в группе частота возникновения приступов может сильно варьировать. Фармакологическая и химическая экспериментальные модели эпилептических приступов позволяют изучать патогенез эпилепсии и оценивать эффективность разрабатываемых противоэпилептических препаратов только при генерализованных эпилептических приступах. При использовании данных моделей в докли-

нических испытаниях новых препаратов проблемой становится оценка в интерпретации получаемых результатов с определенной дозой вещества (оценкой дозозависимого эффекта). Также для начала работы препарата необходимо время от момента его поступления в организм лабораторного животного до начала работы по предотвращению возникновения приступов. Поскольку как уже отмечалось ранее приступы возникают не «по команде» и с разной частотой у разных подопытных животных в группе, то интерпретация получаемых результатов по времени начала и окончания действия противосудорожного вещества является затруднительной.

Менее широко используется экспериментальная модель индукции эпилептических приступов электрическим током, так как требует имплантации электродов в вещество головного мозга подопытных животных и регулярной стимуляции для развития эпилептических приступов. Однако данная модель является оптимальной для стимуляции различных эпилептических приступов в заданном промежутке времени и у всех подопытных животных групп исследования.

Нами была модифицирована и отработана недорогая современная, хорошо воспроизводимая, пульсозависимая модель формирования простых парциальных моторных приступов и генерализованных эпилептических приступов у крыс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Фундаментальные и прикладные науки — медицине», задание 1.31 «Изучение структурных изменений ткани головного мозга при прогрессировании эпилепсии от фокальных к вторичным генерализованным эпилептическим приступам» (2019–2020 гг.). **Financing.** The work was carried out within the framework of the State Research Program of the Republic of Belarus “Fundamental and applied sciences — for medicine”, project 1.31 “Study of structural changes in brain tissue during the progression of epilepsy from focal to secondary generalized epileptic seizures” (2019–2020).

ORCID авторов / ORCID of authors

Семёник Ирина Александровна/
Siamionik Iryna Alexandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-7520-1945>

Корнеева Марина Александровна/
Korneeva Marina Alexandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-7882-6107>

Терехов Владимир Сергеевич/Terekhov Vladimir Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0003-0268-9318>

Паращенко Анастасия Олеговна/
Parashchenko Anastasia Olegovna
<https://orcid.org/0000-0002-2611-9726>

Фёдорова Екатерина Викторовна/
Fiodarava Ekaterina Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0003-3592-6252>

Мелик-Касумов Тигран Бегларович / Melik-Kasumov Tigran
<https://orcid.org/0000-0002-7927-6266>

Рябцева Светлана Николаевна/
Rjabceva Svetlana Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

Литература/References

- Schachter SC. Vagal nerve stimulation in the treatment of Epilepsy. Singapore: Blackwell Publishing Ltd. 2009;1017–1023.
- Dharmarajan K, Rich M. W. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the older adults. Heart Failure Clinics. 2007;3(4):381–387. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.02.001>
- Трифонов И.С., Магомедсултанов А. И., Синкин М.В. Прогноз исходов хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2021;13(3):85–92. [Trifonov IS, Magomed Sultanov AI, Sinkin MV. Prediction of outcomes of surgical treatment of drug-resistant forms of epilepsy (literature review). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2021;13(3):85–92. (In Russ.).]
- Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция. Русский медицинский журнал. 2021;6:33–39. [Kotov AS, Firsov KV, Sandu EA. Pharmacoresistant epilepsy. Clinical lecture. Rossiiskii medicinskii zhurnal. 2021;6:33–39. (In Russ.).]
- Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. Epilepsia Open. 2018;3(2):114–119. <https://doi.org/10.1002/epi4.12268>
- Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. Seizure. 2010;19(10):650–655. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.027>
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Explanatory Report. Strasbourg. 1986;123. Accessed March 18, 1986.
- Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1972;32:281–294. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90177-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90177-0)
- Pitkanen A, Schwartzkroin P, Moshe S. Models of Seizures and Epilepsy. Elsevier Inc. 2005. <https://www.elsevier.com/books/models-of-seizures-and-epilepsy/pitkanen/978-0-12-088554-1>



МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ГЛИОМЫ. КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В. Е. Трофимов¹, А. Ю. Улитин^{1,2}, М. В. Мацко^{3,4,5}, Д. Е. Мацко,
С. А. Мельченко⁶, Н. Е. Воинов¹, О. М. Воробьева¹, Г. А. Улитин⁷

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» — филиал РНХИ им. проф. А. Л. Поленова,
Санкт-Петербург, 191014

² СЗГМУ им. И. И. Мечникова, кафедра нейрохирургии, Санкт-Петербург, 195067

³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных
видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, 197758

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, 199034

⁵ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, 195271

⁶ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, 117513

⁷ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 191015

РЕЗЮМЕ. В настоящее время нет единого представления относительно тактики ведения пациентов с множественными злокачественными церебральными глиомами. Несмотря на то, что данная патология составляет от 2 % до 5 % от всех первичных глиальных опухолей, в отечественной литературе не представлено клинических рекомендаций касательно комплексного лечения данной группы пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для исследования отобраны клинические случаи у 70 пациентов с множественными церебральными злокачественными глиомами на базе РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Проводилась оценка радикальности хирургического лечения, эффективности адъювантной терапии, а также качества жизни после завершения комплексного лечения по шкале Бартела. Гистологическое исследование проводилось во всех случаях для каждого опухолевого узла в отдельности. Окончательный морфологический диагноз ставился после иммуногистохимического исследования (ИГХ) с использованием антител: IDH1(R 132H) (H09, Dianova)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Было выявлено, что наиболее радикальное и быстрое удаление опухолевых очагов, учитывая общемозговую симптоматику как ведущую в тяжести состояния пациентов, способствует наиболее благоприятному исходу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественные церебральные злокачественные глиомы, результаты комплексного лечения, оценка качества жизни

Для цитирования: Трофимов В. Е., Улитин А. Ю., Мацко М. В., Мацко Д. Е., Мельченко С. А., Воинов Н. Е., Воробьева О. М., Улитин Г. А. Множественные злокачественные церебральные глиомы. Клинико-патоморфологические особенности и результаты комплексного лечения. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):89–97. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_89

MULTIPLE MALIGNANT CEREBRAL GLIOMAS. CLINICAL-PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES AND RESULTS OF COMPLEX TREATMENT

V. E. Trofimov¹, A. Yu. Ulitin^{1,2}, M. V. Matsko^{3,4,5}, D. E. Matsko,
S. A. Melchenko⁶, N. E. Voinov¹, O. M. Vorobeva¹, G. A. Ulitin⁷

¹ Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 191014

² North-West State Medical University, Department of Neurosurgery, Saint-Petersburg, 195067

³ Clinical Research and Practical Center for Specialized Oncological Care, Saint-Petersburg, 197758

⁴ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, 199034

⁵ Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint-Petersburg, 195271

⁶ Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, 117513

⁷ S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, 191015

SUMMARY. Currently, there is no common understanding of the management tactics of multiple malignant cerebral glioma patients. Despite the fact that this pathology accounts for 2 % to 5 % of all glial brain tumors, the domestic literature does not provide clinical recommendations for the complex treatment of this group of patients.

MATERIALS AND METHODS. Clinical cases were selected for the study in 70 patients with multiple cerebral malignant gliomas on the basis of RNSI named after prof. A.L. Polenov. An assessment was made of the radicality of surgical treatment, the effectiveness of adjuvant therapy, and the quality of life after completion of a comprehensive Bartel treatment. The histological examination was performed in all cases for each tumour node separately. The final morphological diagnosis was made after an immunohistochemical study using antibodies: IDH1(R132H) (H09, Dianova).

CONCLUSION. It was found that the most radical and rapid removal of tumor lesions, given the general brain symptom as leading in the severity of patients, contributes to the most favorable outcome.

KEYWORDS: multiple cerebral malignant gliomas, results of complex treatment, quality of life assessment.

For citation: Trofimov V.E., Ulitin A. Yu., Matsko M.V., [Matsko D.E.], Melchenko S.A., Voinov N.E., Vorobeva O.M., Ulitin G.A. Multiple malignant cerebral gliomas. clinical-pathomorphological features and results of complex treatment. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2022;14(4):89–97. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_89

Введение

Глиальные опухоли составляют до 13–26 % от всех первичных опухолей головного мозга [1, 2]. При этом множественные злокачественные церебральные глиомы (МЗЦГ) являются редким опухолевым заболеванием ЦНС и составляют от 2 % до 5 % от числа всех глиальных опухолей головного мозга [3, 4, 5, 6]. В настоящее время проблема данной патологии довольно слабо освещена как в мировой, так и в отечественной литературе. Большинство исследований, посвященных диагностике и лечению церебральных глиом, касаются одиночных поражений мозга [7, 8]. Вопросы, касающиеся клинических, морфологических, диагностических и терапевтических аспектов множественных глиом изучены недостаточно.

При МЗЦГ клиническая картина резко отличается от таковой при единичных глиальных опухолях и характеризуется, преимущественно, внезапной манифестацией заболевания, более злокачественным течением, а также преобладанием общемозговой симптоматики над очаговыми проявлениями [9].

Классификация МЗЦГ осуществляется по трем основным признакам:

- 1) По механизму возникновения: мультицентрические и мультифокальные
- 2) По времени возникновения: синхронные и метастатические (первично-множественные и последовательно множественные)
- 3) По локализации относительно намета мозжечка: супратенториальные, субтенториальные, супра-субтенториальные [3, 8, 10]

Результаты лечения МЗЦГ остаются неудовлетворительными. Средняя продолжительность жизни больных при проведении комплексного лечения составляет 8,0–10,0 мес., а при его отсутствии — 2,4 мес. (по данным разных авторов, этот показатель варьирует от 0,5 до 26,0 мес, что свидетельствует о его высокой вариабельности) [9, 11, 12].

В отношении лечения МЗЦГ единого мнения среди клиницистов не существует. Тактика лечения зависит от локализации очагов, объема поражения, неврологического дефицита и соматического статуса больного. Возможно проведение как агрессивной циторедукции или стереотаксической биопсии с последующей химиотерапией и/или лучевым лечением, либо отказ от комплексного лечения в пользу сим-

птоматической терапии [9, 13, 14, 26, 27]. При этом наибольшая эффективность лечения МЗЦГ была достигнута в группе пациентов, которым был проведен полный объем комплексной терапии с максимальной резекцией опухолевых узлов. Впрочем, оценка влияния степени радикальности удаления МЗЦГ на продолжительность жизни пациентов требует проведения дополнительных исследований [8].

Все вышеуказанное в совокупности с малым количеством работ отечественных авторов, посвященных данной проблеме, обуславливают актуальность настоящей работы.

Цель

Оценить результаты комплексного лечения пациентов с множественными злокачественными церебральными глиомами и разработать оптимальный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для данной группы пациентов.

Материалы и методы

Проанализированы результаты комбинированного лечения 70 пациентов с МЗЦГ, которые были оперированы в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в 2011–2021 гг., что составило 4,1 % от общего количества пациентов с глиальными опухолями (1670 пациентов), госпитализированных в этот же период. Собственные наблюдения составили 9 случаев, а 61 случай представлен архивными и катamnестическими данными. Диагноз устанавливался на основании результатов клинического, нейровизуализационного и патоморфологического методов исследования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением до и после операции была проведена всем пациентам. При одномоментном удалении нескольких опухолей у одного пациента радикальность хирургического удаления оценивалась отдельно для каждого опухолевого узла на основании послеоперационной МРТ с контрастным усилением, которая выполнялась в течение 48 часов после операции. Для определения степени радикальности операции мы пользовались следующей терминологией: тотальное удаление (резекция 100 % опухолевого узла), субтотальное удаление (от 90 % до 99 %), частичное удаление (от 50 до 89 %) и биопсия (менее 50 %). Материалом для морфологического (в том числе иммуногистохимического) исследования являлась опухолевая ткань, полученная во время выполнения

хирургического вмешательства. Гистологическое исследование проводилось во всех случаях для каждого опухолевого узла в отдельности. Окончательный морфологический диагноз ставился после иммуногистохимического исследования (ИГХ) с использованием антител: IDH1(R 132H) (H09, Dianova) с исключением вероятности метастатического поражения головного мозга.

Лучевая терапия осуществлялась в режиме обычного фракционирования, суммарная очаговая доза (СОД) колебалась от 24,0 до 60,0 Гр в зависимости от объема оставшейся части оперированных опухолей, числа и объема неоперированных опухолей, их локализации и возраста пациента. В послеоперационном периоде пациентам проводилась монотерапия темозоломидом и полихимиотерапия (ломустин, винкристин). Показатель качества жизни пациента определялся по шкале Карновского и по шкале Бартела на момент поступления, при выписке из РНХИ и через 3 мес после выписки. Для оценки эффективности противоопухолевой химиотерапии в нашей работе мы использовали критерии RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology) [28].

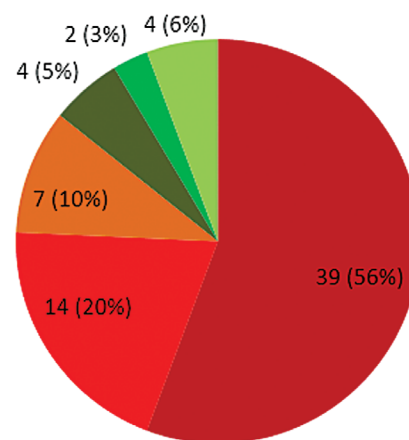
Результаты

Среди 70 пациентов мужчин было 43 (61,4 %), женщин — 27 (38,6 %). Возраст больных варьировал от 21 до 77 лет (средний возраст составил 54 года). Наиболее часто, в 49 (29,3 %) случаях глиальные опухоли располагались в лобных долях без какой-либо статистически достоверной межполушарной асимметрии. Опухоли располагались супратентореально у 63 (90 %) пациентов и у 7 (10 %) — супра-субтенториально. У 51 (73 %) пациента было выявлено 2 опухолевых узла, у 14 (20 %) — 3, у 3 (4,2 %) — 4, у 1 (1,4 %) — 5 и еще у одного (1,4 %) — 6 опухолевых узлов (табл. 1).

В 53 (75,7 %) случаях МЗЦГ были представлены глиобластомами. Гистологический диагноз был верифицирован для всех оперированных опухолевых узлов с исключением вероятности метастатического поражения (рис. 1).

В зависимости от гистологической структуры новообразований и времени появления множественных опухолей пациенты разделены на 2 группы. В первую группу вошли 56 (80 %) пациентов с первично-множественными злокачественными глиальными опухолями, во вторую — 14 (20 %) пациентов с последовательно-множественными злокачественными глиальными опухолями.

В первой группе наиболее часто выявлялись множественные глиобластомы — у 45 (80,3 %) пациентов, диагностированные преимущественно в возрасте 40–70 лет (80,5 %). Средний возраст составил 57 лет, 24 (53,3 %) пациента были старше 60 лет. Длительность анамнеза составила, в среднем, 2 мес. Основной причиной обращения за медицинской помощью в 78,4 % был различной степени выраженности синдром внутрисерпной гипертензии.



- Глиобластома, NOS, WHO grade 4, ГБ
- Глиобластома, IDH-wildtype, WHO grade 4, ГБ
- Глиосаркома, NOS, WHO grade 4, ГС
- Астроцитомы, NOS, WHO grade 3
- Олигодендроглиомы, IDH-mutant, WHO grade 3, ОДГ
- Олигодендроглиомы, NOS WHO grade 3, ОДГ

Рис. 1. Частота распределения больных с множественными глиомами высокой степени злокачественности (диаграмма)
Fig. 1. Frequency of distribution of patients with high-quality multiple gliomas (graph)

Во второй группе чаще всего определялись глиобластомы — в 8 (57,1 %) случаях, и глиосаркомы — в 3 (21,4 %) случаях. Средний возраст пациентов составил 48,5 лет. Длительность анамнеза составила, в среднем, 1,5 мес. Общемозговая симптоматика (70 %) преобладала над очаговыми симптомами.

При выполнении хирургического лечения стремились к максимально возможной радикальности (табл. 1). При наличии противопоказаний к открытому удалению опухоли выполнялась стереотаксическая биопсия наиболее анатомически доступного опухолевого узла.

Операция в объеме удаления всех опухолевых очагов выполнена 14 (20 %) пациентам, из них у 11 (15,9 %) произведено тотальное и субтотальное удаление (все пациенты имели два опухолевых узла). У 43 (61,4 %) пациентов резецирована лишь часть имеющихся опухолей (от 1 до 3), как правило, расположенных в зоне анатомической доступности и физиологической дозволенности и вызывающих «масс-эффект». Пациенту с 4 опухолевыми очагами удалены 3 из них (оставлен узел, располагающийся в области зрительного бугра). Открытая биопсия опухоли выполнена 2 (2,8 %), стереотаксическая биопсия — 10 (14,3 %) пациентам. Объем операции был подтвержден результатами интраоперационной ультрасонографии и послеоперационной МРТ с контрастным усилением в первые 48 часов после операции.

Таблица 1. Радикальность удаления опухолевых узлов у пациентов с множественными глиомами головного мозга
Table 1. Radical removal of tumor nodes in patients with multiple brain gliomas

Количество опухолевых узлов (количество пациентов, %)	Оперированы все опухолевые узлы, удалены totally и субtotalно	Оперированы все опухолевые узлы, удалены частично	Оперированы не все опухолевые узлы, удалены totalно и субtotalно	Оперированы не все опухолевые узлы, удалены частично	Открытая/ стереотаксическая биопсия
2 (51; 73 %)	11 (15,9 %)	2 (2,8 %)	21 (30 %)	9 (12,9 %)	8 (11,5 %)
3 (14; 20 %)	-	1 (1,4 %)	9 (12,9 %)	1 (1,4 %)	3 (4,2 %)
4 (3; 4,2 %)	-	-	1 (1,4 %)	2 (2,8 %)	-
5 (1; 1,4 %)	-	-	-	-	1 (1,4 %)
6 (1; 1,4 %)	-	-	-	1 (1,4 %)	-

Наибольшая радикальность хирургического лечения достигнута при локализации опухолевых узлов в лобных долях — totalное и субtotalное удаление выполнено в 27 (55,1 %) случаях. При удалении опухолей, расположенных в затылочных долях, totalного удаления удалось достичь в 6 (50 %) случаях, а в остальных 6 (50 %) случаях опухоли не удалялись. Глиомы мозолистого тела не удалялись в 16 (94,1 %) случаях, в одном (5,9 %) случае выполнена биопсия. При опухолях мозолистого тела с распространением

в одну, либо обе лобные доли в 1 (33,3 %) случае выполнено субtotalное, в 2-х (66,7 %) случаях частичное удаление опухолей. При локализации опухолей в таламусе, в 1 случае (11,1 %) выполнено частичное удаление, в остальных 8 (88,9 %) случаях опухоли не удалялись. При расположении опухолей в задней черепной ямке (4 случая — в полушарии и черве мозжечка, 2 — в стволе мозга) удаление опухолей не проводилось, в данных случаях удалялись опухоли, расположенные над наметом мозжечка (рис. 2).

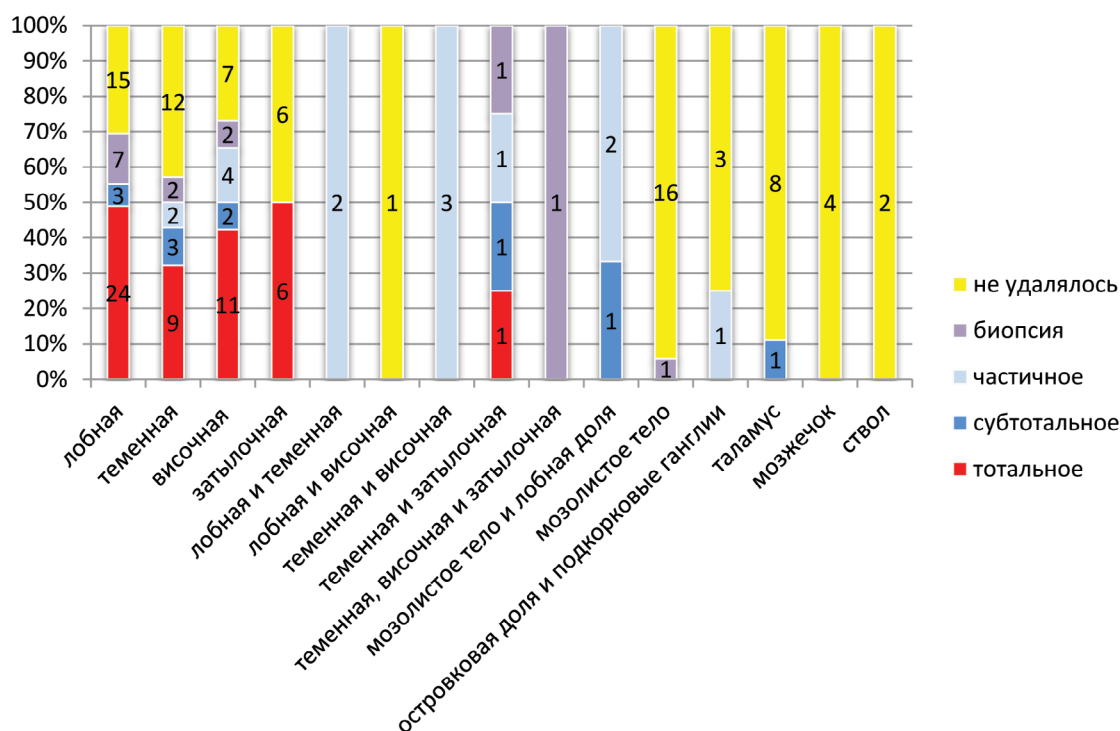


Рис. 2. Радикальность удаления опухолевых очагов в зависимости от их локализации (диаграмма)

Fig 2. Radicality of tumor foci removal depending on their localization (diagram)

В 53 % случаях выполнялась односторонняя краниотомия с удалением одного опухолевого узла. Остальные опухолевые узлы не удаляли по ряду причин: глубокая и/или функционально значимая локализация (мозолистое тело, подкорковые ганглии, ствол мозга, перивентрикулярное расположение, моторная зона, речевая зона), контралатеральное расположение или малые размеры опухоли. В 3 (4 %) случаях с целью удаления нескольких опухолей, расположенных в одном полушарии головного мозга, были выполнены 2 краниотомии с одной стороны. При расположении опухолей в обеих лобных долях в 3 (4 %) случаях выполнена бифронтальная краниотомия. В 4 (5,7 %) случаях в один этап было выполнено две контралатеральных краниотомии и удаление опухолей из противоположных полушарий.

У 57 (87,4 %) пациентов после операции отмечалось улучшение, либо отсутствие ухудшения состояния. При анализе материала не выявлено статистически значимой зависимости послеоперационного состояния пациентов от их возраста, количества и локализации опухолевых узлов.

Оценка активности повседневной жизнедеятельности по шкале Бартела при выписке из РНХИ и через 3 мес после выписки выполнена в 50 (71,4 %) случаях.

При выписке из стационара к группе легкой зависимости повседневной жизнедеятельности по шкале Бартела были отнесены 3 (6 %) пациента, все они поступили в компенсированном состоянии (по шкале

Карновского 80 % и выше, всем выполнено радикальное хирургическое лечение (удаление всех опухолевых узлов, близкое к тотальному). В группу умеренной зависимости вошли 20 (40 %) пациентов, у 12 (24 %) из которых выполнено удаление всех опухолевых узлов, из них 9 (18 %) пациентам выполнено тотальное и субтотальное удаление. В группе выраженной зависимости состояло 22 (44 %) пациента, из них только 5 (10 %) пациентам выполнено удаление всех опухолей, в 3 (6 %) случаях удалось добиться близкого к тотальному удаления опухолей. В группе полной зависимости было 5 (10 %) пациентов, все они поступали в тяжелом состоянии (по шкале Карновского ниже 50 %), из них 3 (6 %) пациентам выполнена только биопсия, а 2 (4 %) выполнялось удаление только одного из нескольких опухолевых узлов (рис. 3).

Через 3 мес после выписки из стационара число пациентов в группах выраженной (12 %) и умеренной (18 %) зависимости в повседневной жизнедеятельности значительно снизилось и составило 30 %. Летальность через 3 мес составила 30 % (15 пациентов). Из них 14 (28 %) пациентов на момент выписки, находились в группах выраженной и полной зависимости. Число пациентов с легкой зависимостью увеличилось с 3 (6 %) до 9 (18 %). В группу полной независимости (100 баллов) по шкале Бартел через 3 мес. после выписки включены 2 пациента. Оба пациента поступали в стационар и выписывались с функциональным статусом по шкале Карновского 80 % (рис. 4).

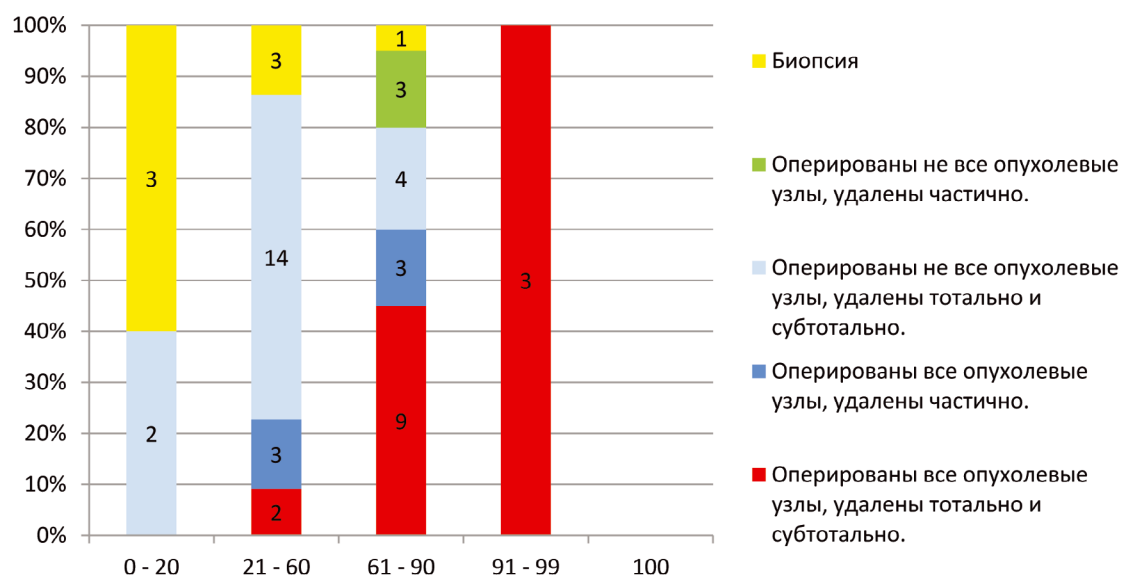


Рис. 3. Сравнительная оценка активности повседневной жизнедеятельности пациентов по шкале Бартел при выписке из стационара в зависимости от радикальности хирургического лечения (полная зависимость — 0–20 баллов, выраженная зависимость — 21–60 баллов, умеренная зависимость — 61–90 баллов, легкая зависимость — 91–99 баллов, полная независимость — 100 баллов)

Fig. 3. Comparative assessment of daily activity of patients on the Bartel scale when discharged from hospital depending on the severity of surgical treatment (full dependence — 0–20 points, expressed dependence — 21–60 points, moderate dependence — 61–90 points, easy dependence — 91–99 points, complete independence — 100 points)

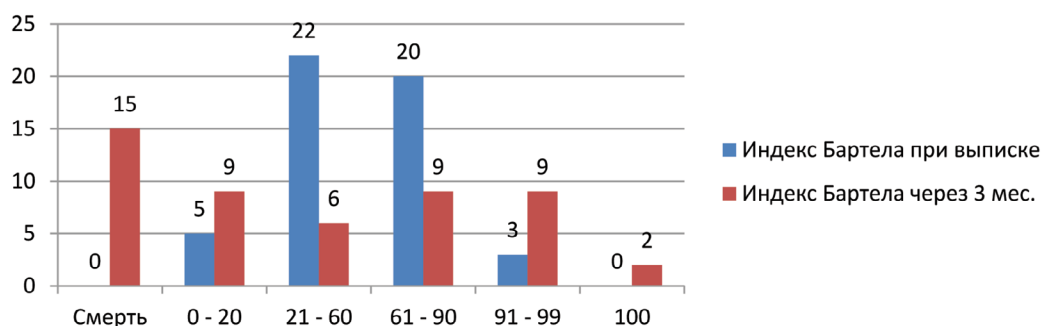


Рис. 4. Сравнительная оценка активности повседневной жизнедеятельности пациентов по шкале Бартела на момент выписки из стационара и через 3 мес (полная зависимость — 0–20 баллов, выраженная зависимость — 21–60 баллов, умеренная зависимость — 61–90 баллов, легкая зависимость — 91–99 баллов, полная независимость — 100 баллов)

Fig. 4. Comparative assessment of daily activity of patients on the Bartel scale at the time of discharge from hospital and after 3 months (total dependence — 0–20 points, expressed dependence — 21–60 points, moderate dependence — 61–90 points, easy dependence — 91–99 points, complete independence — 100 points)

Катамнез был собран у 55 (78,6 %) пациентов. Из них лучевая терапия проведена 42 (76,4 %): 37 (67,3 %) получили один курс лечения, 5 (9,1 %) проведено два курса лучевой терапии. Полное облучение всего головного мозга выполнено 14 (25,5 %) пациентам. Лучевая терапия не проведена 7 (12,7 %) пациентам в связи с тяжестью общего состояния и 2 (3,6 %) по другим причинам.

Были оценены результаты лечения 39 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение и химиотерапия. У 34 (87,1 %) пациентов химиотерапии предшествовало проведение стандартного курса лучевой терапии. В 15 (38,4 %) случаях использовался режим монотерапии препаратом темозоломид (10 — с ГБ, 3 — с ГС, 2 — с астроцитомой). Полихимиотерапия ломустиним и винкристином проведена 24 (61,5 %) пациентам (16 — с ГБ, 2 — с ГС, 4 — с ОДГ, 2 — с астроцитомой).

У 20 (51,3 %) пациентов с МЗЦГ удалось достичь стабилизации заболевания, частичного и полного ответа на химиотерапию. Полный ответ на химиотерапию зарегистрирован только в 3 (7,7 %) случаях. При этом отсутствие прогрессирования заболевания при проведении химиотерапии темозоломидом отмечено у 11 (28,2 %) пациентов, а при проведении химиотерапии комбинацией ломустина и винкристина — у 9 (23 %) пациентов.

В общей группе пациентов с МЗЦГ средняя продолжительность жизни от момента оперативного вмешательства составила $M=7,06$ мес, стандартное отклонение $\sigma=6,5$ мес. Медиана выживаемости — 4,2 мес. Годовая выживаемость — 14,5 %, двухлетняя выживаемость — 5,5 %.

С целью упрощения оценки зависимости выживаемости от радикальности хирургического лечения в группе пациентов, получивших лучевую и химиотерапию, мы разделили пациентов на две условных группы: 1) с радикальным удалением опухолей, 2) с нерадикальным удалением опухолей. В первую группу вошли пациенты, которым выполнено удале-

ние всех опухолевых узлов, при этом, как минимум один из них был удален тотально или субтотально. Во вторую группу вошли все остальные пациенты, которым выполнялось частичное удаление всех опухолевых узлов, удаление не всех опухолевых узлов, либо биопсия опухоли.

При сравнении кривых выживаемости в зависимости от радикальности оперативного вмешательства медиана выживаемости у пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение, оказалась достоверно выше, чем у пациентов, которым выполнена нерадикальная операция (Хи-квадрат Пирсона = 9,1; $p=0,0016$). Так, в первой группе медиана выживаемости составила 11,5 мес, а во второй — 4 мес. Средняя продолжительность жизни в первой группе составила 13,4 мес, во второй — 7,3 мес (рис. 5).

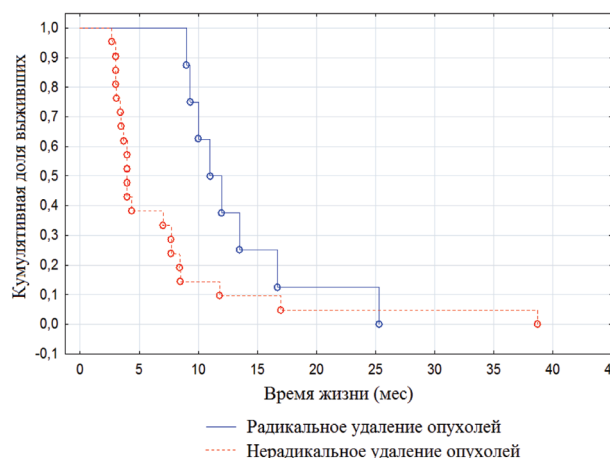


Рис. 5. График кривых выживаемости пациентов, прошедших хирургическое лечение, лучевую терапию и химиотерапию, которым выполнена радикальная (n=9) и нерадикальная операция (n=21).

Fig. 5. The graph of survival curves of patients undergoing surgical treatment, radiation therapy and chemotherapy, which performed radical (n=9) and non-radical surgery (n=21).

Статистически достоверной зависимости выживаемости пациентов с множественными церебральными злокачественными глиомами от возраста не получено ($p > 0.5$). Возможно, это связано с небольшим числом наблюдений в нашем исследовании.

Обсуждение

В последние годы опубликован ряд работ, посвященных клиническим проявлениям МЗЦГ и особенностям течения заболевания в зависимости от локализации новообразований [15]. Большинство авторов указывает на преимущественное поражение лобной, теменной, затылочной долей, височная доля поражается реже [9, 16]. В нашей работе глиальные опухоли чаще локализовались в лобных долях и реже всего в затылочных.

Клинические проявления МЗЦГ зависят от количества очагов поражения, их локализации и размеров. По мнению многих авторов, течение МЗЦГ довольно разнообразно и не имеет патогномоничных особенностей [14, 17]. При этом большинство исследователей подчеркивают, что в дебюте заболевания общемозговые симптомы преобладают над очаговыми. Чаще всего наблюдается внезапное начало заболевания с выраженным синдромом внутричерепной гипертензии [9, 17]. Однако, при разделении пациентов на группы (с первично-множественными злокачественными и последовательно-множественными злокачественными) нами выявлены определенные клиничко-морфологические особенности, характерные для каждой группы в отдельности. Преобладание синдрома внутричерепной гипертензии над очаговыми симптомами и очень короткая длительность анамнеза (1,5–2 месяца) характерны для групп со всеми множественными злокачественными опухолями, вне зависимости от последовательности развития очагов.

По данным литературы, среди множественных глиальных поражений головного мозга глиобластома является наиболее часто встречающимся гистотипом — до 70 %. На 2-м месте находятся множественные астроцитомы, около 20 % [18, 19]. Из 51 случая множественных глиом, описанных Kyritsis (1993), в 39 наблюдениях диагностированы множественные глиобластомы, остальные 11 случаев были представлены астроцитомами и только в одном случае диагностированы множественные высокодифференцированные астроцитомы [20]. В нашей работе также чаще встречались глиобластомы (65 %) и глиосаркомы (10 %), и значительно реже — астроцитомы (6 %) и олигодендроглиомы (7 %). Стоит отметить высокую долю глиосарком в группе пациентов с последовательно-множественными злокачественными глиальными опухолями, что составило 21,4 % в этой группе. Особенностью глиосарком, отмеченной многими авторами, является склонность этой опухоли к метастазированию. Достоверных причин такого биологического поведения пока не установлено. Одной из существующих теорий, объясняющей высокую частоту метастазирования глиосарком, является наличие саркоматозной ткани, которая приводит к опухолевой инвазии

крупных сосудов, а, следовательно, и к гематогенной диссеминации процесса [21, 22].

В отношении лечения МЗЦГ среди клиницистов не сложилось единого мнения, и этот вопрос остается весьма спорным. Мнения варьируют от проведения агрессивной циторедукции с последующей адьювантной терапией до стереотаксической биопсии с последующей химиотерапией и/или лучевым лечением [9, 20]. Большинство авторов придерживается мнения о необходимости воздерживаться от хирургического лечения в пользу адьювантной терапии и придерживаются тактики «ожидания и наблюдения». Часть нейрохирургов, наоборот, стремится к радикальному хирургическому удалению множественных глиом, считая, что оно увеличивает как качество, так и продолжительность жизни пациентов, повышая эффективность последующей адьювантной терапии [6]. Как показал анализ данных интраоперационных протоколов и послеоперационных нейровизуализационных исследований возможность радикального удаления множественных глиом невелика. В нашей работе лишь 14 (20 %) пациентам удалось выполнить оперативное лечение в объеме удаления всех опухолевых очагов, из них 11 (15,9 %) пациентам выполнено тотальное и близкое к тотальному удалению опухолей.

Ряд исследований доказал связь между объемом резекции и общей выживаемостью у пациентов с первично-множественными глиобластомами [23, 24, 25]. Lacroix et al. (2001) продемонстрировали, что резекция 98 % опухолевой массы сопряжена с более длительным периодом выживаемости у пациентов с глиобластомой (медиана общей выживаемости — 13 мес.) [23]. Hassaneen et al. (2011) считают, что нет существенного различия в прогнозе у пациентов с тотальной резекцией МЗЦГ по отношению к тем, у которых хирургическому удалению подвергался лишь один из узлов [13]. В свою очередь P. Russo et al. (2013) при изучении первично-множественных глиобластом пришли к следующим результатам: у пациентов с хирургической резекцией и проведением лучевой терапии и химиотерапии средняя продолжительность жизни составила — $12 \pm 1,63$ мес, а у пациентов, которым проведены стереотаксическая биопсия и химиотерапия — $4 \pm 1,0$ мес [11]. В нашем исследовании медиана выживаемости у пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение, оказалась достоверно выше. Также мы получили достоверно более высокие показатели выживаемости пациентов, которым была проведена химиотерапия темозоломидом, в отличие от химиотерапии винкристином и ломустинном.

На основании проанализированных данных можно сделать вывод, что при множественных церебральных злокачественных глиомах необходимо стремиться к возможно более быстрому проведению хирургического лечения. В связи с тем, что у пациентов со множественными злокачественными глиомами ведущим в клинической картине является синдром

внутричерепной гипертензии, основные лечебные мероприятия должны быть нацелены на его устранение. При планировании хирургического лечения следует стремиться к проведению максимально возможного радикального хирургического лечения — одномоментному удалению всех опухолевых узлов, даже если при этом потребуются проведение контралатеральных краниотомий с целью удаления опухолей из разных полушарий головного мозга. Радикальное хирургическое лечение повышает качество и продолжительность жизни у данной группы больных. При невозможности удаления всех опухолевых узлов хирургическое лечение должно быть направлено на удаление опухолевого узла, вызывающего максимальный «масс-эффект». В случае высокого хирургического риска резекции опухолей целесообразно выполнение биопсии каждого из опухолевых узлов.

Лучевая и химиотерапия позволяют увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с множественными злокачественными глиомами. Первую линию химиотерапии предпочтительнее проводить темозоломидом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors:

Трофимов Валерий Евгеньевич /

Trofimov Valeriy Evgenovich

ORCID: 0000-0003-3572-743X

Улитин Алексей Юрьевич / Ulitin Alexey Yurevich

ORCID: 0000-0002-8343-4917

Мацко Марина Витальевна / Matsko Marina Vitalevna

ORCID: 0000-0003-1564-0943

Мельченко Семен Андреевич / Melchenko Semen Andreevich

ORCID: 0000-0001-7060-0667

Воинов Никита Евгеньевич / Voinov Nikita Evgenovich

ORCID: 0000-0001-6608-935X

Литература/References

1. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1407–1427 <https://doi.org/10.1093/jnci/dji289>
2. Di Carlo DT, Cagnazzo F, Benedetto N, Morganti R, Perrini P. Multiple high-grade gliomas: epidemiology, management, and outcome. A systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2019 Jun;42(2):263–275 <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0928-7>
3. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Oct;23(10):1985–1996. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0275>
4. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018 Aug;36(3):395–419 <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.001>
5. Johnson KJ, Broholm H, Scheurer ME, Lau CC, Hainfellner JA, Wiemels J, Schwartzbaum J. Advancing brain tumor epidemiology — multi-level integration and international collaboration: The 2018 Brain Tumor Epidemiology Consortium meeting report. *Clin Neuropathol.* 2018 Nov/Dec;37(6):254–261. <https://doi.org/10.5414/np301148>
6. Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nat Rev Neurol.* 2019 Jul;15(7):405–417 <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0220-2>
7. Francis SS, Ostrom QT, Cote DJ, Smith TR, Claus E, Barnholtz-Sloan JS. The Epidemiology of Central Nervous System Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022 Feb;36(1):23–42 <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.08.012>
8. Li Z, Tian Y, Hu G. Multiple gliomas. *Chin. J. Clin. Oncol.* 2007;4:379–383. <https://doi.org/10.1007/s11805-007-0379-y>
9. Li Y, Zhang ZX, Huang GH, Xiang Y, Yang L, Pei YC, Yang W, Lv SQ. A systematic review of multifocal and multicentric glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2021 Jan;83:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.11.025>
10. Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg.* 1963 Feb;20:122–136. <https://doi.org/10.3171/jns.1963.20.2.0122>
11. di Russo P, Perrini P, Pasqualetti F, Meola A, Vannozzi R. Management and outcome of high-grade multicentric gliomas: a contemporary single-institution series and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 Dec;155(12):2245–2251. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1892-9>
12. Nguyen HS, Doan NB, Gelsomino M, Shabani S, Awad AJ, Kaushal M, Mortazavi MM. Management and survival trends for adult patients with malignant gliomas in the setting of multiple primary tumors: a population based analysis. *J Neurooncol.* 2019 Jan;141(1):213–221. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03028-4>
13. Hassaneen W, Levine NB, Suki D, Salaskar AL, de Moura Lima A, McCutcheon IE, Prabhu SS, Lang FF, DeMonte F, Rao G, Weinberg JS, Wildrick DM, Aldape KD, Sawaya R. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. *Clinical article. J Neurosurg.* 2011 Mar;114(3):576–584. <https://doi.org/10.3171/2010.6.jns091326>
14. Thomas RP, Xu LW, Lober RM, Li G, Nagpal S. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2013 Mar;112(1):91–97. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-1030-1>
15. Мельченко С.А., Улитин А.Ю., Олюшин Е.В., Сафаров Б.И. Множественные глиомы головного мозга (Обзор литературы).

- Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2013;5(1):75–79. [Melchenko SA, Ulitin AY, Olyushin VE, Safarov BI. Multiple gliomas of the brain (Review of literature). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2013; 5(1):75–79. (In Russ.).]
16. Brandos WW. Bilateral gliomas of the basal ganglia. *Arch Path.* 1936;21(5):635–662.
 17. Lasocki A, Gaillard F, Tacey M, Drummond K, Stuckey S. Multifocal and multicentric glioblastoma: Improved characterisation with FLAIR imaging and prognostic implications. *J Clin Neurosci.* 2016 Sep;31:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.02.022>
 18. Armocida D, Pesce A, Di Giammarco F, Frati A, Salvati M, Santoro A. Histological, molecular, clinical and outcomes characteristics of Multiple Lesion Glioblastoma. A retrospective monocentric study and review of literature. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed).* 2021 May-Jun;32(3):114–123. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.04.003>
 19. Di Carlo DT, Cagnazzo F, Benedetto N, Morganti R, Perrini P. Multiple high-grade gliomas: epidemiology, management, and outcome. A systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2019 Jun;42(2):263–275. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0928-7>
 20. Kyritsis AP, Levin VA, Yung WK, Leeds NE. Imaging patterns of multifocal gliomas. *Eur J Radiol.* 1993 Apr;16(3):163–170. [https://doi.org/10.1016/0720-048x\(93\)90063-s](https://doi.org/10.1016/0720-048x(93)90063-s)
 21. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Свистов Д.В., Улитин А.Ю., Иевлева А.Г., Желбунова Е.А., Кальменс В.Я., Мартынов Б.В., Беляков К.В., Имянитов Е.Н. Глиосаркома: морфология, молекулярная генетика, лечение, обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2013;5(2):52–58. [Macko DE, Macko MV, Svistov DV, Ulitin AY, Ievleva AG, Zhelbunova EA, Kalmens VYa, Martynov BV, Belyakov KV, Imyanitov EN. Gliosarcoma: morphology, molecular genetics, treatment, review of literature. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2013; 5(2):52–58. (In Russ.).]
 22. Haque W, Thong Y, Verma V, Rostomily R, Brian Butler E, Teh BS. Patterns of management and outcomes of unifocal versus multifocal glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2020 Apr;74:155–159. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.01.086>
 23. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190–198. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>
 24. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA.* 2013 Nov 6;310(17):1842–1850. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>
 25. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011 Jul;115(1):3–8. <https://doi.org/10.3171/2011.2.jns10998>
 26. Куканов К.К., Зрелов А.А., Самочерных К.А., Олюшин В.Е., Потемкина Е.Г., Улитин А.Ю. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX [Kukanov K.K., Zrelov A.A., Samochernykh K.A., Olyushin V.E., Potemkina E.G., Ulitin A. Yu. Comparative analysis of stereotaxic and endoscopic methods of biopsy of brain tumors (literature review). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX (In Russ.).]
 27. Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Сафаров Б.И., Пустовой С.В., Улитин А.Ю., Песков В.А., Лавровский П.В., Яковенко И.В., Кондаков Е.Н., Олюшин В.Е., Себелев К.И., Берснев В.П. Анализ геморрагических осложнений при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Safarov B. I., Pustovoi S. V., Ulitin A. Yu., Peskov V. A., Lavrovsky P. V., Yakovenko I. V., Kondakov E. N., Olyushin V. E., Sebelev K. I., Bersnev V. P. Analysis of hemorrhagic complications in stereotaxic biopsy of brain tumors. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT (In Russ.).]
 28. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963–1972. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.3541>



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_98

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ ПО МОДЕЛИРОВАНИЮ ПОВРЕЖДЕННОГО ТЕЛА ПОЗВОНКА СО СМЕЖНЫМИ ДИСКАМИ И САГИТТАЛЬНОГО УГЛА НА ГРУДНОМ И ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛАХ

В. Д. Усиков, В. С. Куфтов, Д. Н. Монашенко, А. А. Долгушин

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская Больница № 26», нейрохирургическое отделение № 1,
196247, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ВВЕДЕНИЕ. По данным СКТ обследования грудного и поясничного отделов позвоночника проведена морфометрия и математические расчеты сегмента позвоночника из трех смежных позвонков и межпозвонковых дисков у 25 пациентов разного пола и возраста для моделирования восстановления поврежденного тела позвонка и смежных дисков. Измерения производились с помощью компьютерного программного обеспечения в просмотрщике RadiAnt по срединному сагиттальному срезу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Для исследования взяты результаты спиральной компьютерной томографии (СКТ) 25 пациентов (12 женщин и 13 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет), находящихся на лечении в нейрохирургическом отделении.

РЕЗУЛЬТАТЫ: По результатам статистической обработки с 95 % доверительным интервалом получена следующая погрешность в расчетах: при моделировании передних и задних размеров поврежденного тела позвонка — $0,7 \pm 0,2$ мм; передних и задних размеров поврежденного диска — $0,8 \pm 0,2$ мм и $0,65 \pm 0,2$ мм соответственно; передних и задних размеров тела позвонка и верхнего диска — $1,1 \pm 0,4$ мм и $1,2 \pm 0,5$ мм; передних и задних размеров тела позвонка со смежными дисками — $1,4 \pm 0,4$ мм и $1,3 \pm 0,5$ мм. При моделировании угла α : с нарушением передних и задних размеров тела позвонка и верхнего диска погрешность в расчетах — $2,7 \pm 0,8$ градуса; с нарушением передних и задних размеров тела позвонка и смежных дисков — $2,5 \pm 0,6$ градуса.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ: Полученные расчеты могут быть использованы при планировании оперативного вмешательства по восстановлению поврежденного позвоночно-двигательного сегмента на грудном и поясничном отделах и моделированию к исходному не поврежденному состоянию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфометрия позвоночника, переломы позвоночника.

Для цитирования: Усиков В. Д., Куфтов В. С., Монашенко Д. Н., Долгушин А. А. Математические расчеты по моделированию поврежденного тела позвонка со смежными дисками и сагиттального угла на грудном и поясничном отделах. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):98–110. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_98

MATHEMATICAL CALCULATIONS FOR MODELING THE DAMAGED VERTEBRAL BODY WITH ADJACENT DISCS AND THE SAGITTAL ANGLE IN THE THORACIC AND LUMBAR REGIONS

V. D. Usikov, V. S. Kuftov, D. N. Monashenko, A. A. Dolgushin

St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Hospital № 26”, neurosurgical department № 1,
196247, Saint Petersburg, Russian Federation

INTRODUCTION: Based on the CT examination of the thoracic and lumbar spine, morphometry and mathematical calculations of the spinal segment of three adjacent vertebrae and intervertebral discs were performed in 25 patients of different sex and age to simulate the recovery of the damaged vertebral body and adjacent discs. Measurements were made using computer software in the RadiAnt viewer on the mid-sagittal section.

MATERIALS AND METHODS: The results of spiral computed tomography (SCT) of 25 patients (12 women and 13 men aged 18 to 60 years) who were treated in the neurosurgical department were taken for the study.

RESULTS: According to the results of statistical processing with a 95 % confidence interval, the following calculation error was obtained: when modeling the anterior and posterior dimensions of the damaged vertebral body — 0.7 ± 0.2 mm; anterior and posterior dimensions of the damaged disc — 0.8 ± 0.2 mm and 0.65 ± 0.2 mm, respectively; anterior and posterior dimensions of the vertebral body and upper disc — 1.1 ± 0.4 mm and 1.2 ± 0.5 mm; anterior and posterior dimensions of the vertebral body with adjacent discs — 1.4 ± 0.4 mm and 1.3 ± 0.5 mm. When modeling the angle α : with violation of the anterior and posterior dimensions of the vertebral body and upper disc, the error in the calculations is 2.7 ± 0.8 degrees; with violation of the anterior and posterior dimensions of the vertebral body and adjacent discs — 2.5 ± 0.6 degrees.

DISCUSSION OF THE RESULTS: The obtained calculations can be used when planning a surgical intervention to restore the damaged spinal motion segment in the thoracic and lumbar regions and modeling to the original undamaged state.

For citation: Usikov V.D., Kuftov V.S., Monashenko D.N., Dolgushin A.A. Mathematical calculations for modeling the damaged vertebral body with adjacent discs and the sagittal angle in the thoracic and lumbar regions. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(4):98–110. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_98

Актуальность.

Статистические корреляции между анатомическими образованиями позвоночника человека указывают на возможность прогнозирования морфометрии позвоночника, которая в перспективе может быть применена для создания упрощенных геометрических моделей позвоночника. Размеры позвонков и межпозвонковых дисков меняются в зависимости от локализации, пола и возраста пациентов [4, 5, 8]. У мужчин эти размеры достоверно больше, чем у женщин, а с возрастом уменьшаются передние размеры диска. Авторами выведен коэффициент корреляции между локализацией диска в грудном отделе, полом и возрастом [7]. Размеры позвонка коррелированы с высотой задней поверхности тела позвонка [9]. Благодаря гипотезам осевой симметрии и более полному описанию анатомических особенностей поясничных позвонков при реализации корреляционного анализа, предложенного Breglia [6], зная размеры задней поверхности позвонка можно рассчитать около 20 параметров позвонка используя рассчитанные коэффициенты размеров диска к размерам кортикальной поверхности позвонка.

Анатомо-топографические характеристики позвонков используются для подбора типоразмеров и ориентации введения металлоконструкций при хирургическом лечении позвоночника. При переломах тел позвонков в грудном и поясничном отделах их средние размеры составляют полусумму от размеров смежных позвонков [3, 10]. Травма позвоночника сопровождается повреждением не только тел позвонков, но и смежных межпозвонковых дисков, как правило, страдает вышележащий диск. В процессе оперативного лечения при репозиции позвоночника мы можем оценить расправление сломанного позвонка. Без учета размеров смежных межпозвонковых дисков невозможно точно оценить расправление поврежденного позвоночно-двигательного сегмента как по высоте, так и по углу. Зная передние и задние размеры межтелового промежутка и угол между ближайшими кортикальными пластинками позвонков, смежных с поврежденным, сможем моделировать поврежденные позвоночно-двигательные сегменты. Появление высокотехнологичных методов лучевой диагностики позволяет расширить и уточнить базы морфометрических параметров позвоночника [1, 2, 11].

Целью нашего исследования является проведение математических расчетов на сегменте позво-

ночника, состоящего из трех смежных позвонков и межпозвонковых дисков в грудном и поясничном отделах, которые могут быть использованы при планировании оперативного вмешательства по восстановлению поврежденного позвоночно-двигательного сегмента.

Материал и методы.

Для исследования взяты результаты спиральной компьютерной томографии (СКТ) 25 пациентов (12 женщин и 13 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет), находящихся на лечении в нейрохирургическом отделении. При поступлении в стационар пациентам с подозрением на травму груднопоясничного отдела позвоночника проводилась компьютерная томография грудного и поясничного отделов.

Критерием отбора для нашего исследования были пациенты: без врожденных аномалий позвоночника, у которых в анамнезе не было указаний на травму и оперативное вмешательство на изучаемом отделе позвоночника, без грубых дегенеративных изменений тел позвонков и межпозвонковых дисков, у которых по данным СКТ нет признаков повреждения изучаемого сегмента позвоночника и изучаемый позвонок отстоит от места повреждения на 2 и более позвонков. Модель состоит из трех позвонков со смежными межпозвонковыми дисками. Замеры производились с помощью компьютерного программного обеспечения в просмотрщике RadiAnt по срединному сагитальному срезу. Для измерения брались крайние выступающие мысы тел позвонков (рис. 1, 2).

Например, на СКТ (рисунок 1) имитировали повреждение тела L1 позвонка. Для расчетов использовались измерения от диска ThXI-ThXII до диска LII-LIII. Измерения проводились при моделировании повреждения от ThIV до LIV позвонков, всего по 44 измерения. В процессе измерения изображение выделяемого сегмента позвоночника увеличивали до размеров экрана для уменьшения погрешности измерений. Погрешность измерения составила $0,2 \pm 0,07$ мм. Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерных программ SPSS Statistics с использованием описательной статистики, сравнении средних величин с 95 % доверительным интервалом, определением t-критерия для парных сравнений, корреляции Пирсона. Результаты наглядно представлены на графиках и ящичных диаграммах. Исследования по математическим расчетам разбиты на 10 подгрупп.

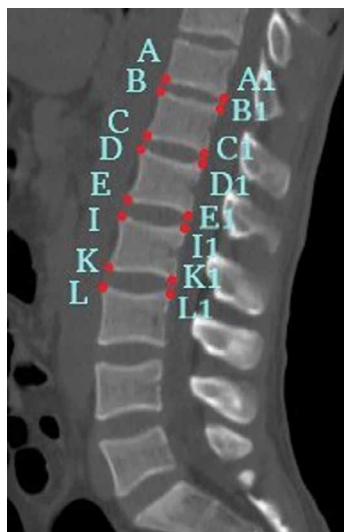


Рисунок 1. Picture 1.

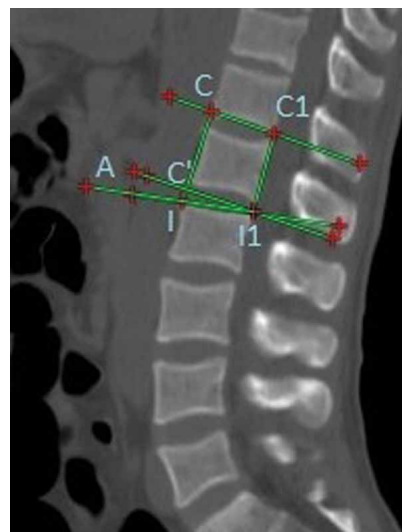


Рисунок 2. Picture 2.

I. По измерениям передней поверхности тела позвонка формировались 2 группы: группа I — заносились фактические данные о переднем размере тела позвонка [D-E]; группа II — средние размеры по 2 измерениям ($[B-C] + [I-K]$) / 2.

Как соотносятся передние размеры тела позвонка к средним размерам передней поверхности соседних позвонков. На СКТ скане измерялись передние размеры 3 смежных позвонков (расстояния $[B-C]$, $[D-E]$, $[I-K]$). Во всех группах было нормальное распределение по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнивая результаты описательной статистики по двум группам, наблюдаем сходство средних значений: в I группе средний размер передней поверхности 25,65 мм, стандартная ошибка среднего значения — 0,624 мм, медиана — 26,3 мм; во II группе — 25,59 мм, 0,6 мм и 26,1 мм соответственно. Разность измерений в двух группах: среднее — 0,74 мм, стандартная ошибка среднего — 0,1 мм. Ошибку в измерении передней поверхности позвонка рассчитываем по формуле: $X = \Delta x \pm t \times m$, где Δx — средняя разность измерений, t — табличное значение (для доверительной вероятности 95 % при $p=0,05$, t -критерий равен 2), m — стандартная ошибка среднего значения. При округлении статистических расчетов до десятых получаем допустимую ошибку в расчетах передней поверхности позвонка при 95 % доверительном интервале: $0,7 \pm 0,2$ мм. При сравнении двух групп t -критерий Стьюдента — 0,403, $P=0,689$. Между группами сильная корреляционная связь. Коэффициент корреляции Пирсона — $r=0,973$.

II. По измерениям задней поверхности тела позвонка формировались 2 группы. В первой группе отражен фактический анатомический размер [D1-E1]. Во второй группе — средние данные по 2 измерениям ($[B1-C1] + [I1-K1]$) / 2.

Как соотносятся задние размеры тела позвонка к средним размерам задней поверхности соседних

позвонков. Для измерения брали задние размеры тел смежных позвонков (расстояния $[B1-C1]$, $[D1-E1]$, $[I1-K1]$). Результаты описательной статистики по измерениям задней поверхности тел позвонков: в I группе средний размер задней поверхности составил 26,48 мм, стандартная ошибка среднего значения — 0,736 мм, медиана — 27,3 мм; во II группе — 26,25 мм, 0,68 мм и 27,0 мм соответственно. Разность измерений в двух группах: среднее — 0,70 мм, стандартная ошибка среднего — 0,11 мм.

Допустимая ошибка в расчетах задней поверхности позвонка при 95 % доверительном интервале составляет: $0,7 \pm 0,2$ мм. t -критерий Стьюдента — 1,534 при $P=0,132$. Коэффициент корреляции $r=0,959$. Рассчитанные передние и задние размеры позвонка близки к анатомическим размерам.

III. Передние размеры диска [C-D]. Сравнение в трёх группах: I группа — фактические размеры диска [C-D]; II группа — размеры диска [C-D] рассчитанные по измерениям ($[A-B] + [E-I]$) / 2; III группа — средние размеры диска [C-D] по данным авторов. (Во всех последующих расчетах средние размеры дисков грудного отдела брались из таблиц Fletcher [1], для поясничного отдела Kunkel [2], согласно изучаемому полу и возрасту).

Проводя измерения дисков мы прекрасно понимали, что нет пропорционального последовательного увеличения их размеров от грудного к поясничному отделу. У ряда пациентов встретились с непропорциональными выбросами. Учитывая, что в III группе брались средние размеры дисков, у которых уже доверительный интервал и дисперсия в этой группе была меньше. В наших расчетах между группами существует корреляционная связь. Коэффициент корреляции между I и II группами равен 0,984; I и III группами — 0,895. Не выявлены значимые различия в средних: t -критерий в I и II группах — 0,134 при $P=0,894$; t -критерий в I и III группах

— 1,065 при $P=0,293$. Рассчитанные размеры диска точнее к измеренным, чем средние табличные данные для каждого диска. Группы I и II близки друг к другу, что можно увидеть на графике и ящичной диаграмме. При сравнении в дальнейших расчетах

разности измерений между I и II группами формировалась группа А и разности измерений между I и III группами — группа В. Погрешность в расчетах в группе А составляет $0,8 \pm 0,2$ мм, в группе В — $1,6 \pm 0,3$ мм.

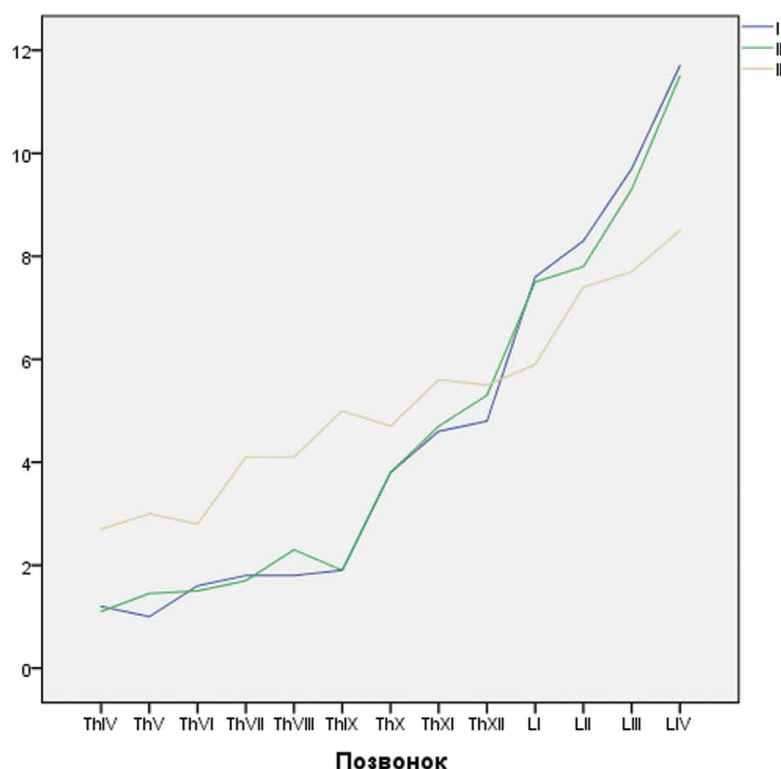


Рисунок 3. График: передние размеры диска по локализации в 3 группах.

Picture 3. Graph: anterior disc sizes by location in 3 groups.

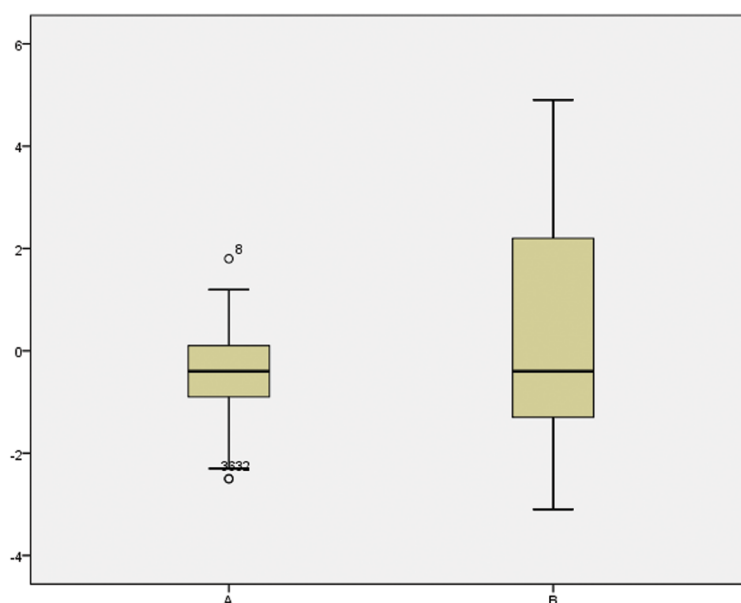


Рисунок 4. Ящичная диаграмма. Погрешность в расчетах передних размеров диска в группах А и В.

Picture 4. Box diagram. Error in the calculation of the anterior disc dimensions in groups A and B.

IV. Задние размеры диска |C1-D1|. Сравнение в трёх группах: I группа — фактические размеры диска |C1-D1|; II группа — размеры диска |C1-D1| рассчитанные $(|A1-B1|+|E1-I1|)/2$; III группа — средние размеры диска |C1-D1| по данным авторов.

Средняя разность в размерах задней части диска между I и II группами равна 0,1 мм (по модулю 0,6 мм); между группами I и III равна 0,2 мм (по модулю 1,2 мм). Коэффициент корреляции между I и II группами равен 0,939; между I и III группами — 0,730. Не выявлены значимые различия в средних:

t-критерий в I и II группах — 1,527 при $P=0,134$; t-критерий в I и III группах — 0,952 при $P=0,346$. Средняя разность измерений в группе А по модулю — 0,647 мм, стандартная ошибка среднего значения — 0,096 мм; в группе В — 1,179 мм и 0,149 мм соответственно. Погрешность в расчетах при 95 % доверительном интервале в группе А составляет $0,65 \pm 0,2$ мм, в группе В — $1,18 \pm 0,3$ мм. Группы I и II близки друг к другу, что можно увидеть на графике и ящичной диаграмме.

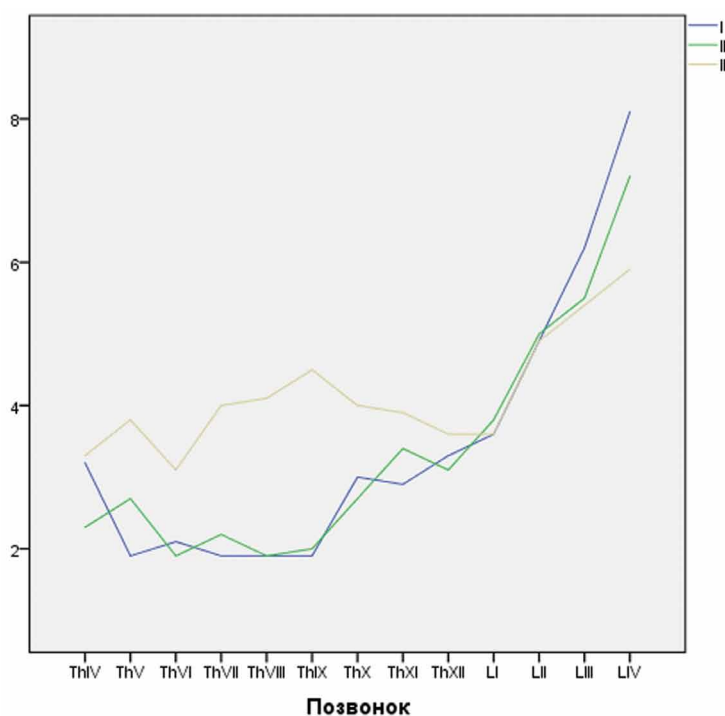


Рисунок 5. График: задние размеры диска по локализации в 3 группах.

Picture 5. Graph: posterior disc sizes by location in 3 groups.

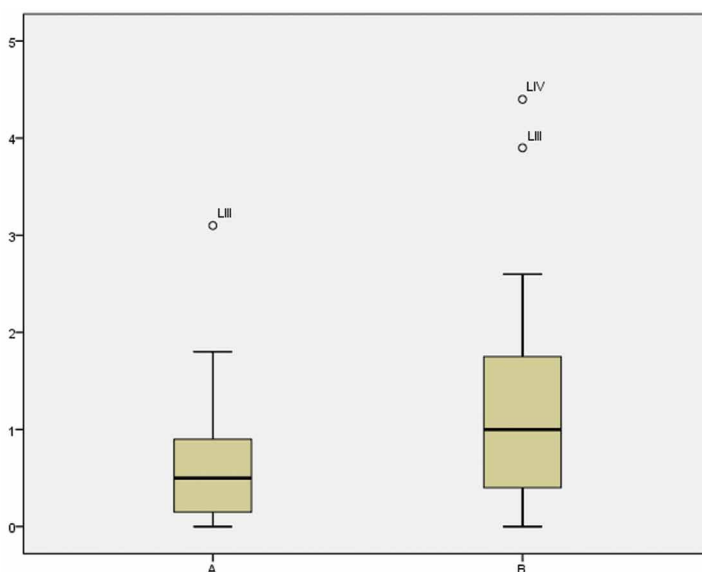


Рисунок 6. Ящичная диаграмма. Погрешность в расчетах задних размеров диска в группах А и В.

Picture 6. Box diagram. The error in the calculations of the rear dimensions of the disk in groups A and B.

V. Моделируется поражение тела и верхнего диска спереди. Сравнение в трёх группах: I группа — фактические размеры спереди [C-I]; II группа — рассчитанные размеры [C-D], как $(|A-B|+|E-I|)/2$ + рассчитанные размеры [D-E] + истинный размер [E-I]; III группа — средние размеры дисков [C-D] + [E-I] по данным авторов + рассчитанные размеры [D-E].

При сравнении I и II групп: t –критерий парных выборок равен 0,506, $P=0,615$; при сравнении

I и III групп: $t=1,322$, $P=0,218$. Средняя разность между измерениями в группе А — 0,3 мм, в группе В — 0,6 мм. Средняя разность измерений по модулю в группе А — 1,078 мм, стандартная ошибка среднего — 0,21мм; в группе В — средняя разность 1,86 мм, стандартная ошибка среднего — 0,27 мм. Погрешность в расчетах при 95 % доверительном интервале в группе А составляет $1,1\pm 0,4$ мм, в группе В — $1,9\pm 0,5$ мм.

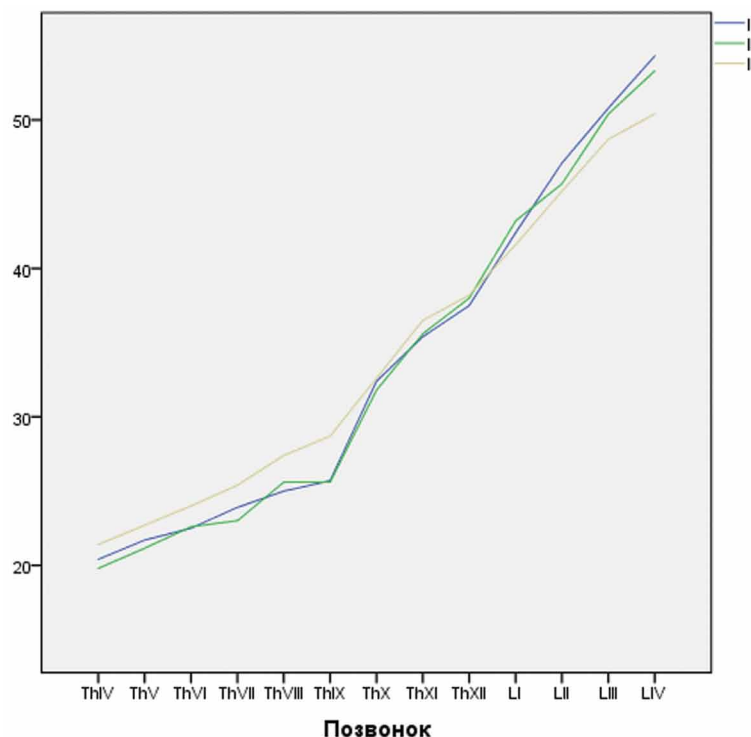


Рисунок 7. График: передние размеры тела позвонка и верхнего диска по локализации в 3 группах.

Picture 7. Graph: anterior dimensions of the vertebral body and upper disc by location in 3 groups.

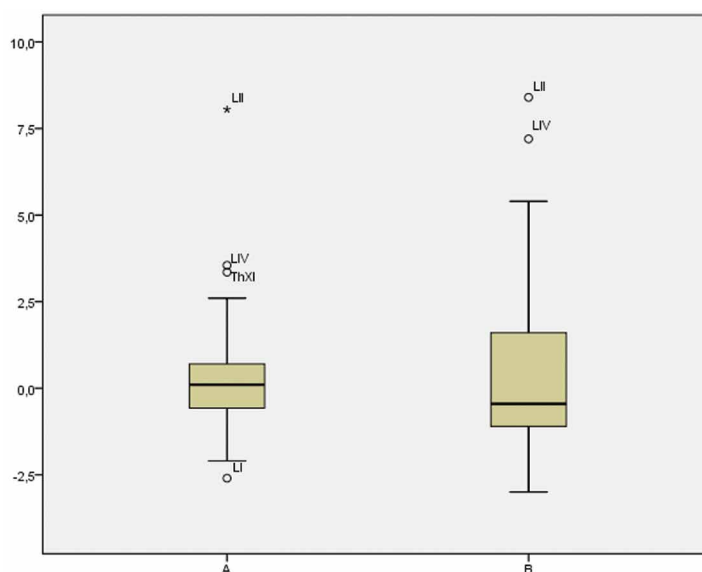


Рисунок 8. Ящичная диаграмма. Погрешность в расчетах передних размеров тела позвонка и верхнего диска в группах А и В.

Picture 8. Box diagram. Error in the calculation of the anterior dimensions of the vertebral body and upper disc in groups A and B.

VI. Моделируется поражение тела и верхнего диска сзади. Сравнение в трёх группах: I группа — фактические размеры |C1-I1|; II группа — рассчитанные размеры |C1-D1|, как $(|A1-B1|+|E1-I1|)/2$ + рассчитанные размеры |D1-E1| + размер |E1-I1|; III группа — средние размеры дисков |C1-D1| + |E1-I1| по данным авторов + рассчитанные размеры |D1-E1|.

Т-критерий парных выборок в группах I и II — 1,631, $P=0,291$; в группах I и III: $t=0,050$; $P=0,315$.

Корреляция Пирсона между I и II группами равна 0,954; между I и III группами — 0,926. Средняя разность измерений в группе А — 0,9 мм, в группе В — 0,5 мм. Средняя разность измерений по модулю в группе А — 1,227 мм, стандартная ошибка среднего — 0,25 мм; в группе В — средняя разность по модулю — 1,764 мм, стандартная ошибка среднего — 0,26 мм. Погрешность в расчетах в группе А составляет $1,2\pm0,5$ мм, в группе В — $1,8\pm0,5$ мм.

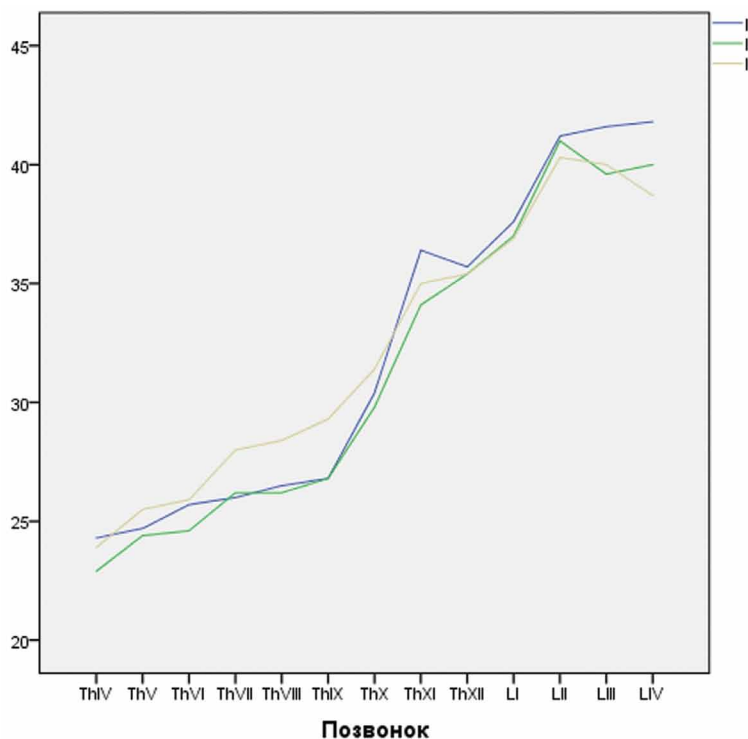


Рисунок 9. График: задние размеры тела позвонка и верхнего диска по локализации в 3 группах.
Picture 9. Graph: posterior dimensions of the vertebral body and upper disc by location in 3 groups.

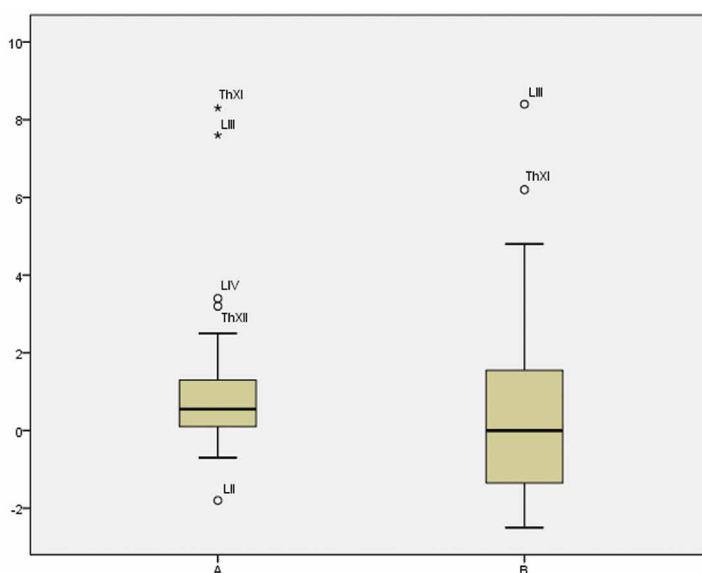


Рисунок 10. Ящичная диаграмма. Погрешность в расчетах задних размеров тела позвонка и верхнего диска в группах А и В.
Picture 10. Box diagram. Error in the calculation of the posterior dimensions of the vertebral body and upper disc in groups A and B.

VII. Моделируется поражение тела и двух смежных дисков спереди. Сравнение в трёх группах: I группа — фактические размеры [C-I]; II группа — размеры [C-D] + [E-I], рассчитанные по сумме [A-B] + [K-L] + рассчитанные размеры [D-E]; III группа — средние размеры дисков [C-D] + [E-I] по данным авторов + рассчитанные размеры [D-E].

Средние размеры [C-I] в I группе — 38,9 мм, стандартная ошибка среднего — 1,6 мм; во II группе средние размеры [C-I] — 38,7 мм, стандартная ошибка среднего — 1,5 мм; в III группе — 38,3 мм, 1,3 мм

соответственно. Т-критерий парных выборок в группах I и II — 0,697, $P=0,49$; в группах I и III: $t=1,026$; $P=0,311$. Корреляция Пирсона между I и II группами равна 0,986; между I и III группами — 0,957. Средняя разность между сравниваемыми размерами в группе А — 0,2; в группе В — 0,6 мм. Средняя разность по модулю при расчетах в группе А — 1,37 мм, стандартная ошибка среднего значения — 0,17 мм; в группе В — средняя разность — 3,17 мм, стандартная ошибка среднего значения — 0,39 мм. Погрешность в расчетах в группе А — $1,4 \pm 0,4$ мм, в группе В — $3,2 \pm 0,8$ мм.

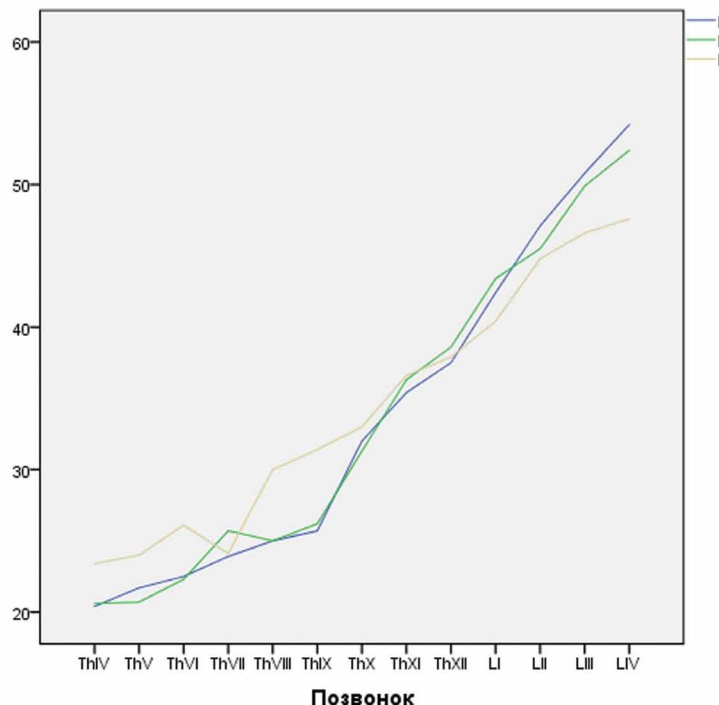


Рисунок 11. График: передние размеры тела позвонка и смежных дисков спереди по локализации в 3 группах.

Picture 11. Graph: anterior dimensions of the vertebral body and adjacent discs in front by location in 3 groups.

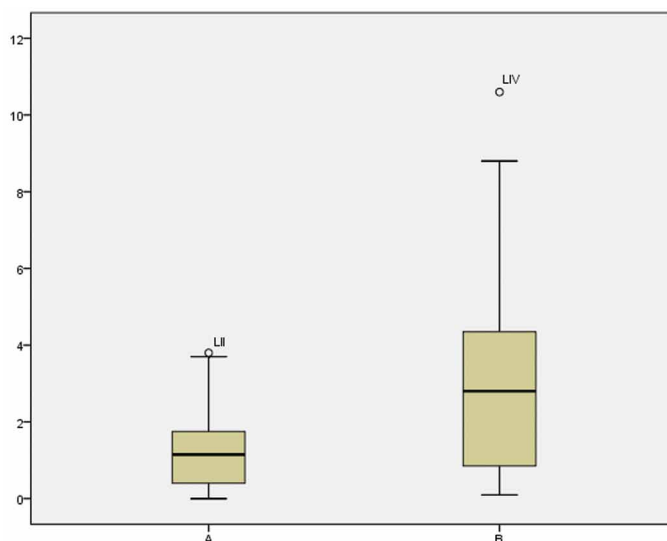


Рисунок 12. Ящичная диаграмма. Погрешность в расчетах передних размеров тела позвонка и смежных дисков в группах А и В.

Picture 12. Box diagram. Error in the calculation of the anterior dimensions of the vertebral body and adjacent discs in groups A and B.

VIII. Моделируется поражение тела и двух смежных дисков сзади. Сравнение в трёх группах: I группа — фактические размеры [C1-I1]; II группа — размеры [C1-D1] + [E1-I1], рассчитанные по сумме [A1-B1] + [K1-L1] + рассчитанные размеры [D1-E1]; III группа — средние размеры дисков [C1-D1] + [E1-I1] по данным авторов + рассчитанные размеры [D1-E1].

Средние размеры [C1-I1] в I группе — 35,4 мм, стандартная ошибка среднего — 0,9 мм; во II группе средние размеры [C1-I1] — 34,9 мм, стандартная ошибка среднего — 0,8 мм; в III группе — средние

размеры [C1-I1] — 35,1 мм, стандартная ошибка среднего — 0,7 мм. Корреляция Пирсона между I и II группами — 0,953, между I и III группами — 0,864. Средняя разность между измерениями в группе А — 0,9 мм; в группе В — 0,3 мм. По модулю средняя разность в группе А — 1,289 мм, стандартная ошибка среднего — 0,252 мм; в группе В — средняя разность — 2,7 мм, стандартная ошибка среднего — 0,275 мм. Погрешность в расчетах в группе А составляет $1,3 \pm 0,5$ мм, в группе В — $2,7 \pm 0,5$ мм. Разброс между группами представлен на рисунке. Первая и вторая группы расположены плотнее друг к другу.

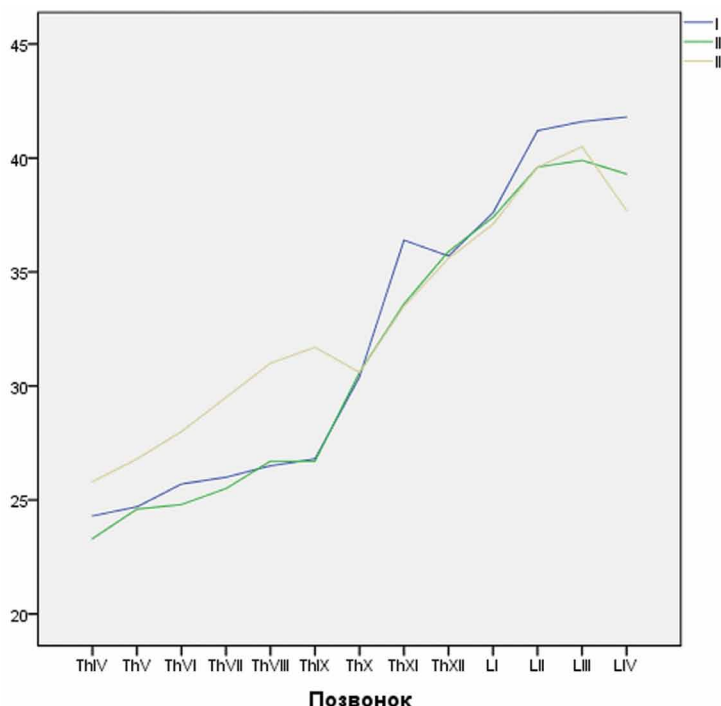


Рисунок 13. График: задние размеры тела позвонка и смежных дисков по локализации в 3 группах.

Picture 13. Graph: posterior dimensions of the vertebral body and adjacent discs by location in 3 groups.

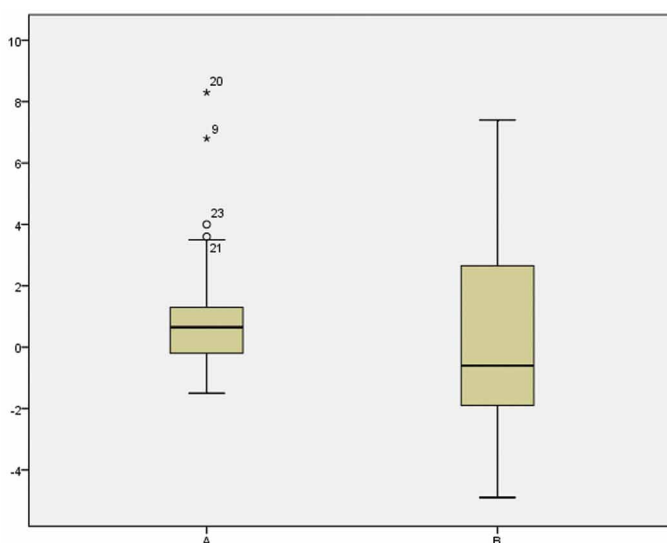


Рисунок 14. Ящичная диаграмма. Погрешность в расчетах задних размеров тела позвонка и смежных дисков в группах А и В.

Picture 14. Box diagram. Error in the calculation of the posterior dimensions of the vertebral body and adjacent discs in groups A and B.

IX. Моделирование угла при повреждении тела позвонка и верхнего диска. Сравнение в трех группах больных. I группа — фактический угол α измерен (образован кортикальными пластинками |C-C1| и |I-I1|); II группа — угол α рассчитанный по формуле $(\sin-1 \times (|C-I| - |C1-I1|)/|I-I1|)$, причем передние и задние размеры тела позвонка и верхнего диска были рассчитаны; III группа — угол α , рассчитанный по формуле $(\sin-1 \times (|C-I| - |C1-I1|)/|I-I1|)$, передние и задние размеры тела позвонка были рассчитаны, а средние размеры дисков |C-D|, |C1-D1| по данным авторов.

Средняя разность углов в группе А составила $-0,84$ градуса, t-критерий парных выборок $-1,4$, $P=0,159$. Средняя разность углов в группе В составила $-0,093$ градуса, t-критерий парных выборок $0,153$, $P=0,879$. Средняя разность углов по модулю в группе А — $2,706$ градуса, стандартная ошибка — $0,437$ градуса; в группе В средняя разность углов по модулю — $2,852$ градуса, стандартная ошибка $0,428$ градуса. Погрешность в расчетах угла α при 95 % доверительном интервале в группе А составляет $2,7 \pm 0,8$ градуса, в группе В — $2,8 \pm 0,8$ градуса.

Таблица 1. Средние размеры угла α в 3 группах по локализации.

Table 1. Average dimensions of the angle α in 3 groups by localization.

Позвонок	Группа I	Группа II	Группа III
ThIV	-7,9	-7,5	-6
ThV	-6,4	-7,2	-6,3
ThVI	-7,2	-4,1	-4,1
ThVII	-5,7	-6,7	-7,2
ThVIII	-2,7	-1	-2,2
ThIX	-2,8	-2,5	-1,3
ThX	1,1	2,3	0,5
ThXI	2,4	2,7	3,1
ThXII	3,5	5,2	5,2
LI	9	11,4	8,6
LII	8,4	8,4	8,6
LIII	16	19	15,7
LIV	22,3	24,5	21,3

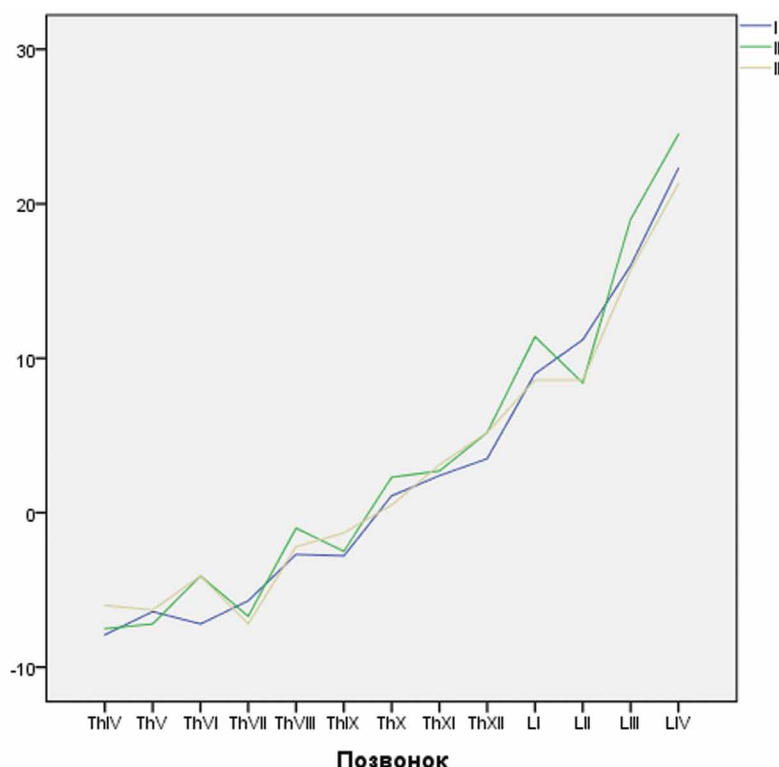


Рисунок 15. График: угол α при расчете передних и задних размеров тела позвонка и верхнего диска по локализации в 3 группах.
Picture 15. Graph: angle α when calculating the anterior and posterior dimensions of the vertebral body and upper disc by location in 3 groups.

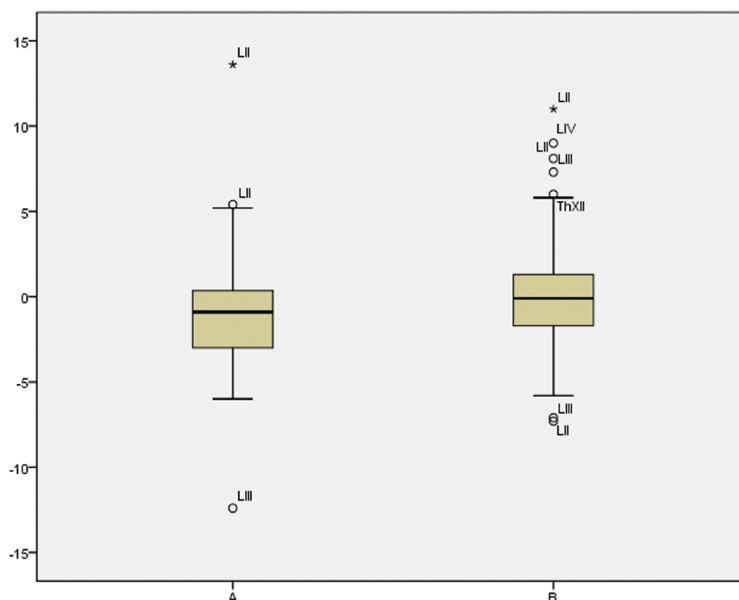


Рисунок 16. Ящичная диаграмма. Погрешность в расчетах угла α в группах А и В.

Picture 16. Box diagram. Error in the calculation of the angle α in groups A and B.

Х. Моделирование угла α при повреждении тела позвонка и смежных дисков. I группа — фактический угол α измерен (образован кортикальными пластинками [C–C1] и [I–I1]); II группа — угол α рассчитанный по формуле $(\sin-1 \times (|C-I| - |C1-I1|) / |I-I1|)$, причем размеры дисков [C-D], [C1-D1], [E-I], [E1-I1], передние и задние размеры тела позвонка были рассчитаны; III группа — угол α , рассчитанный по формуле $(\sin-1 \times (|C-I| - |C1-I1|) / |I-I1|)$, передние и задние размеры тела позвонка ([D-E], [D1-E1]) были рассчитаны, а средние размеры дисков [C-D], [C1-D1], [E-I], [E1-I1] по данным авторов.

Средняя разность углов α в группе А — 1,059 градуса, среднеквадратичная ошибка среднего — 0,463 градуса, t-критерий парных выборок $-2,28$, $P=0,027$. Средняя разность углов в группе В — 0,888 градуса, среднеквадратичная ошибка среднего — 0,779 градуса, t-критерий парных выборок $-1,14$, $P=0,261$. Корреляция Пирсона для группы А — 0,946, при $P<0,01$; для группы В — 0,831, при $P<0,01$. Средняя разность углов по модулю в группе А — 2,486 градуса, стандартная ошибка среднего — 0,312 градуса; в группе В средняя разность углов по модулю — 3,625 градуса, стандартная ошибка среднего — 0,566 градуса. Погрешность в расчетах угла α в группе А составляет $2,5 \pm 0,6$ градуса, в группе В — $3,6 \pm 1,1$ градуса.

Таблица 2. Средние значения угла α в 3 группах по локализации.

Table 2. Average values of the angle α in 3 groups by localization.

Позвонок	Группа I	Группа II	Группа III
ThIV	-7,9	-6,6	-5,8
ThV	-6,4	-8,8	-6,3
ThVI	-7,2	-5,3	-4
ThVII	-5,7	-4,4	-5,4
ThVIII	-2,7	-3,5	-2,9
ThIX	-2,8	-1	-0,6
ThX	1,1	0,9	2,1
ThXI	2,4	5,3	4,9
ThXII	3,5	4,3	4,2
LI	9	11,1	6,3
LII	8,4	8,4	7,7
LIII	16	17,8	10,8
LIV	22,3	24	18,3

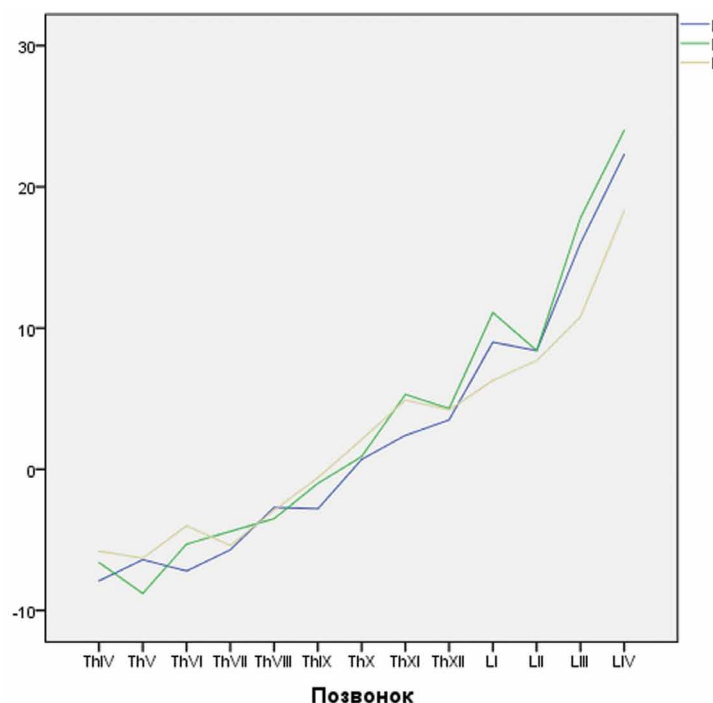


Рисунок 17. График: угол α при расчете передних и задних размеров тела позвонка и смежных дисков по локализации в 3 группах.
Picture 17. Graph: angle α when calculating the anterior and posterior dimensions of the vertebral body and adjacent discs by location in 3 groups.

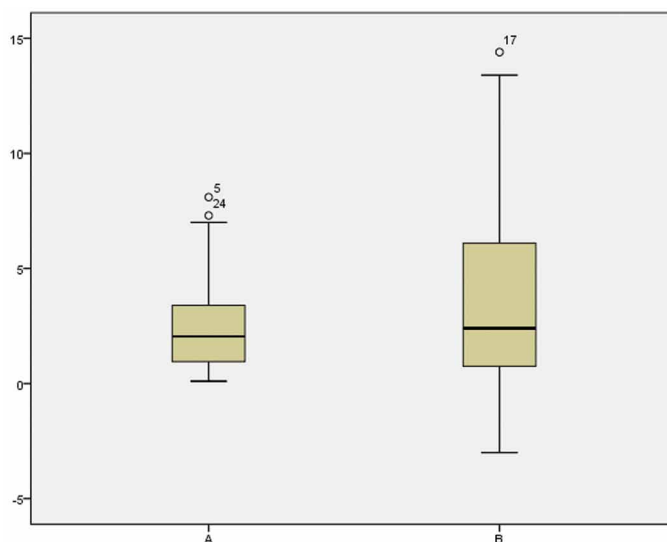


Рисунок 18. Ящичная диаграмма. Погрешность в расчетах угла α в группах А и В.
Picture 18. Box diagram. Error in the calculation of the angle α in groups A and B.

Заключение. В современной спинальной нейрохирургии нельзя обходиться без точных математических расчетов и предварительного планирования оперативного вмешательства по восстановлению поврежденного позвоночно-двигательного сегмента с использованием расчетов по моделированию позвоночника к исходному состоянию.

По результатам статистической обработки полученного материала по моделированию размеров тел смежных позвонков и межпозвонковых дисков мы можем утверждать, что с 95 % доверительным ин-

тервалом получена следующая погрешность: при моделировании передних и задних размеров поврежденного тела позвонка — $0,7 \pm 0,2$ мм; передних и задних размеров поврежденного диска — $0,8 \pm 0,2$ мм и $0,65 \pm 0,2$ мм соответственно; передних и задних размеров тела позвонка и верхнего диска — $1,1 \pm 0,4$ мм и $1,2 \pm 0,5$ мм; передних и задних размеров тела позвонка со смежными дисками — $1,4 \pm 0,4$ мм и $1,3 \pm 0,5$ мм. Полученные данные говорят о высоком уровне доказательности наших расчетов и можно внедрять в практику повсеместно.

При моделировании угла α получена незначительная погрешность в расчетах:

- с нарушением передних и задних размеров тела позвонка и верхнего диска — $2,7 \pm 0,8$ градуса;
- с нарушением передних и задних размеров тела позвонка и смежных дисков — $2,5 \pm 0,6$ градуса.

В заключении хочется добавить, что полученные нами результаты могут быть рекомендованы для повсеместного использования при планировании оперативного вмешательства по восстановлению поврежденного позвоночно-двигательного сегмента на грудном и поясничном отделах и моделированию позвоночника к исходному не поврежденному состоянию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Усиков Владимир Дмитриевич/Usikov Vladimir Dmitrievich
<https://orcid.org/0000-0002-0548-8944>

Куфтов Владимир Сергеевич/Kuftov Vladimir Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-4125-3181>

Монашенко Дмитрий Николаевич/
Monashenko Dmitrii Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-8571-1447>

Долгушин Артем Андреевич/Dolgushin Artem Andreevich
<https://orcid.org/0000-0001-8974-1953>

Литература/References

1. Аксенова О.А., Чаплыгина Е.В., Бабаев М.В., Орлова С.В., Сикоренко Т.М., Самохина О.С. Возможности и перспективы использования методов лучевой диагностики при изучении анатомии позвоночного столба. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017;6(3):111–116. [Aksenova O.A., Chaplygina E.V., Babaeva M.V., Orlova S.V., Sikorenko T.M., Samohina O.S. Opportunities and prospects of radiation diagnostic methods in the study of the anatomy of the spinal column. Journal of Anatomy and Histopathology. 2017;6(3):111–116. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-3-111-116>
2. Анисимов Д.И. Корреляции размеров позвоночного столба, его отделов и отдельных позвонков взрослых людей. Известия высших учебных заведений Поволжский регион. Медицинские науки. 2013; 1: 5–10. [Anisimov D.A. Correlations of the size of the spinal column, its divisions and individual vertebrae in adults. News of higher educational institutions Volga region. Medical Sciences. 2013; 1: 5–10. (In Russ.).]
3. Анисимова Е.А., Николенко В.Н., Островский В.В., Тома А.И. Морфометрическое обоснование выбора метода хирургической коррекции повреждений грудного отдела позвоночного столба // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5. — № 2. — С. 254–260. [Anisimova E.A., Nikolenko V.N., Ostrovski V.V., Toma A.I. Morphometric substantiation of the choice of the method of surgical correction of injuries of the thoracic spine // Saratov Journal of Medical Scientific Research. — 2009. — V.5. — No. 2. — p. 254–260. (In Russ.).]
4. Бублик Л.А., Лихолетов А.Н. Экспериментальное биомеханическое обоснование транс-педикулярного спондилодеза с вертебропластикой на основе изучения конечноэлементной модели фрагмента позвоночного столба. Травма. 2014; 15 (1): 66–73. [Bublik L.A., Liholevov A.N. Experimental biomechanical substantiation of transpedicular fusion with vertebroplasty based on the study of a finite element model of a spinal column fragment. Injury. 2014; 15(1):66–73 (In Russ.).]
5. Волков А.А., Белосельский Н.Н., Прибытков Ю.Н. Рентгеновская морфометрия межпозвонковых пространств позвоночного столба в норме и при дистрофических изменениях межпозвонковых дисков. Вестник рентгенологии и радиологии. 2015;(3):23–30. [Volkov A.A., Beloselski N.N., Pribytkov Yu.N. X-ray morphometry of the intervertebral spaces of the spinal column in the norm and with degenerative changes in the intervertebral discs. Bulletin of radiology and radiology. 2015;(3):23–30.] <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-3-23-30>.
6. Давыдов Е.А., Назаров А.С., Тюлькин О.Н. Применение межостистого дистрактора из нитинола при хирургическом лечении сегментарной нестабильности в поясничном отделе позвоночника. Хирургия позвоночника. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 76–82. — DOI 10.14531/ss2015.1.69–75. — EDN TODHXX. [Davidov E.A., Nazarov A.S., Tyulkin O.N. The use of an interspinous distractor made of nitinol in the surgical treatment of segmental instability in the lumbar spine. — 2015. — Т. 12. — No. 1. — S. 76–82. — DOI 10.14531/ss2015.1.69–75. — EDN TODHXX.]
7. Breglia DP. Generation of a 3-D Parametric solid model of the human spine using anthropomorphic parameters. Master thesis., 2006, Ohio University, OH.
8. Fletcher, J. G. R., Stringer, M. D., Briggs, C. A., Davies, T. M., & Woodley, S. J. (2015). CT morphometry of adult thoracic intervertebral discs. European Spine Journal, 24(10), 2321–2329. doi:10.1007/s00586-015-3925-y.
9. Chou SH, Vokes T. Vertebral Morphometry. J Clin Densitom. 2016 Jan-Mar;19(1):48–53. doi: 10.1016/j.jocd.2015.08.005.
10. Kunk el ME, Schmidt H, Wilke H-J. 2010 Prediction equations for human thoracic and lumbar vertebral morphometry. J. Anat. 216, 320–328. doi:10.1111/j.1469-7580.2009.01187.x
11. Narloch J, Glinkowski W. Software-assisted morphometry and volumetry of the lumbar spine. Neurol Neurochir Pol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.01.010>
12. Turner JD, Akbarnia BA, Eastlack RK, Bagheri R, Nguyen S, Pimenta L, Marco R, Deviren V, Uribe J, Mundis GM Jr. Radiographic outcomes of anterior column realignment for adult sagittal plane deformity: a multicenter analysis. Eur Spine J. 2015 Apr;24 Suppl 3:427–32. doi: 10.1007/s00586-015-3842-0.



ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ БАЗАЛЬНЫЙ ПАХИМЕНИНГИТ, РАСПРОСТРАНЕННЫЙ НА ОРБИТУ, В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ТОЛОСА-ХАНТА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В. В. Иванов², А. А. Шестаков^{1,2}, А. В. Горожанин^{1,2},
О. В. Мухина^{1,2}, О. Н. Древаль^{1,2}

¹Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения
города Москвы; Россия 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., вл. 5

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

АННОТАЦИЯ. В представленной работе описан опыт лечения пациента с гипертрофическим базальным пахименингитом, распространенным на структуры орбиты, в сочетании с синдромом Толоса-Ханта. Приведен анализ тактики хирургического лечения при данном заболевании в мировой литературе. Гипертрофический базальный пахименингит — хроническое воспалительное заболевание, вызывающее диффузный фиброз и увеличение твердой мозговой оболочки. В крайне редких случаях по клинической картине данное заболевание может сочетаться с синдромом Толоса-Ханта за счет сдавления структур, проходящих через верхнюю глазничную щель, что затрудняет постановку основного диагноза. Пациенту было выполнено хирургическое вмешательство с декомпрессией мягкотканых структур орбиты, зрительного нерва и взятием биопсии для определения гистологической структуры образования, в послеоперационном периоде отмечен регресс неврологического дефицита. Сочетание синдрома Толоса-Ханта и гипертрофического базального пахименингита встречается очень редко, увеличение количества описанных случаев позволит создать алгоритмы диагностики и лечения данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Синдром Толоса-Ханта, гипертрофический базальный пахименингит, нейрохирургия, верхняя глазничная щель.

Для цитирования: Иванов В. В., Шестаков А. А., Горожанин А. В., Мухина О. В., Древаль О. Н. Гипертрофический базальный пахименингит, распространенный на орбиту, в сочетании с синдромом Толоса-Ханта: описание клинического случая. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2022;14(4):111–116. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_111

Список сокращений

ВГЩ — Верхняя глазничная щель

ГБП — Гипертрофический базальный пахименингит

КТ — Компьютерная томография

МРТ — Магнитно-резонансная томография

ПЧЯ — Передняя черепная ямка

СТХ — Синдром Толоса-Ханта

СЧЯ — Средняя черепная ямка

ТМО — Твердая мозговая оболочка

ЧМН — Черепно-мозговые нервы

HYPERTROPHIC BASAL PACHYMENINGITIS, SPREAD TO THE ORBIT, IN COMBINATION WITH THOLOS-HUNT SYNDROME: A CASE REPORT

V. V. Ivanov², A. A. Shestakov^{1,2}, A. V. Gorozhanin^{1,2}, O. V. Mukhina^{1,2}, O. N. Dreval^{1,2}

¹Botkin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

ABSTRACT. The presented work describes the experience of treating a patient with hypertrophic basal pachymeningitis, spread to the structures of the orbit, in combination with Tolosa-Hunt syndrome. The analysis of the tactics of surgical treatment for this disease in the world literature is given. Hypertrophic basal pachymeningitis is a chronic inflammatory disease that causes diffuse fibrosis and enlargement of the dura mater. In extremely rare cases, according to the clinical picture, this disease can be combined with Tolosa-Hunt syndrome due to compression of structures passing through the upper orbital fissure, which makes it difficult to make a basic diagnosis. The patient underwent surgical intervention with decompression of soft tissue structures of the orbit, optic nerve and taking a biopsy to determine the histological structure

of the formation, a regression of neurological deficit was noted in the postoperative period. The combination of Tolosa-Hunt syndrome and hypertrophic basal pachymeningitis is very rare, an increase in the number of described cases will allow creating algorithms for the diagnosis and treatment of this disease.

KEY WORDS: Tolosa-Hunt syndrome, hypertrophic basal pachymeningitis, neurosurgery, superior orbital fissure.

For citation: Ivanov V. V., Shestakov A. A., Gorozhanin A. V., Mukhina O. V., Dreval O. N. Hypertrophic basal pachymeningitis, spread into orbit, in combination with Tolosa-Hunt syndrome: description of a clinical case. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):111–116. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_111

Введение

Синдром Толоса — Ханта (от англ. superior orbital fissure syndrome) представляет собой редкую болезненную офтальмоплексию, впервые описанную испанским неврологом E. Tolosa в 1954 г. и английским врачом W. Hunt в 1961 г. [1,2]. В 1966 г. Smith et al. было предложено назвать синдром фамилиями врачей, впервые описавших данную патологию [3]. Частота встречаемости составляет 1–2 случая на 1 млн населения, соотношение мужчин и женщин 1:1, пик заболеваемости приходится на 40–60 лет. Причина возникновения синдрома по настоящее время остается неясной, существует множество этиологических факторов развития, таких как вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, аутоиммунное идиопатическое воспаление мозговых оболочек, лимфома, аневризмы и др. [4]. В крайне редких случаях симптомокомплекс, характерный для синдрома Толоса-Ханта, может становиться проявлением распространенной стадии гипертрофического базального пахименингита — хронического прогрессирующего воспалительного фиброза твердой мозговой оболочки, приводящему к ее диффузному увеличению [4–6].

Клинически синдром Толоса-Ханта проявляется симптомами повреждения анатомических структур, проходящих через верхнюю глазничную щель. К данным образованиям относятся: 1-я ветвь тройничного нерва, глазодвигательные нервы — глазодвигательный (III), блоковый (IV) и отводящий (VI) ЧМН, глазная артерия, окруженная сверху симпатическим сплетением, и верхняя глазная вена. Симптомокомплекс включает в себя полную офтальмоплексию (отсутствие движения одного глазного яблока во все стороны за счет паралича глазодвигательных мышц (3,4,6 пара ЧМН), птоз, мидриаз), экзофтальм на стороне поражения, нейропатическую боль (жгучие боли в области орбиты, лба или виска (за счет поражения 1 ветви тройничного нерва)) [7,8,9].

Согласно критериям, утвержденным международным сообществом по изучению головной боли в 2004 и дополненным в 2010 годах, диагноз синдрома Толоса-Ханта устанавливается на основании клинической симптоматики, неврологического статуса, данных нейровизуализации, а также при обязательной верификации данных морфологического исследования — выявление гранулемы в наружной стенке кавернозного синуса или в проекции верхней глазничной щели [10]. Синдром Толоса-Ханта в редких случаях может имитировать распространенный процесс при гипертрофическом базальном пахименингите с во-

влечением структур орбиты, а также структур, проходящих через верхнюю глазничную щель, вызывая их механическую компрессию за счет утолщения твердой мозговой оболочки. Клиническое отличие ГБП от СТХ помимо поражения структур ВГЩ дополнительно проявляется в виде прогрессирующей головной боли, односторонней дисфункцией зрительного нерва (выраженное снижение зрения на стороне поражения), а также развитием судорожных пароксизмов и атаксии в результате недавно перенесенной инфекции, как проявления раздражения оболочек головного мозга [11]. По статистике встречаемости симптомов, наиболее часто ГБП проявляется в виде головной боли, пареза глазодвигательных нервов, снижения зрения [12].

При нейровизуализации на МРТ с контрастным усилением ГБП проявляется в виде линейного, реже узлового, утолщения и контрастирования твердой мозговой оболочки [13]. Морфологически базальный пахименингит верифицируется как фиброз, воспалительная инфильтрация мозговых оболочек лимфоцитами Т-хелперами и плазматическими клетками, гиалинизацией коллагена при взятии биоптата.

Тактика лечения СТХ заключается в системном введении высоких доз иммуносупрессоров, глюкокортикостероидов (до 40 мг/сутки) [14]. Как правило, после 48–72 часов после назначения данной схемы, наблюдается выраженная положительная динамика в виде регресса неврологического дефицита и нивелирования гранулем в наружной стенке кавернозного синуса [15].

Однако, такой эффект достигается лишь при первичном этиопатологическом генезе данного заболевания, при вторичных явлениях лечение может носить ограниченный эффект или не иметь его вовсе. В таком случае необходимо правильно верифицировать диагноз и установить причину основного заболевания, маскирующегося под СТХ. При гипертрофическом базальном пахименингите биопсия образования с определением посева на бактериальную и грибковую флору с высокой долей вероятности позволяет определить диагноз основного заболевания и назначить необходимую схему консервативного лечения. При гипертрофическом разрастании оболочек внутри орбиты показано хирургическое удаление плюск-ткани с декомпрессией мягкотканых, невралгических и сосудистых структур.

Нами был осуществлен литературный поиск с 2000 по 2022 гг. с помощью доступных баз данных медицинской литературы: PubMed, Cyberleninka,

Elibrary. Учитывая редкость заболевания, в литературных базах данных описано менее 10-ти клинических случаев нейрохирургического диагностического лечения при ГБП, маскирующимся под псевдосиндром Толоса-Ханта. Так, Sumida et al. проводили нейрохирургическую биопсию с последующей гормональной терапией при помощи птерионального доступа у 48-летней женщины, на основании гистологической верификации поставлен диагноз ГБП [4]. Mandrioli et al. представили случай возникновения синдрома Толоса-Ханта у пациента с актиномикозом кавернозного синуса, которому впоследствии была выполнена трансфеноидальная эндоскопическая биопсия с последующей гистологической верификацией ГБП [16]. Bosch et al. описали 2 случая синдрома Толоса-Ханта у пациентов 53 и 62 лет с гипертрофическим базальным пахименингитом [17]. Одному пациенту была выполнена биопсия с последующим консервативным лечением, второму пациенту биопсия не проводилась в связи с неоперабельностью образования и тяжелым соматическим статусом. Ronomarev et al. в своем исследовании описывает проведение биопсии с подтверждением диагноза ГБП у двух пациентов [18]. Muthukumar et al. проводили биопсию образования височной области у 62-летней пациентки с СТХ до терапии кортикостероидами, установлен диагноз ГБП при верификации морфологических данных [19].

Клинический случай

Пациентка М. 39 лет, поступила в плановом порядке в ГКБ им. С. П. Боткина с жалобами на острое снижение зрения на правый глаз, локальные жгучие боли в правом глазу, головные боли, головокружение, периодическую тошноту. В анамнезе заболевания вышеуказанные жалобы с 2020 года. В 2020 году пациентка перенесла правосторонний внутренний отит, проводилась тимпаностомия. Длительное время наблюдалась у офтальмологов с клиническим диагнозом — синдром Толоса-Ханта, проводилась симптоматическая гормональная терапия с незначи-

тельным эффектом (частичный регресс птоза). При выполнении МРТ головного мозга — МР-картина объемного образования правой орбиты размерами до 2.2*3.2*2.5 см с компрессией правого зрительного нерва, утолщение мозговых оболочек вдоль намета мозжечка, кавернозного синуса (Рис. 1)

В неврологическом статусе отмечено секторальное выпадение полей зрения латерально справа, грубое снижение остроты зрения справа, правосторонняя тотальная офтальмоплегия, общемозговая симптоматика в виде головных болей, головокружений. При предоперационном осмотре офтальмолога — правый глаз отклонен кнаружи на 5°, при офтальмометрии по Гертелю выявлен правосторонний экзофтальм, выявлен птоз, отсутствие реакции зрачка на свет, мидриаз.

С учетом клинической картины, данных анамнеза, неврологического статуса, нейровизуализации пациентке было показано проведение оперативного лечения — микрохирургическое удаление новообразования правой орбиты с декомпрессией правого зрительного нерва. Интраоперационно был выполнен правосторонний супраорбитальный доступ с дополнительной резекцией наружных отделов крыла основной кости. Экстрадурально выделена крыша орбиты и с помощью бора и кусачек проведена ее частичная резекция по ходу зрительного нерва. Дополнительно выполнено вскрытие ТМО полуовальным разрезом к основанию черепа. Мозг обычного цвета, пульсирует. После вскрытия прехиазмальной цистерны выделен правый зрительный нерв. Проведена декомпрессия зрительного нерва с рассечением фасции орбиты и дополнительной резекцией крыши орбиты. Нерв сероватого цвета, ишемизирован, сдавлен фиброзной плюс-тканью по типу “муфты”. Образование частично удалено кускованием (Рис. 2). Гемостаз при АД 130/80. ТМО ушита непрерывным швом. Костный лоскут уложен на место и фиксирован костными швами. Послойное ушивание раны.

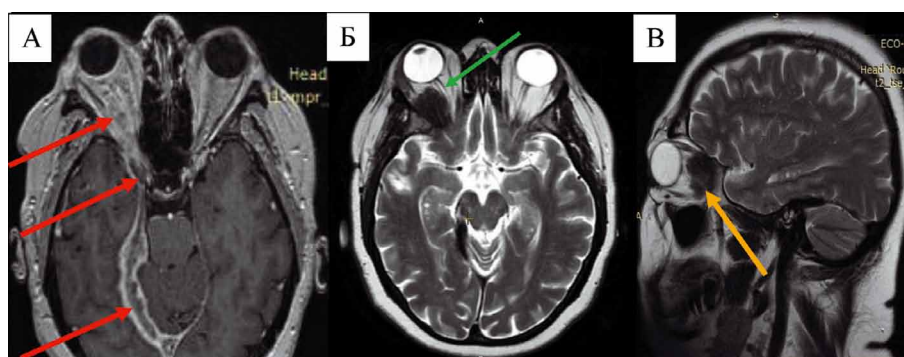


Рисунок 1. МРТ головного мозга до проведения оперативного лечения: Аксиальные срезы, T1-взвешенное изображение с контрастным усилением (А), красными стрелками указано объемное образование, направляющееся от намета мозжечка до орбиты; T2-взвешенное изображение (Б), зеленой стрелкой отмечен компримированный новообразованием правый зрительный нерв. T2-взвешенное изображение, сагиттальный срез (В) (Желтой стрелкой отмечено образование в правой орбите). Figure 1. MRI of the brain before surgical treatment: Axial sections, T1-weighted image with contrast enhancement (A), red arrows indicate a mass lesion extending from the cerebellum to the orbit; T2-weighted image (B), the green arrow marks the tumor-compressed right optic nerve. T2-weighted image, sagittal section (B) (Yellow arrow indicates the formation in the right orbit)

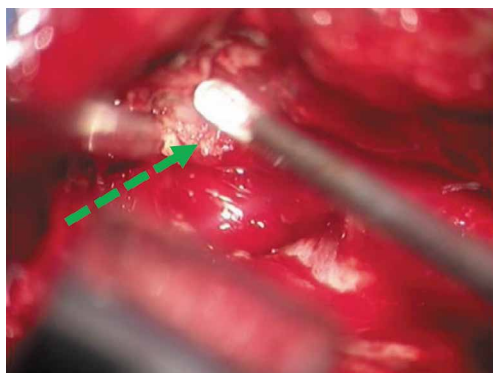


Рисунок 2. Интракраниальный этап оперативного лечения. Удаление новообразования правой орбиты (Зеленый пунктир).
Figure 2. Intracranial stage of surgical treatment. Removal of neoplasm of the right orbit (Green dotted line).

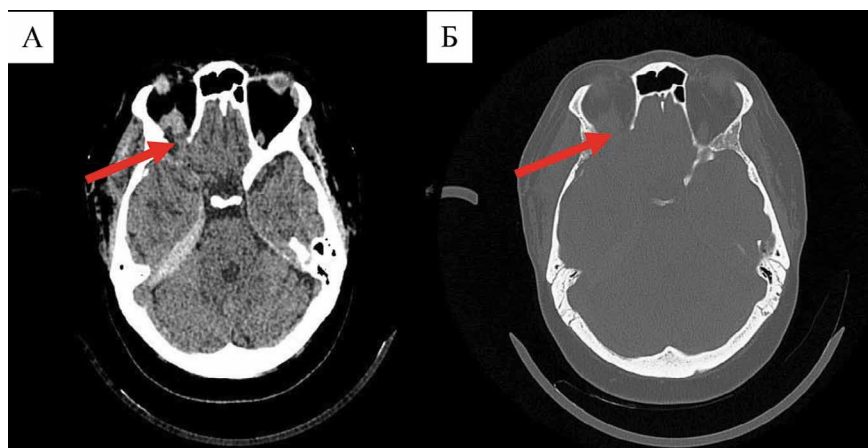


Рисунок 3. Компьютерная томография головного мозга после оперативного лечения. (А) Аксиальный срез; (Б) Аксиальный срез, костный режим, красной стрелкой указана декомпрессия крыши правой орбиты, образование частично удалено.
Figure 3. Computed tomography of the brain after surgical treatment. (A) Axial section; (B) Axial section, bone view, red arrow indicates decompression of the roof of the right orbit, neoplasm partially removed.

Послеоперационный период был пройден без осложнений, проводилось симптоматическое консервативное лечение. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. В неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде регресса болевого синдрома, общемозговой симптоматики, атаксии, частичного регресса офтальмоплегии. Пациентка была повторно осмотрена офтальмологом — отмечена положительная динамика в виде увеличения объема движения правого глазного яблока, регресса экзофтальма, отмечено улучшение светоощущения в правом глазу. Были получены результаты морфологической верификации — в биоптатах фрагменты фиброзно-мышечной и жировой ткани с очаговыми кровоизлияниями, мелкими кальцинатами, наличием лимфоидной инфильтрацией и участками гиалиноза — установлен диагноз гипертрофический базальный пахименингит. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение и дальнейшее лечение у невролога по месту жительства.

Результаты и обсуждение

Сочетание гипертрофического базального пахименингита и синдрома Толоса-Ханта является очень редкой патологией. Учитывая, что данное заболевание находится на стыке взаимодействия нескольких врачебных специальностей и, как правило, не имеет четкой клинической картины, пациенты проходят

длительное обследование у множества специалистов, что негативно сказывается в динамике на их качестве жизни и функции нервных структур. В описанном нами случае проводилась дифференциальная диагностика, рассматривалось несколько этиологических вариантов (опухолевое образование, воспалительные, дегенеративные патологии). Верное направление в постановке клинического диагноза при данной патологии — неврологический и офтальмологический статусы и коллегиальное обсуждение между специалистами.

Нами также были проанализированы клинические описательные случаи гипертрофического базального пахименингита и синдрома Толоса-Ханта как у зарубежных, так и у отечественных авторов. При анализе полученных данных отмечено, что из всех включенных серий случаев наиболее частой локализацией поражения была СЧЯ ($n=6$), поражение орбиты было редким проявлением данного заболевания и отмечено только в 2 наблюдениях. Описанных случаев компрессии зрительного нерва плюс-тканью при ГБП в настоящее время в литературе не представлено.

Согласно полученным ретроспективным данным авторы отмечают сложности в постановке диагноза на основании одних лишь лабораторно-инструментальных исследований и объективного осмотра. При проведении биопсии образования отмечается высо-

кая информативность морфологического исследования, что является хорошим показателем при такой редкой патологии и дает возможность врачам правильно назначить соответствующую схему лечения. Большинство авторов, описавших сочетание ГБП и СТХ, придерживаются тактики проведения церебральной биопсии для оперативности установления точного диагноза [15–18]. Однако, ввиду редкости данной патологии, проявляющейся перекрестом симптоматических явлений с другими синдромами и частой неточностью неврологического статуса, пациенты с ГБП поступают на профильное лечение уже при распространенной, а чаще даже запущенной, стадии заболевания. При возникновении компрессии зрительного нерва, требуется незамедлительное хирургическое ее устранение для освобождения функционально значимых структур и возможности регресса неврологического дефицита. В описанном нами случае, пациент поступил на хирургическое лечение уже при распространенном процессе в орбите, что отрицательно сказалось на восстановлении зрительных функций в послеоперационном периоде. Оперативность хирургического лечения и скорость установления основного диагноза играют решающую роль для сохранности функционально значимых невралных структур, что необходимо учитывать при ведении пациентов с ГБП.

Выводы

Сочетание синдрома Толоса-Ханта и гипертрофического базального пахименингита у пациентов является редкой патологией и в отечественной и зарубежной литературе описано всего в нескольких случаях [15–18]. Ряд авторов придерживаются консервативной терапии у пациентов с небольшими объемами поражения, в случае объемного поражения различных структур авторы применяют церебральную биопсию для гистологической верификации диагноза, которая в свою очередь является золотым стандартом

диагностики. Посев полученного биоптата на выявление инфекционного агента (бактериального или грибкового) позволяет сформировать объективную тактику консервативного лечения. Примеров нейрохирургического лечения, направленного на декомпрессию невралных структур орбиты при утолщении мозговых оболочек в результате воспалительных процессов, в настоящее время в литературе не описано. Представленный нами клинический случай показывает возможность одномоментного освобождения невралных структур орбиты от патологических тканей и их забора для определения морфологического диагноза с последующим проведением консервативного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Иванов Владислав Вадимович/ Ivanov Vladislav Vadimovich
<https://orcid.org/0000-0003-3827-8676>

Шестаков Андрей Александрович/
Shestakov Andrey Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-0978-4353>

Горожанин Александр Вадимович/
Gorozhanin Aleksandr Vadimovich
<https://orcid.org/0000-0002-3593-7034>

Мухина Ольга Владимировна/ Mukhina Olga Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0002-7536-3661>

Древал Олег Николаевич/ Dreval Oleg Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-8944-9837>

Литература/References

1. Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoidal aneurysm. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1954;17(4):300–2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.17.4.300>
2. Hunt WE, Meagher JN, Lefever HE, Zeman W. Painful ophthalmoplegia. Its relation to indolent inflammation of the cavernous sinus. *Neurology*. 1961;11:56–62. <https://doi.org/10.1212/wnl.11.1.56>
3. Smith JL, Taxdal DS. Painful ophthalmoplegia. The Tolosa-Hunt syndrome. *American journal of ophthalmology*. 1966;61(6):1466–1472.
4. Sumida M, Taguchi H, Eguchi K, Kuroki K. A case of idiopathic cranial hypertrophic pachymeningitis presenting Tolosa-Hunt syndrome. *No To Shinkei*. 2000;52(6):523–7.
5. Keshavaraj A, Gamage R, Jayaweera G, Gooneratne IK. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis presenting with a superficial soft tissue mass. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2012;3(2):193–5. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.98240>
6. Rossi S, Giannini F, Cerase A, Bartolini S, Tripodi S, Volpi N, Vatti G, Passero S, Galluzzi P, Ulivelli M. Uncommon findings in idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *Journal of neurology*. 2004;251(5):548–55. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0362-y>
7. Beraldin BS, Felippu A, Martinelli F, Patricio HC. Tolosa-Hunt syndrome mimicking cavernous sinus tumor. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2013;79(2):256., 79(2), 256. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130043>
8. La Mantia L, Erbetta A, Bussone G. Painful ophthalmoplegia: an unresolved clinical problem. *Official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2005;26 Suppl 2: s79–82. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0414-9>
9. Paović J, Paović P, Bojković I, Nagulic M, Sredović V. Tolosa-Hunt syndrome-diagnostic problem of painful ophthalmoplegia. *Vojnosanitetski pregled*. 2012;69(7):627–30.

10. Colnaghi S, Versino M, Marchioni E, Tassorelli C, Bastianello S, Sandrini G, Nappi G. A prospective multicentre study to evaluate the consistency of the IHS diagnostic criteria, the usefulness of brain MRI for the diagnosis, follow-up and treatment management, and the outcome after high dosage 6-methylprednisolone therapy, in subjects with Tolosa-Hunt syndrome. *The journal of headache and pain*. 2010;11(3):285. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0206-3>
11. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, Shah A, Mitnick HJ. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004;62(5):686–94. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113748.53023.b7>
12. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA neurology*. 2014;71(6):785–93. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.243>
13. Martin N, Masson C, Henin D, Mompoin D, Marsault C, Nahum H. Hypertrophic cranial pachymeningitis: assessment with CT and MR imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1989;10(3):477–84.
14. Менделевич Е. Г., Фаттахова Ч. С., Богданов Э. И. Гипертрофический пахименингит: современные критерии диагностики и дифференциации (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):42–46. [Mendelevich Ye.G., Fattakhova Ch.S., Bogdanov E. I. Gipertroficheskiy pakhimeningit: sovremennyye kriterii diagnostiki i differentsiatsii (klinicheskoye nablyudeniye i obzor literatury). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2015;7(2):42–46. (In Russ.)]
15. Пономарев В. В. Синдром Толоза–Ханта. Аутоиммунные заболевания в неврологии. — Минск, 2000. — С.238–247. [Ponomarev V. V. Sindrom Toloza–Khanta. Autoimmunnye zabolevaniya v nevrologii. — Minsk, 2000. — С.238–247. (In Russ.)]
16. Mandrioli J, Frank G, Sola P, Leone ME, Guaraldi G, Guaraldi P, Collina G, Roncaroli F, Cortelli P. Tolosa-Hunt syndrome due to actinomycosis of the cavernous sinus: the infectious hypothesis revisited. *Headache*. 2004;44(8):806–11. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04149.x>
17. Bosch J, Ortega-Aznar A, Tintoré M, Río J, Ferreira R, Rubio E, Rovira A, Abilleira S, Mauleón A, Montalbán X, Boada M, Codina A. Paquimeningitis hipertrófica. Revisión histórica a propósito de dos casos y relación patogénica con el síndrome Tolosa-Hunt y el pseudotumor orbitario [Hypertrophic pachymeningitis. A review of the histories of two cases and pathological relationship with the Tolosa-Hunt syndrome and the orbital pseudotumor]. *Revista de neurologia*. 2000;31(10):946–51.
18. Ponomarev VV. Hypertrophic basal pachymeningitis presenting as Tolosa-Hunt syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2014;114(8):78–81.
19. Muthukumar N, Senthilbabu S, Usharani K. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis masquerading as Tolosa-Hunt syndrome. *Official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2005;12(5):589–92. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.08.016>



КОРТИКОБУЛЬБАРНЫЕ МОТОРНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ХИРУРГИИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЧЕТВЕРТОГО ЖЕЛУДОЧКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

К. Н. Лаптева, Р. А. Суфианов, А. А. Огурцова,
Д. И. Пицхелаури, В. В. Подлепич

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. 4-я Тверская-Ямская 16, Москва, 125047

РЕЗЮМЕ. При хирургическом лечении объемных образований ствола головного мозга и четвертого желудочка применение интраоперационного мониторинга является обязательным условием проведения таких операций. Кортикобульбарные моторные вызванные потенциалы позволяют в реальном времени оценивать функциональное состояние каудальной группы черепных нервов. В данной работе обсуждаются возможности применения данного метода в нейрохирургии и приведено описание клинического наблюдения с применением во время операции метода кортикобульбарных моторных вызванных потенциалов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, кортикобульбарные моторные вызванные потенциалы, задняя черепная ямка.

Для цитирования: Лаптева К. Н., Суфианов Р. А., Огурцова А. А., Пицхелаури Д. И., Подлепич В. В. Кортикобульбарные моторные вызванные потенциалы в хирургии объемных образований ствола головного мозга и четвертого желудочка (обзор литературы и клиническое наблюдение). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(4):117–121. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_117

CORTICOBULBAR MOTOR EVOKED POTENTIALS IN BRAINSTEM AND 4-TH VENTRICLE SURGERY (A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW)

K. N. Lapteva, R. A. Sufianov, A. A. Ogurtsova, D. I. Pitskhelauri, V. V. Podlepich

Burdenko Neurosurgical Institute, 4-ya Tverskaya-Yamskaya Str., Moscow, Russia, 125047

SUMMARY. In the surgical treatment of fossa posterior neoplasms, especially when they are localized in the brainstem and in the fourth ventricle, the use of intraoperative neurophysiologic monitoring is an obligatory tool for such operations. Corticobulbar motor evoked potentials allow to assess the functional state of the caudal group of cranial nerves in real-time. This article discusses the possibilities of this method in neurosurgery and shows a clinical observation with the use of corticobulbar motor evoked potentials during surgery.

KEY WORDS: intraoperative neurophysiologic monitoring, corticobulbar motor evoked potentials, fossa posterior surgery.

For citation: Lapteva K. N., Sufianov R. A., Ogurtsova A. A., Pitskhelauri D. I., Podlepich V. V. Corticobulbar motor evoked potentials in brainstem and 4-th ventricle surgery (a case report and literature review). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):117–121. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_117

Введение.

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОМ) включает в себя два основных направления: инструменты «мониторинга» и «картирования». «Мониторинг» выявляет нейрофизиологические изменения, вызванные хирургическими действиями, позволяя скорректировать тактику хирургии до того момента, пока не возникли необратимые неврологические нарушения [1]. «Картирование» позволяет провести идентификацию анатомических структур и тем самым сохранить их целостность [2].

В хирургии субтенториальных образований наиболее используемой техникой «картирования» является метод идентификации ядер и корешков черепных нервов [2]. Одной из относительно новых модальностей «мониторинга» в хирургии субтенториальных образований является метод кортикобульбарных моторных вызванных потенциалов (КБ-МВП).

В данной работе представлено обсуждение модальности КБ-МВП в хирургии объемных образований задней черепной ямки (ЗЧЯ), показаны его

достоинства и недостатки, а также представлено клиническое наблюдение с использованием метода КБ-МВП.

Обсуждение модальности КБ-МВП.

Хирургия на структурах ЗЧЯ сопряжена с рисками нарастания неврологической симптоматики ввиду близости расположения жизненно важных анатомических образований. Одним из наиболее серьезных осложнений является бульбарный синдром, развитие которого нередко требует лечения в отделении реанимации [3,4].

Необходимость оценки функции каудальной группы нервов во время оперативного вмешательства вызвана основными целями: стремление к радикальности удаления опухоли с одновременным сохранением анатомической целостности ядер черепных нервов; прогнозирование появления бульбарного синдрома для определения тактики ведения пациента в раннем послеоперационном периоде (продолжительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), установка трахеостомы, зондовое питание и т.д.).

Одним из методов «мониторинга» функционального состояния ядер каудальной группы черепных нервов и самих нервов во время операции на стволе головного мозга является метод КБ-МВП [2, 5]. КБ-МВП — результат активации кортикобульбарного тракта при стимуляции моторной зоны коры электрическим током и регистрации потенциалов от мышц, иннервируемых IX, X, XII парами черепных нервов (задняя стенка глотки, мышцы корня языка).

Впервые данный метод был описан в работе Dong и соавт. на примере записи моторных вызванных потенциалов (МВП) от мышц, иннервируемых лицевым нервом [6], а в дальнейшем был модифицирован для регистрации потенциалов от мышц, иннервируемых каудальной группой черепных нервов [5].

Во время исследования проводится стимуляция моторной коры пружинными электродами, установленными на скальпе, чаще всего в точках С3(+); С4(+)/Сз [5]. По данным ряда авторов рекомендуется использовать следующие параметры стимуляции: пачка стимулов в количестве 3–5 штук, длительность каждого импульса составляет 0,2–0,5 мс, разделенные межстимульным интервалом в 1–2 мс, частота повторения пачки стимула — 2 Гц, интенсивность стимула 50–150 мА [7–9].

Несмотря на относительную простоту метода, существуют методические технические трудности в проведении ИОМ с использованием метода КБ-МВП:

1. Неудовлетворительная воспроизводимость ответов (76–92 %) по причине возникновения высокоамплитудного артефакта от стимула вследствие близкого расположения регистрирующих и стимулирующих электродов [8].
2. При транскраниальной стимуляции возможна активация периферической части каудальной группы черепных нервов. Поэтому для дифференциации центрального и периферического ответа через 40–90 мс после пачки основных

стимулов рекомендовано подавать единичный стимул. Показано, что только пачкой коротких стимулов можно активировать кортикобульбарный тракт, а единичным стимулом активируется периферическая часть нерва [5, 6, 10–12].

По данным литературы существует несколько подходов в выборе критериев для оценки повреждения кортикобульбарного тракта по результатам применения метода КБ-МВП: изменение морфологии ответов (изменение формы и полифазности ответа) [8]; изменение численных характеристик ответа (снижение амплитуды ниже 30–50 % от исходного уровня) [8,11].

Использование метода КБ-МВП в хирургии объемных образований ствола головного мозга и четвертого желудочка в доступной литературе представлено достаточно узко [13–14]. В большинстве случаев работы посвящены исследованиям функции лицевого нерва при хирургии новообразований мостомозжечкового угла (ММУ) [6, 8, 10]. Если говорить о методе КБ-МВП, то в основном работы посвящены клиническим наблюдениям пациентов с использованием метода КБ-МВП и методологическим описаниям самого метода [5, 9]. Также представлены работы с использованием метода КБ-МВП в группе пациентов с патологией другой локализации [15]. В работе Kulmann, выполненной на 63 пациентах с объемными образованиями ЗЧЯ, показана существенная корреляция между наличием неврологической симптоматики после операции и изменениями параметров КБ-МВП [14].

Таким образом, метод КБ-МВП может являться перспективным инструментом в нейрохирургии для прогнозирования появления симптоматики со стороны каудальной группы черепных нервов, однако не до конца изучен.

Далее представлено клиническое наблюдение, показывающее возможность применения метода КБ-МВП в прогнозировании нарастания симптоматики со стороны каудальной группы черепных нервов у пациента с опухолью четвертого желудочка.

Клиническое наблюдение. Пациенту М, 20 лет 11 лет назад было диагностировано объемное образование шишковидной железы, проведено микрохирургическое удаление новообразования. При морфологическом исследовании установлен диагноз герминативно — клеточной опухоли. Пациент прошел 4 курса полихимиотерапии и получил лучевую терапию. В течение 10 лет у пациента не отмечалось рецидива заболевания. За 8 месяцев до настоящего обращения появилась общемозговая симптоматика. По данным МРТ был диагностирован продолженный рост опухоли. Пациенту было проведено 3 курса химиотерапии. При контрольном МРТ исследовании было отмечено увеличение объема опухоли в области прозрачной перегородки, а также визуализировалось объемное образование в области ствола головного мозга и четвертого желудочка (рисунок 1).

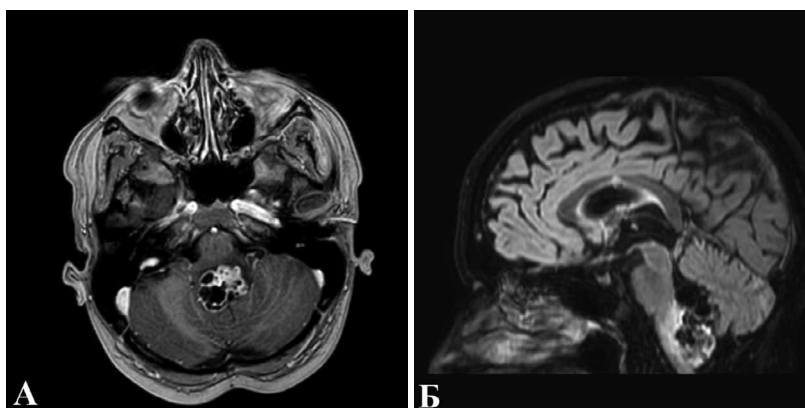


Рисунок 1. МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастным усилением в аксиальной проекции (а) и в режиме FLAIR в сагиттальной проекции (б) до оперативного вмешательства.

Figure 1. T1 magnetic resonance imaging with contrast before operation in the axial (a) and sagittal (b) projections.

Рекомендовано удаление опухоли. В неврологическом статусе до операции отмечены общемозговая симптоматика и нарушение функции IX, X пар черепных нервов с обеих сторон. Пациент испытывал трудности при проглатывании твердой пищи.

Пациент подготовлен к оперативному вмешательству. После интубации трахеи анестезиологом были установлены игольчатые электроды в заднюю стенку глотки и корень языка с двух сторон. Операция выполнялась в положении prone на операционном столе.

Интраоперационный мониторинг КБ-МВП проводили прибором Нейрософт (Россия). Стимулирующие скальповые пружинные электроды были установлены в точках C3-C4 по международной схеме «10–20 %». До начала операции были зарегистрированы хорошо воспроизводимые МВП от мышц, иннервируемых каудальной группой черепных нервов (рисунок 2). Параметры стимуляции были следующие: 5 импульсов, длительность каждого — 550 мкс, межстимульный интервал — 2 мс, сила стимула — 75 мА, интенсивность стимуляции — 84–100 мА, через 40 мс после основной серии

стимулов подавался единичный стимул с аналогичными параметрами.

Осуществлена резекционная трепанация черепа. Был произведен доступ к области IV желудочка и начато удаление опухоли. Опухоль занимала практически всю полость IV желудочка, представляла собой гетерогенную структуру, плотной и зернистой консистенции со множеством кист. Постепенно была резецирована дорсальная часть опухоли. В процессе удаления вентральной части опухоли было обнаружено, что опухоль грубо инфильтрирует нижние отделы ромбовидной ямки; на этом этапе операции были отмечены гемодинамические реакции в виде артериальной гипертензии до 160 мм рт. ст.. В тоже самое время по данным ИОМ отмечено снижение амплитуды КБ-МВП от всех исследуемых мышц, отмечалось снижение полифазности ответов по морфологии (рисунок 2). После стабилизации гемодинамических показателей, опухоль была резецирована полностью. Последующего восстановления амплитуды М-ответов от мышц, иннервируемых каудальной группы черепных нервов не отмечалось, даже при увеличении интенсивности стимуляции.

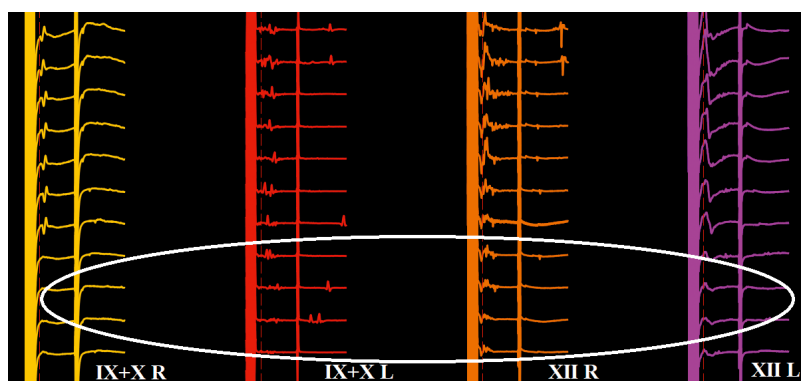


Рисунок 2. На рисунке представлен мониторинг КБ-МВП от мышц, иннервируемых IX, X, XII парами черепных нервов билатерально. Отмечается снижение амплитуды КБ-МВП от всех исследуемых мышц во время удаления опухоли в области пирамиды.

Figure 2. In the figure, motor evoked potentials of cranial nerve IX, X, XII are being recorded. Indication shows reduction of MEPs during removal of a tumor in the area of calamus scriptorius.

После окончания операции пациент был переведен в ОРИТ. Ожидая нарастание неврологической симптоматики со стороны каудальной группы черепных нервов, было принято решение о продлении ИВЛ и седации пропофолом в дозе 3 мг/кг/час на 12 часов. На следующий день после прекращения седации уровень бодрствования оценивался в 15 баллов по ШКГ. При осмотре было отмечено отсутствие кашлевого рефлекса, скопление слюны в ротовой полости, невозможность выведения языка за линию зубов. С целью протекции дыхательных путей от аспирации была выполнена трахеостомия и продолжена ИВЛ через трахеостомическую трубку. На третьи сутки после операции отмечалось восстановление нормального респираторного драйва, пациент был переведен на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку. Питание осуществлялось через назогастральный зонд. На четвертые сутки после выполнения хирургического вмешательства пациент был переведен в клиническое отделение для дальнейшей реабилитации.

Таким образом, отрицательная динамика КБ-МВП во время операции спрогнозировала нарастание неврологической симптоматики после операции и в совокупности с клиническими данными определила тактику ведения пациента в послеоперационном периоде.

Заключение. Таким образом, во время хирургического вмешательства на структурах ствола головного мозга и четвертого желудочка в обязательном порядке необходимо оценивать в динамике функцию каудальной группы черепных нервов для принятия

решения о выборе щадящей тактики протекции дыхательных путей после операции. Наиболее вероятным решением данной задачи может являться применение метода КБ-МВП во время операции. Однако, в использовании метода КБ-МВП существуют неопределенности как технического, так и методологического характера, требующие дальнейших исследований и углубленного анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Лантева Кристина Николаевна/Lapteva Kristina Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0003-1163-7253>

Суфианов Ринат Альбертович/Sufianov Rinat Albertovich
<https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Анна Анатольевна Огурцова/Ogurtsova Anna Anatol'evna
<https://orcid.org/0000-0003-3595-2696>

Пицхелаури Давид Ильич/Pitskhelauri David Il'ich
<https://orcid.org/0000-0003-0374-7970>

Подлепич Виталий Вячеславович/
Podlepich Vitalij Vyacheslavovich
<https://orcid.org/0000-0002-3424-3815>

Литература/References

- Улитин А.Ю., Александров М.В., Малышев С.М., Костенко И.А., Топоркова О.А., Тастанбеков М.М., Себелев К.И., Сафаров Б.И. Эффективность интраоперационного моторного картирования при резекции опухолей центральных извилин. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2017;9(1):57–62. [Ulitin AY, Aleksandrov MV, Malyshev SM, Kostenko IA, Toporkova OA, Tastanbekov MM, Sebelev KI, Safarov BI. Effectiveness of intraoperative motor mapping during resection of rolandic brain tumors. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2017;9(1):57–62. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41260941>
- Sala F, Coppola A, Tramontano V. Intraoperative neurophysiology in posterior fossa tumor surgery in children. Child's nervous system. 2015;31(10):1791–1806. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2893-1>
- Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Олюшин В.Е., Пустовой С.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с менингиомами области БЗО. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2017;9(1):36–42. [Kukanov KK, Tastanbekov MM, Olyushin VE, Pustovoy SV. The foramen magnum meningiomas: immediate and long-terms results. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2017;9(1):36–42. (In Russ.).] eLIBRARY ID: 41260938 EDN: REBCQI <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41260938>
- Procaccio F, Gambin R, Leonardo G. Complications of brain stem surgery: Prevention and treatment. Operative Techniques in Neurosurgery. 2000;3(2):155–157. <https://doi.org/10.1053/oy.2000.6568>
- Deletis V, Fernández-Conejero I. Intraoperative Monitoring and Mapping of the Functional Integrity of the Brainstem. Journal of clinical neurology. 2016;12(3):262–273. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.3.262>
- Dong C, Macdonald D, Akagami R, Westerberg B, Alkhani A, Kanaan I, Hassounah M. Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. Clinical neurophysiology. 2005;116(3):588–296. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.09.013>
- Deletis V, Fernandez-Conejero I, Ulkatan S, Costantino P. Methodology for intraoperatively eliciting motor evoked potentials in the vocal muscles by electrical stimulation of the corticobulbar tract. Clinical neurophysiology. 2009;120(2):336–341. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.013>
- Goto T, Muraoka H, Kodama K, Hara Y, Yako T, Hongo K. Intraoperative Monitoring of Motor Evoked Potential for the Facial

- Nerve Using a Cranial Peg-Screw Electrode and a «Threshold-level» Stimulation Method. *Skull Base*. 2010;20(6):429–234. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1261270>
9. Morota N, Ihara S, Deletis V. Intraoperative neurophysiology for surgery in and around the brainstem: role of brainstem mapping and corticobulbar tract motor-evoked potential monitoring. *Child's nervous system*. 2010;26(4):513–21. <https://doi.org/10.1007/s00381-009-1080-7>
 10. Acioly M, Liebsch M, Carvalho C, Gharabaghi A, Tatagiba M. Transcranial electrocortical stimulation to monitor the facial nerve motor function during cerebellopontine angle surgery. *Neurosurgery*. 2010;66(6):354–361. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000369654.41677.b7>
 11. Kim K, Cho C, Bang M, Shin H, Phi J, Kim S. Intraoperative Neurophysiological Monitoring: A Review of Techniques Used for Brain Tumor Surgery in Children. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2018;61(3):363–375. <https://doi.org/10.3340/jkns.2018.0078>
 12. Tellez M, Ulkatan J, Urriza B, Arranz-Arranz B, Deletis V. Neurophysiological mechanism of possibly confounding peripheral activation of the facial nerve during corticobulbar tract monitoring. *Clinical neurophysiology*. 2016;127(2):1710–1716. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.042>
 13. Ito E, Ichikawa M, Itakura T, Ando H, Matsumoto Y, Oda K, Sato T, Watanabe T, Sakuma J, Saito K. Motor evoked potential monitoring of the vagus nerve with transcranial electrical stimulation during skull base surgeries. *Journal of neurosurgery*. 2013;118(1):195–201. <https://doi.org/10.3171/2012.10.JNS.12383>
 14. Kullmann M, Tatagiba M, Liebsch M, Feigl G. Evaluation of the Predictive Value of Intraoperative Changes in Motor-Evoked Potentials of Caudal Cranial Nerves for the Postoperative Functional Outcome. *World neurosurgery*. 2016;95:329–334. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.07.078>
 15. Kim D, Jo S, Youn M, Hyun S, Kim K, Jahng T, Kim H, Park K. Corticobulbar motor evoked potentials from tongue muscles used as a control in cervical spinal surgery. *Clinical neurophysiology practice*. 2017;2:124–129. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.05.003>



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_122

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Э. Т. Назаралиева¹, А. П. Герасимов¹, Э. Т. Назаралиева⁴,
Ю. М. Забродская¹, М. А. Шевцов^{2,3}, К. А. Самочерных¹

¹ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова»
— филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

² «Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

³ «Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, 197341, Россия

⁴ «Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева», Бишкек, Кыргызстан

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ литературных данных о факторах прогноза течения и эффективности лечения наиболее распространенных злокачественных опухолей головного мозга у детей — медуллобластом, глиом высокой степени злокачественности, эпендимом.

Отмечено, что полученные в последние годы новые данные о молекулярном патогенезе основных групп злокачественных опухолей головного мозга послужили основой для разработки систем стратификации рисков, поиска факторов прогноза и совершенствования методов лечения церебральных опухолей у детей. Представлены примеры шкал, позволяющих выявить кандидатов на хирургическое вмешательство у пациентов с рецидивами церебральных опухолей с оценкой дальнейшего прогноза и возможностью разработки персонализированной тактики послеоперационного лечения.

Указано, что интеграция клинических и биологических данных для обеспечения дифференцированного подхода к лечению детских церебральных опухолей, адаптированного к уровням риска, потенциально может изменить интенсивность традиционной терапии и сделать возможным внедрение в клиническую практику новых методов лечения этих опухолей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: представить анализ литературных данных о факторах прогноза течения и эффективности лечения наиболее распространенных злокачественных опухолей головного мозга у детей — медуллобластом, глиом высокой степени злокачественности, эпендимом.

С целью получения полной и актуальной информации были выполнены поисковые запросы в различных соответствующих базах данных: MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, International Pharmaceutical Abstracts, Pub Med Central, Киберленинка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детские церебральные опухоли, медуллобластома, эмбриональная опухоль, эпендимома, рецидивы церебральных опухолей, шкалы прогноза, молекулярно-генетические характеристики.

Для цитирования: Назаралиева Э. Т., Герасимов А. П., Назаралиева Э. Т., Забродская Ю. М., Шевцов М. А., Самочерных К. А. Современные подходы к прогнозированию течения и исходов лечения наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей головного мозга у детей (литературный обзор). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(4):122–132. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_122

MODERN APPROACHES TO PREDICTING THE COURSE AND OUTCOMES OF TREATMENT
OF THE MOST COMMON MALIGNANT BRAIN TUMORS IN CHILDREN
(LITERATURE REVIEW)

E. T. Nazaralieva¹, A. P. Gerasimov¹, E. T. Nazaralieva⁴,
Yu. M. Zabrodskaya¹, M. A. Shevtsov^{2,3}, K. A. Samochernych¹

¹ «Russian Research Neurosurgical Institute named after Prof. A. L. Polenov» — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC named after V. A. Almazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Mayakovsky str., 12, St. Petersburg, 191014

² «Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences», St. Petersburg, Russia

³ «World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine», Federal State Budgetary Institution «NMIC named after V. A. Almazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, 197341, Russia

⁴ «Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev», Bishkek, Kyrgyzstan

RESUME. The analysis of literature data on the factors of prognosis of the course and effectiveness of treatment of the most common malignant brain tumors in children — medulloblastoma, glioma of high malignancy, ependyma.

It is noted that the new data obtained in recent years on the molecular pathogenesis of the main groups of malignant brain tumors have served as the basis for the development of risk stratification systems, the search for prognostic factors and the improvement of methods of treatment of cerebral tumors in children. Examples of scales are presented that allow identifying candidates for surgical intervention in patients with recurrent cerebral tumors with an assessment of further prognosis and the possibility of developing personalized tactics for postoperative treatment.

It is indicated that the integration of clinical and biological data to provide a differentiated approach to the treatment of pediatric cerebral tumors, adapted to risk levels, can potentially change the intensity of traditional therapy and make it possible to introduce new methods of treatment of these tumors into clinical practice.

OBJECTIVE: to present an analysis of the literature data on the prognostic factors of the course and effectiveness of treatment of the most common malignant brain tumors in children — medulloblastoma, glioma of high malignancy, ependym.

In order to obtain complete and up-to-date information, search queries were performed in various relevant databases: MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, International Pharmaceutical Abstracts, Pub Med Central, Cyberleninka.

KEYWORDS: infantile cerebral tumors, medulloblastoma, embryonic tumor, ependymoma, relapses of cerebral tumors, prognosis scales, molecular genetic characteristics.

For citation: Nazaralieva E. T., Gerasimov A. P., Nazaralieva E. T., Zabrodskaya Yu. M., Shevtsov M. A., Samochernych K. A. Modern approaches to predicting the course and outcomes of treatment of the most common malignant brain tumors in children (literature review). Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):122–132. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_122

Введение.

Опухоли головного мозга (ОГМ) являются наиболее распространенными онкологическими заболеваниями детского возраста, наряду с онкогематологическими заболеваниями. Уровень заболеваемости в экономически развитых странах составляет примерно 6 на 100 000 детей, на их долю приходится около 25 % всех злокачественных новообразований у педиатрических пациентов [1–4]. Кроме того, отмечен рост заболеваемости ОГМ с 2,13 случаев на 100 000 детей в 1975 г. до 2,99 в 2017 г. [5]. В последние годы произошла эволюция представлений о биологических основах большинства ОГМ у детей, что позволяет повысить выживаемость больных, в частности за счет разработки новых направлений терапии и более точной стратификации пациентов с целью обеспечения адекватного применения соответствующих методов лечения. Интеграционный подход обеспечил увеличение 5-летней выживаемости с 55 % в 1975 г. до 76 % в 2017 г. [5].

Повышение показателей клинической эффективности лечения ряда ОГМ у детей обусловлено глав-

ным образом применением в нейроонкологии многопараметрической нейровизуализации, ряда новых нейрохирургических методов лечения, лучевой терапии и полихимиотерапии, а также совершенствованием поддерживающей терапии, применяемой у этой категории пациентов [3, 6]. Однако эти тенденции сопровождаются в большинстве случаев повышением токсичности проводимого лечения с рядом неблагоприятных последствий для самого ребенка, его семьи и общества. Более того, для ряда ОГМ прогноз остается неизменным уже десятки лет [6, 7].

Результаты исследований по разработкам и совершенствованию методов прогноза течения и исхода этой группы заболеваний позволяют констатировать, что возраст на момент постановки диагноза, пол, степень анаплазии опухоли, ее гистологические подтипы и анатомическая локализация являются основными прогностическими факторами. К примеру, исследования показали, что для детей, у которых ОГМ диагностирована в более старшем возрасте, как правило, характерна лучшая выживаемость по сравнению с пациентами раннего возраста [8].

Разрабатываемые в последние годы критерии прогноза ОГМ в большинстве случаев базируются на представлениях о молекулярных основах их патогенеза. Выявлен ряд молекулярных маркеров прогноза этих заболеваний, большинство ОГМ стратифицированы в отношении риска для пациентов, что позволяет проводить комплексный анализ клинических, гистологических и молекулярно-генетических характеристик данного контингента больных. На основании полученных данных исследователи осуществляют прогноз выживаемости и разрабатывают алгоритм выбора методов лечения данной категории пациентов. В то же время сообщения о разработке систем прогноза выживаемости и возникновения рецидивов у детей с ОГМ, а также шкал, которые были бы эффективны для применения в реальной клинической практике единичны и не систематизированы, что свидетельствует об актуальности углубленного изучения этих аспектов.

Цель работы: представить анализ литературных данных о факторах прогноза течения и эффективности лечения наиболее распространенных злокачественных опухолей головного мозга у детей — медуллобластом, глиом высокой степени злокачественности, эпендимом.

С целью получения полной и актуальной информации были выполнены поисковые запросы в различных соответствующих базах данных: MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, International Pharmaceutical Abstracts, Pub Med Central, Киберленинка.

Медуллобластома представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль головного мозга у детей и составляет примерно 20 % всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [3, 9, 10]. На долю этой опухоли приходится более 60 % внутричерепных эмбриональных опухолей [2].

Исторически выделяли классический подтип медуллобластомы, на долю которого приходится 72 % всех случаев, десмопластический/узловой вариант, подгруппой которого является медуллобластома с обширными узлами (MBEN), и крупноклеточный/анapластический вариант опухоли [2].

Результаты транскриптомного анализа медуллобластом способствовали глобальному консенсусу, согласно которому была определена идентификация четырех дискретных молекулярных подгрупп опухоли, вероятно, происходящих из различных клеток. Изучение молекулярно-генетического профиля этих групп опухолей позволило идентифицировать соматические мутации, вызывающие модификацию хроматина, как ведущий фактор гетерогенности медуллобластом, обусловленной эпигенетической дисрегуляцией [11–13]. Генетически определенные типы медуллобластом включают: wingless-activated (WNT)-активированный — 1-я группа, sonichedgehog (SHH)-активированный — 2-я группа, которая в свою очередь делится на подтипы без мутации *TP53* — дикого типа (*TP53* wildtype) и с мутацией *TP53* (*TP53*-mutant), 3-я и 4-я группы

не имеют активацию сигнальных путей WNT и SHH (не-WNT/не-SHH) [6, 7].

WNT тип, на долю которого приходится примерно 10 % всех медуллобластом, часто возникает у детей более старшего возраста с одинаковым гендерным распределением, локализуется по средней линии, но при этом нередко проникают в латеральный карман ствола мозга через отверстие Люшка [7]. Опухоли WNT типа редко метастазируют, для них характерен классический вариант морфологии [4].

На долю SHH типа приходится примерно 30 % всех случаев медуллобластомы, для нее характерно преимущественно бимодальное возрастное распределение: опухоль выявляется либо у детей младше трех лет, либо в подростковом возрасте [2, 6]. Медуллобластома SHH, возникающая из клеток-предшественников, локализуется в абсолютном большинстве случаев в полушариях мозжечка [12].

Все узловатые десмопластические медуллобластомы принадлежат к подгруппе SHH, хотя могут наблюдаться и другие гистологические варианты [13]. Эпигеномное профилирование позволило выявить еще четыре клинически различных молекулярных подкласса SHH медуллобластом: альфа, бета, гамма и дельта [11]. При этом установлено, что медуллобластома SHH-альфа чаще выявляется у детей, тогда как у младенцев, как правило, обнаруживаются SHH-бета и SHH-гамма медуллобластомы, а опухоли SHH-дельта обычно наблюдаются у взрослых пациентов [4].

Опухоли не-WNT/не-SHH типа 3-й группы составляют 25 % всех случаев медуллобластом, преобладают у лиц мужского пола, чаще выявляются у детей в возрасте от 2 до 5 лет [4]. Полагают, что эти опухоли возникают из нервных стволовых клеток, опухоли часто метастазируют [13]. Медуллобластомы 3-й группы могут быть связаны с активацией ГАМКергических и фоторецепторных путей. Для них характерны многочисленные геномные aberrации, в то время как повторяющиеся соматические варианты нуклеотидов встречаются нечасто [14].

Медуллобластомы не-WNT/не-SHH типа 4-й группы составляют 35 % всех медуллобластом, чаще выявляются у лиц мужского пола и являются доминирующей молекулярной подгруппой опухолей у детей в возрасте от 3 до 16 лет [15]. Как и опухоли 3-й группы, эти медуллобластомы возникают в IV желудочке, часто уже при постановке диагноза выявляются метастазы. При этом их клинические симптомы проявляются достаточно медленно [16]. Генетические аномалии в опухолях 4-й группы включают инактивирующие мутации гистоновой деметилазы *KDMS6A* и модулятора гистонов *PRDM6*, tandemные дубликации *SNCAIP* и амплификации *CDK6* и *MYCN*. Хромосомные вариации включают делецию хромосомы 8, 11 или 18p, приобретение хромосомы 1 или 17q и изохромосомы 17q, последнее является наиболее распространенной цитогенетической аномалией в данной подгруппе опухолей [17].

Прогностические факторы. Традиционные системы стратификации прогноза неблагоприятного течения заболевания для медуллобластом предусматривают учет таких факторов, как возраст, степень резекции опухоли и метастатический статус для определения групп со стандартным и высоким уровнем риска, что, в свою очередь, позволяет выбрать тактику лечения [9]. Оценка риска «стандартная» включает такие факторы, как возраст старше 3 лет, локализованное образования с возможностью выполнения обширного или практически тотального удаления опухоли (величина остаточного объема опухоли составляет менее 1,5 см²). В остальных случаях риск квалифицируется как высокий [6]. Однако эти и другие исторические прогностические маркеры (такие как анапластический вариант морфологии опухоли) являются фактически суррогатами молекулярной подгруппы медуллобластомы, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования стратификации опухолей.

Педиатрические пациенты со стандартным риском медуллобластом с опухолью WNT имеют хороший прогноз, 5-летняя выживаемость без прогрессирования после проведения стандартного лечения превышает 90 %.

К настоящему времени описаны прогностические характеристики и в отношении опухоли SHH. В частности, показано, что младенческие медуллобластомы SHH бета и гамма различаются, при этом для опухолей подгруппы бета характерен плохой прогноз, тогда как для подгруппы гамма — значительно лучший [18, 19].

Для медуллобластом 3-й и 4-й групп также характерны различные варианты прогноза течения заболевания, на которые влияет врожденная молекулярная гетерогенность. Например, для опухолей группы 3, как правило, характерен плохой прогноз, особенно в случаях амплификации MYC, эти опухоли часто не поддаются традиционной терапии [6], в то время как медуллобластомы 4-й группы демонстрируют переменный прогноз, включают новообразования с низким уровнем риска неблагоприятного течения заболевания, для которых характерна потеря хромосомы 11 или 17 [12]. Инфантильные опухоли 4-й группы встречаются нечасто, для них характерен плохой прогноз [20, 21].

Проведение адъювантной краниоспинальной лучевой терапии и комбинированной химиотерапии после выполнения резекции опухоли, сопровождается в последние десятилетия значительным повышением выживаемости пациентов, поэтому этот подход рассматривается в качестве общепринятого стандарта лечения.

Высококкачественная глиома у детей — pediatric high-grade gliomas (pHGG). Наряду с медуллобластомами pHGG являются одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей ЦНС у детей с совокупной заболеваемостью

1,1 на 100 000 детей [1]. Несмотря на изменения парадигмы, базирующейся на учете представлений о молекулярных подгруппах pHGG, отличающихся от взрослых аналогов, и ряд достижений в терапии определенных видов опухолей (таких как младенческая HGG), в последние десятилетия достигнут лишь незначительный прогресс в лечении этих опухолей. На долю pHGG приходится более 40 % всех случаев смерти от опухолей головного мозга у детей, поэтому они остаются в центре внимания специалистов [21].

Благодаря крупнейшему молекулярному мета-анализу pHGG, включающему геномное, эпигеномное и транскриптомное профилирование, в настоящее время идентифицированы по крайней мере девять подгрупп pHGG с присущими им биологическими и/или клиническими характеристиками, такими как возраст, локализация опухоли и прогноз [22, 23].

Установлено, что доминирующие подгруппы pHGG экспрессируют мутации гистонов HIST1H3B (H3.1) в положениях K27, H3.2 (редко) и H3F3A (H3.3) в положениях K27 и G34 [23, 24]. H3K27M pHGG биологически характеризуются aberrантной экспрессией в результате потери триметилирования по лизину 27 гистона 3 [24], клинически — расположением опухолей по средней линии (варолиев мост, средний мозг, таламус, спинной мозг) и более молодым возрастом пациентов [23], pHGG подгруппы H3.3 G34 обычно локализуются в полушариях головного мозга и выявляются у подростков и в более старших возрастных группах [25].

На рис. 1 представлена глиальная опухоль срединной локализации с морфологией пилоцитарной астроцитомы, в которой обнаруживается мутация H3 K27M, что позволяет отнести ее к диффузной срединной глиоме с изменением гена H3 K27 grade 4, ICD-O code 9585/3 с неблагоприятным прогнозом.

На рис. 2 представлена глиальная опухоль с морфологией глиобластомы, признаками некроза, митозами, пролиферацией эндотелия сосудов. Отмечаются проявления мутации гена IDH1, что позволяет отнести опухоль к астроцитоме grade 4, ICD-O code 9445/3 с относительно благоприятным прогнозом.

Факторы прогноза. До появления молекулярной классификации, описанной выше, двумя ведущими клиническими прогностическими факторами pHGG были степень хирургической резекции и гистологическая характеристика опухоли. В частности, неполная резекция и 4 степень анаплазии HGG, свидетельствовали о неблагоприятном прогнозе [26]. Это положение сохраняется и сегодня, однако оно дополняется молекулярной стратификацией опухолей. В некоторых исследованиях также сообщалось о прогностической значимости экспрессии метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) в отношении эффективности терапии темозоломидом и исходов лечения [27].

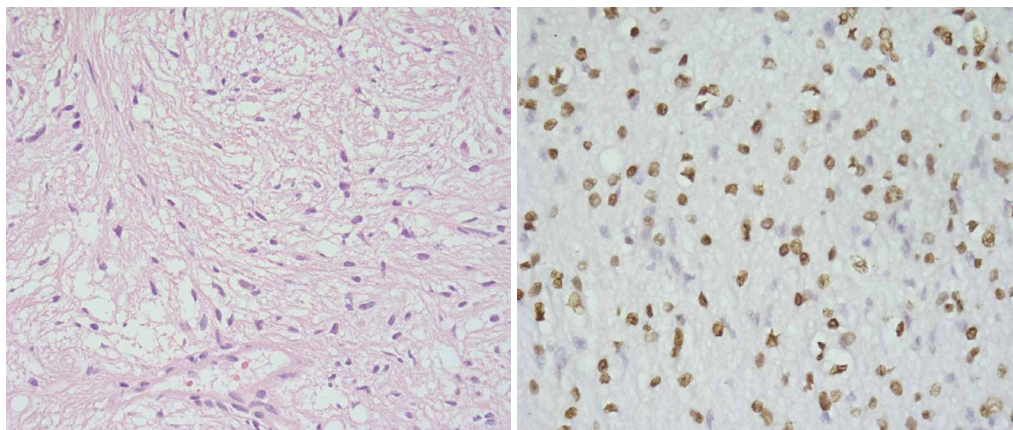


Рисунок 1. Глиальная опухоль срединной локализации с морфологией пилоцитарной астроцитомы (А/А) и признаками мутации H3 K27M (коричневое окрашивание ядер) (Б/В). а/а — окр. гематоксилин-эозин, ув. x400; б/б — иммуногистохимическая реакция с антителом к H3 K27-mutant, ув. X400.

Figure 1. A glial tumor of median localization with the morphology of pilocytic astrocytoma (A/A) demonstrates the H3 K27M mutation (brown staining of nuclei) (B/B). a/a — staining with hematoxylin and eosin, x400; b/b — immunohistochemical reaction with an antibody to the mutant H3 K27, x400.

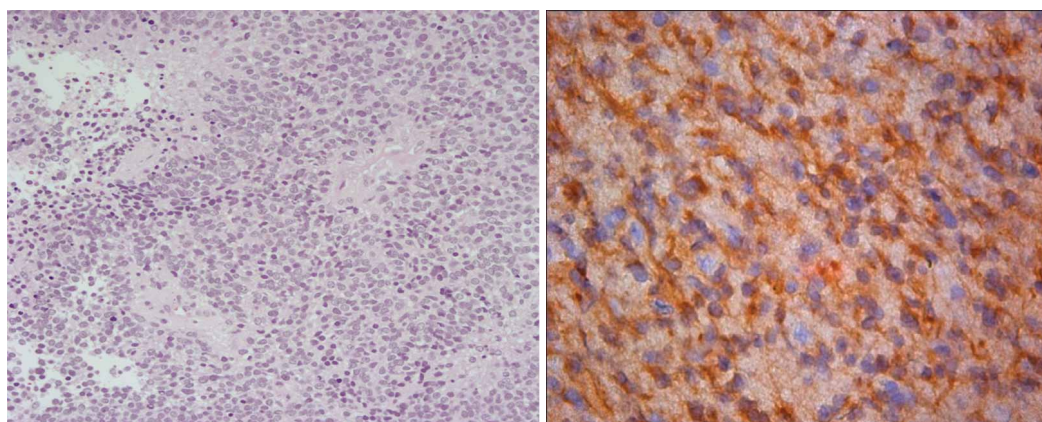


Рисунок 2. Глиальная опухоль с морфологией глиобластомы с признаками некроза, митозами, пролиферацией эндотелия сосудов. Мутация гена IDH1 (коричневое окрашивание клеток). а/а — окр. гематоксилин — эозин, ув. x200; б/б — иммуногистохимическая реакция с антителом к IDH 1r132h-mutant, ув. x400

Figure 2. A glial tumor with glioblastoma morphology with necrosis, mitosis, vascular endothelial proliferation. Mutation of the IDH1 gene (brown cell staining). a/a — staining with hematoxylin and eosin, x200 b/b — immunohistochemical reaction with an antibody to IDH 1r132h mutant, x400

Эпендимомы. На долю эпендимом приходится примерно 10 % в структуре всех опухолей ЦНС у детей. Большинство случаев наблюдается у пациентов в возрасте до пяти лет, опухоль чаще встречается у мальчиков (соотношение 0,23: 0,17) [28]. Более 90 % детских эпендимом имеют внутричерепное происхождение. Из них две трети локализуются в задней черепной ямке, а оставшаяся треть локализуется в супратенториальном отделе. Лептоменингеальные метастазы встречаются редко, о них сообщают в 2–20 % случаев [29].

Выделяют четыре основных гистологических подгруппы эпендимомы: субэпендимомы и миксопапиллярная эпендиомы (grade 1), классическая (grade 2) и анапластическая (grade 3) [30, 31].

Использование гистологической классификации в качестве надежного прогностического маркера

оказалось не всегда ценным, отчасти из-за субъективного характера оценки степени злокачественности и гетерогенности опухоли. Эти факторы, наряду с углублением представлений о геномных характеристиках эпендимомы у детей, привели к тому, что Консорциум по информированию о молекулярных и практических подходах к таксономии опухолей ЦНС (сIMPACT) рекомендовал ВОЗ принять новую интегрированную гистологическую/биологическую систему классификации эпендимом [32].

Геномное и метиломное профилирование этих опухолей выявило девять различных молекулярных подтипов, четыре из которых составляют большинство педиатрических эпендимом в компартментах PF (PF-A и PF-B) и ST (ST-ZFTA и ST-YAP). Эпендиомы PF-A биологически характеризуются эпигенетическим нарушением регуляции метилирования ДНК

и модификации гистонов, часто сопровождающимся отсутствием триметилирования H3K27 [33, 34]. За исключением некоторых геномных дисбалансов, а именно увеличения 1q и потери 6q, они обычно демонстрируют сбалансированный геном [30, 34]. Этот вариант опухоли является наиболее распространенным у младенцев и детей раннего возраста, для него характерна тенденция к инфильтрации, диссеминации и, как следствие, плохой прогноз [35]. Из-за их преимущественного латерального расположения и высокой инвазивности часто бывает сложно выполнить тотальную резекцию опухоли, что обуславливает высокую частоту ее рецидивов [36].

Исследования последних лет по изучению характеристик метилирования позволили выделить 9 второстепенных подтипов PF-A и 5 подгрупп PF-B, демонстрирующих различную клиническую и генетическую гетерогенность [37, 38]. Более чем в 70 % эпендимом ST определяется слияние генов, ассоциированное с транслокацией «цинковых пальцев» (ZFTA, ранее C11orf95), чаще всего RELA-ZFTA, их обозначают как ST-RELA или, в последнее время, ST-ZFTA [37, 39]. Этот подтип встречается у детей и взрослых, но редко у младенцев и часто локализуется в лобных или теменных долях, при этом часто наблюдаются внутриопухолевые кровоизлияния, кисты или некрозы [40].

Факторы прогноза. Как и в отношении медуллобластомы, некоторые клинические и гистологические маркеры прогноза эпендимомы, такие как локализация, возраст пациента, степень анаплазии опухоли в последние годы были признаны устаревшими из-за идентификации молекулярных подгрупп. Наиболее последовательным клиническим маркером является степень хирургической резекции, при этом в некоторых исследованиях сообщается о 60-ти процентной разнице по уровням выживаемости при полной и неполной резекции опухоли [30, 41, 42]. Положительный прогностический эффект полного иссечения опухоли отмечается при всех молекулярных вариантах [37].

Инфильтративная природа, локализация и предрасположенность к метастазированию предполагают, что эпендимомы PF-A должны иметь более плохой прогноз по сравнению с аналогами PF-B. Это предположение подтверждено ретроспективным анализом 820 пациентов с эпендимомой PF в четырех независимых когортах [43]. Была установлена отрицательная связь с увеличением на 1q в случаях PF-A, с уровнем выживаемости 30 %, несмотря на резекцию опухоли и проведение лучевой терапии [42].

Общепринятым стандартом для эпендимомы является максимально безопасная хирургическая резекция с последующей адъювантной лучевой терапией в дозе 54–59,4 Гр. Эти данные основаны на результатах одноцентрового исследования с участием 107 детей, демонстрирующем 7-летнюю выживаемость без прогрессирования 77 % и общую выживаемость на уровне 85 % [42].

Исследование Children's Oncology Group ACNS0121 подтвердило эффективность агрессивного хирургического подхода с последующей немедленной послеоперационной лучевой терапией даже у детей в возрасте до 3 лет по сравнению с историческим контролем [43].

Общая оценка традиционных факторов риска.

Возраст на момент постановки диагноза остается важным прогностическим фактором [44–46]. Риск смертности снижается по мере увеличения возраста на момент постановки диагноза. По сравнению с детьми грудного возраста риск летального исхода снижен на 40 % и 53 % у пациентов, которым был поставлен диагноз в возрасте 1–9 лет и 10–19 лет соответственно. В целом связанные с возрастом биологические варианты, включая различия по гистологическим характеристикам, степени анаплазии и локализации опухоли, зависящее от возраста применение методов лечения и ответа на лечение, могут рассматриваться в качестве основных факторов прогноза выживаемости молодых пациентов [47, 48].

Локализация. После учета известных прогностических факторов может быть также установлен определенный иерархический порядок повышения риска смертности в зависимости от первичной локализации опухоли: мозжечок, мост, большие полушария головного мозга, ствол мозга. Для моста и ствола мозга был установлен соответственно более низкий и более высокий риск смертности по сравнению с другими локализациями [49]. Подобный прогноз, по-видимому, отражает клинические реалии, поскольку удаление опухоли может повредить жизненно-важные структуры развивающегося мозга [9].

Кроме того, локализация опухоли имеет большое прогностическое значение в аспекте ее анатомической доступности при оперативном лечении и обеспечения радикальности резекции. В свою очередь радикальность резекции новообразования может определяться достоверной идентификацией границ опухоли, что особенно важно при манипуляциях вблизи функционально значимых зон мозга [44, 45]. Так, локализация в стволе головного мозга определяется как неблагоприятный фактор, для этих вариантов опухоли характерна наихудшая выживаемость больных [9].

Гистологический тип. Для гистологических подтипов опухолей также характерны различные показатели выживаемости, в зависимости от степени анаплазии (grade) [49, 50]. Несмотря на то, что эмбриональные опухоли являются наиболее неблагоприятной подгруппой по выживаемости (grade 4), медуллобластомы демонстрируют довольно хороший ответ на современные терапевтические схемы и характеризуются умеренным риском смертности наряду с глиомами низкой степени злокачественности [50].

В прогнозе течения опухолей головного мозга у детей следует комплексно учитывать гистологический тип и степень анаплазии опухоли по взаимосвязи с локализацией опухоли или другими факторами.

Возможности разработки методов и шкал прогноза рецидивов церебральных опухолей больных детского возраста. Следует отметить, что сообщения о методах прогноза рецидивов церебральных опухолей единичны, а в отношении применения у педиатрических пациентов таких работ в доступной нам литературе не оказалось.

Разработка шкалы оценки рецидивирующей глиобластомы NIN явилась первой попыткой решить эту проблему и показала себя ценным и объективным стандартом [51, 52]. Повторное хирургическое вмешательство является относительно редким вариантом лечения рецидивирующей глиобластомы, потому что заболевание часто выходит за пределы местной терапии, когда оно диагностировано. Тем не менее, есть группа пациентов с рецидивирующей глиобластомой, которым рекомендована максимальная хирургическая резекция [51–53]. Единственной проблемой является отсутствие надежных руководств, определяющих благоприятных кандидатов на хирургическое вмешательство среди пациентов с рецидивирующей глиобластомой.

Применение шкалы рецидива глиобластомы NIN может помочь клиницистам разработать соответствующий план лечения, когда опухоль рецидивирует или прогрессирует, и эта шкала может быть полезна исследователям, разрабатывающим протоколы клинических исследований. Однако, как указывают некоторые авторы, шкала имеет определенные ограничения [54, 55].

Park C. K. et al. (2013) предприняли попытку разработки шкалы прогноза выживаемости пациентов с рецидивирующей глиобластомой, которым ранее было проведено хирургическое лечение. Клинические данные 55 пациентов с этой опухолью были оценены после хирургического лечения. Анализ выживаемости Каплана-Мейера и регрессионное моделирование пропорциональных рисков Кокса использовались для определения прогностических переменных для разработки прогностической шкалы. После многомерного анализа для включения в новую прогностическую шкалу были выбраны показатели общего состояния ($p=0,078$) и вовлечения эпендимы ($p=0,025$). Разработанная шкала была проверена на отдельной группе из 96 пациентов из 3 разных институтов [51].

Треухуровневая шкала (диапазон оценок 0–2 балла), состоящая из аддитивных баллов функционального статуса Карновского (KPS) (0 для $KPS \geq 70$ и 1 для $KPS < 70$) и вовлечения эпендимы (0 — отсутствие усиления и 1 — усиление стенки желудочка на магнитно-резонансной томографии) достоверно выделяли группы с хорошим (0 баллов; медиана выживаемости 18,0 мес), промежуточным (1 балл; медиана выживаемости 10,0 мес) и плохим прогнозом (2 балла; медиана выживаемости 4,0 мес). Новая шкала была успешно применена к валидационной когорте пациентов с отличным прогнозом среди групп (медиана выживаемости 11,0, 9,0 и 4,0 месяца для групп с 0, 1 и 2 баллами соответственно). По мнению авторов, учитывая результаты анализа выживаемости

для различных прогностических групп, предложенная шкала может быть использована для выбора тактики лечения рецидивирующей ГБ [51].

В работах Кима А. В. (2020) представлена шкала прогнозирования рецидива нейроэпителиальных опухолей у больных детского возраста, которая может быть использована в клинической практике для оценки прогноза и разработки персонализированной тактики послеоперационного лечения. В шкале, основанной на экспертных оценках, сделанных клиницистом, была принята матрица сравнений, описывающая предпочтения одного пациента перед другим или их эквивалентность с точки зрения заданного исхода. Матрица была получена из попарных сравнений почти случайно отобранной группы из 108 пациентов по принципу «каждый с каждым». Вторая шкала была основана на балльной оценке показателей, при этом за основу была взята схема трёхбалльной оценки каждого показателя по степени влияния на рецидив: 1 — рецидив маловероятен, 2 — влияние показателя нейтральное, 3 — рецидив вероятен. Наиболее информативной оказалась шкала, основанная на применении метода логистической регрессии, которая помимо оценки баллов, позволяет оценить и непосредственно вероятность рецидива у конкретного пациента. Для анализа были изначально использованы 18 показателей, разработана формула для определения вероятного прогноза рецидива НЭО головного мозга у детей [45, 53].

Все три шкалы оказались достаточно информативными и достаточно хорошо согласующимися между собой по отношению к возможности возникновения рецидива опухоли ($p<0,001$), которая составляет 72 %. По мнению автора, внедрение в клиническую практику этой шкалы прогнозирования рецидива НЭО в сочетании с персонализированным регламентом контрольного клиничко-нейровизуализационного обследования позволяет повысить эффективность профилактики и ранней диагностики повторного роста НЭО головного мозга у больных детского возраста [45, 53].

Классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2021). Подход к классификации опухолей ЦНС с использованием нескольких параметров (гистологические, молекулярно-генетические характеристики и клиничко-биологическое поведение) позволяет более свободно применять градацию внутри одного типа опухоли, подчеркивая их биологическое сходство и приближая градацию опухолей ЦНС к таковой при опухолях иных локализаций, не ограничиваясь гистологической степенью злокачественности. Интеграция генетических альтераций повышает уровень точности диагностики, обеспечивает оптимальную прогностическую и предиктивную информацию, ее результаты важны для выбора тактики лечения. Данные о рассмотренных в настоящей статье опухолях в соответствии с современной классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. с указанием ключевых диагностических генов, молекул, сигнальных путей и/или их комбинаций представлены в таблице 1 [56].

Таблица 1. Опухоли головного мозга у детей по классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года, 5-я версия
Table 1. 2021 WHO CNS Tumors Classification of Pediatric Brain Tumors, Version 5

Тип опухоли Type of tumor	Поврежденные гены/ молекулярные мишени
Диффузные высоко злокачественные глиомы детского типа Paediatric-type diffuse high grade gliomas	MYB- или MYBL1 BRAF, FGFR семейный IDH-дикий тип, H3- дикий тип, PDGFRA, MYCN, EGFR (метилом) MYB- or MYBL1 BRAF, FGFR family IDH-wild type, H3- wild type, PDGFRA, MYCN, EGFR (methylome)
Эпендимальные опухоли Ependymal tumors	ZFTA, RELA, YAP1, MAML2 H3K27me3, EZHIP (метилом) NF2, MYCN ZFTA, RELA, YAP1, MAML2 H3K27me3, EZHIP (methylome) NF2, MYCN
Эмбриональные опухоли. Медуллобластома Embryonic tumors. Medulloblastoma	CTNNB1, APC TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI1, GLI2 MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (метилом) SMARCB1, SMARCA4 C19MC амплификация или экспрессия LIN28ADICER1 CTNNB1, APC TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI1, GLI2 MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (methylome) SMARCB1, SMARCA4 C19MC amplification or expression of LIN28A DICER1

Закключение.

Анализ данных литературы показал, что в последние годы происходят коренные изменения, ознаменовавшие сдвиг парадигмы представлений о молекулярном патогенезе основных групп злокачественных опухолей головного мозга. Это в свою очередь послужило основой для разработки как систем стратификации рисков, так и поиску факторов прогноза и новых методов лечения ОГМ у детей.

В то время как достижения в области адъювантной терапии, несомненно, улучшили выживаемость детей со злокачественными опухолями головного мозга, парадигма «одна терапия подходит всем» не может отразить и адаптироваться к разнообразному молекулярному ландшафту, характеристики которого в последние годы постоянно углубляются. В частности, перспективным на наш взгляд, может быть изучение метаболома опухоли. Безусловно, интеграция клинических и биологических данных для обеспечения стратификации подходов к лечению детских церебральных опухолей, адаптированных к уровням риска, потенциально может изменить интенсивность традиционной терапии и сделать возможным внедрение в клиническую практику новых методов лечения этой группы новообразований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Статья является обзорной публикацией без использования персональных данных пациентов. **This article is a review publication without using of patient personal dates.**

ORCID авторов / ORCID of authors

Назаралиева Элеонора Тууганбаевна/
Nazaralieva Eleonora Tuuganbaevna
<https://orcid.org/0000-0001-6165-9544>

Герасимов Александр Павлович/
Gerasimov Alexander Pavlovich
<https://orcid.org/0000-0001-9787-8132>

Назаралиева Эльнура Тууганбаевна/
Nazaralieva Elnura Tuuganbaevna
<https://orcid.org/0000-0002-0955-9180>

Забродская Юлия Михайловна/Zabrodskaya Yulia Mikhailovna
<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Шевцов Максим Алексеевич/Shevtsov Maxim Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0002-8539-2239>

Самочерных Константин Александрович/
Samochernykh Konstantin Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-0350-0249>

Литература/References

- Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *NeuroOncol.* 2021; 23: 1–10. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Khanna V., Achey R.L., Ostrom Q. T., Block-Beach H., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S., de Blank P.M. Incidence and survival trends for medulloblastomas in the United States from 2001 to 2013. *J. Neurooncol.* 2017; 135: 433–441. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2594-6>.
- Orr B. A. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain Pathol.* 2020; 30: 664–678. <https://doi.org/10.1111/bpa.12837>.
- Hossain MJ, Xiao W, Tayeb M, Khan S. Epidemiology and prognostic factors of pediatric brain tumor survival in the US: Evidence from four decades of population data. *Cancer Epidemiol.* 2021;72:101942. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101942>.
- Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Bailey S., Clifford S.C., Doz F. et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 821–831. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1569-6>.
- Cotter JA, Hawkins C. Medulloblastoma: WHO 2021 and Beyond. *Pediatr Dev Pathol.* 2022; 25 (1): 23–33. <https://doi.org/10.1177/10935266211018931>.
- Siegel DA, Li J, Ding H, Singh SD, King JB, Pollack LA. Racial and ethnic differences in survival of pediatric patients with brain and central nervous system cancer in the United States. *Pediatric Blood & Cancer.* 2019; 66 (2): 27501. <https://doi.org/10.1002/pbc.27501>.
- Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А. и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть 1. Эпидемиология. Патофизиология. Диагностика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013; 4(38): 59–70. [Hachatryan V.A., Ulitin A.YU., Samochernyh K.A. idr. Medulloblastoma (literature review). Part 1. Epidemiology. Pathoformology. Diagnostics. Neirohirurgiya i nevrologiyadetskogovozrasta. 2013; 4(38): 59–70. (In Russ.).]
- Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B. et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell.* 2017; 31: 737–754. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.005>.
- Назаралиева Э.Т., Герасимов А.П., Забродская Ю.М., Иванова Н.Е., Шевцов М.А., Хачатрян В.А. Некоторые генетические маркеры низкоквалифицированных глиом головного мозга у детей и их потенциальное значение в разработке терапии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2021; XIII (4): 103–110. [Nazaralieva E.T., Gerasimov A.P., Zabrodsckaya YU.M., Ivanova N.E., SHevcov M.A., Hachatryan V.A. Some genetic markers of low-grade cerebral gliomas in children and their potential importance in the development of therapy. Rossijskijneirohirurgicheskiy zhurnal im. prof. A. L. Polenova. 2021; XIII (4): 103–110 (In Russ.).]
- Raybaud C., Ramaswamy V., Taylor M. D., Laughlin, S. Posterior fossa tumors in children: Developmental anatomy and diagnostic imaging. *Childs Nerv. Syst.* 2015; 31: 1661–1676. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2834-z>.
- Lafay-Cousin L., Smith A., Chi S.N., Wells E., Madden J., Margol A. et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characterization of Infant Medulloblastomas Treated with Sequential High-Dose Chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63: 1527–1534. <https://doi.org/10.1002/pbc.26042>.
- Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A. S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T. et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature.* 2017; 547: 311–317. <https://doi.org/10.1038/nature22973>.
- Maier H., Dalianis T., Kostopoulou O.N. New Approaches in Targeted Therapy for Medulloblastoma in Children. *Anticancer Res.* 2021; 41: 1715–1726. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14936>.
- Ramaswamy V., Remke M., Shih D., Wang X., Northcott P.A., Faria C. C. et al. Duration of the pre-diagnostic interval in medulloblastoma is subgroup dependent. *Pediatr. Blood Cancer.* 2014; 61: 1190–1194. <https://doi.org/10.1002/pbc.25002>.
- Szalontay L., Khakoo Y. Medulloblastoma: An Old Diagnosis with New Promises. *Curr. Oncol. Rep.* 2020; 22: 90. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00953-4>.
- Robinson G.W., Rudneva V.A., Buchhalter I., Billups C.A., Waszak S.M., Smith K. S. et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): Therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 768–784. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30204-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30204-3).
- Lafay-Cousin L., Bouffet E., Strother D., Rudneva V., Hawkins C., Eberhart C. et al. Phase II Study of Nonmetastatic Desmoplastic Medulloblastoma in Children Younger Than 4 Years of Age: A Report of the Children's Oncology Group (ACNS 1221). *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 223–231. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00845>.
- Kool M., Jones D. T., Jager N., Northcott P.A., Pugh T.J., Hovestadt V. et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell.* 2014; 25: 393–405. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.004>.
- Shih D.J., Northcott P.A., Remke M., Korshunov A., Ramaswamy V., Kool M. et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma-subgroups. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 886–896. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9539>.
- Diaz A.K., Baker S.J. The genetic signatures of pediatric high-grade glioma: No longer a one-act play. *Semin. Radiat. Oncol.* 2014; 24: 240–247. <https://doi.org/10.1016/j.semradi.2014.06.003>.
- Mackay A., Burford A., Carvalho D., Izquierdo E., Fazal-Salom J., Taylor K. R. et al. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell.* 2017; 32: 520–537. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.08.017>.
- Castel D., Philippe C., Calmon R., Le Dret L., Truffaux N., Boddaert N. et al. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol.* 2015; 130: 815–827. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1478-0>.
- Korshunov A., Ryzhova M., Hovestadt V., Bender S., Sturm D., Capper D. et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol.* 2015; 129: 669–678. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1405-4>.

26. Pollack I.F., Boyett J. M., Yates A. J., Burger P. C., Gilles F. H., Davis R. L. et al. Children's Cancer, G. The influence of central review on outcome associations in childhood malignant gliomas: Results from the CCG-945 experience. *NeuroOncol.* 2003; 5: 197–207. <https://doi.org/10.1215/S1152851703000097>.
27. Cohen K.J., Heideman R. L., Zhou T., Holmes E. J., Lavey R. S., Bouffet E. et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: A report from the Children's Oncology Group. *NeuroOncol.* 2011; 13: 410–416. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq205>
28. Amirian E.S., Armstrong T.S., Aldape K. D. et al. Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: A study using Surveillance, Epidemiology, and End Results data from 1973 to 2007. *Neuroepidemiology.* 2012; 39: 116–124. <https://doi.org/10.1159/000339320>
29. Benesch M., Mynarek M., Witt H., Warmuth-Metz M., Pietsch T., Bison B., et al. Newly Diagnosed Metastatic Intracranial Ependymoma in Children: Frequency, Molecular Characteristics, Treatment, an Outcome in the Prospective HIT Series. *Oncologist* 2019; 24: 921–929. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0489>.
30. Pajtler K.W., Mack S. C., Ramaswamy V., Smith C.A., Witt H., Smith A. et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol.* 2017; 133: 5–12. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1643-0>.
31. Bhandopadhyay P., Silvera V. M., Ciarlini P., Malkin H., Bi W. L., Bergthold G. et al. Myxopapillary ependymomas in children: Imaging, treatment and outcomes. *J. Neurooncol.* 2016; 126: 165–174. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1955-2>.
32. Ellison D.W., Aldape K. D., Capper D., Fouladi M., Gilbert M. R., Gilbertson R. J. et al. cIMPACT-NOW update 7: Advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020; 30: 863–866. <https://doi.org/10.1111/bpa.12866>.
33. Mack S.C., Witt H., Piro R. M., Gu L., Zuyderduyn S., Stutz A. M. et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature.* 2014; 506: 445–450. <https://doi.org/10.1038/nature13108>.
34. Michealraj K.A., Kumar S.A., Kim L. J.Y., Cavalli F. M.G., Przelicki D. et al. Metabolic Regulation of the Epigenome Drives Lethal Infantile Ependymoma. *Cell.* 2020; 181: 1329–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.047>.
35. Zapotocky M., Beera K., Adamski J., Laperierre N., Guger S., Janzen L. et al. Survival and functional outcomes of molecularly defined childhood posterior fossa ependymoma: Cure at a cost. *Cancer.* 2019; 125: 1867–1876. <https://doi.org/10.1002/cncr.31995>.
36. Ramaswamy V., Taylor M. D. Treatment implications of posterior fossa ependymoma subgroups. *Chin. J. Cancer.* 2016; 35: 93. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0155-6>.
37. Pajtler K.W., Witt H., Sill M., Jones D. T., Hovestadt V., Kratochwil F. et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell.* 2015; 27: 728–743. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.04.002>.
38. Cavalli F.M.G., Hubner J. M., Sharma T., Luu B., Sill M., Zapotocky M. et al. Heterogeneity within the PF-EPN-B ependymoma subgroup. *Acta Neuropathol.* 2018; 136: 227–237. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1888-x>.
39. Arabzade A., Zhao Y., Varadharajan S., Chen H. C., Jessa S., Rivas B. et al. ZFTA-RELA Dictates Oncogenic Transcriptional Programs to Drive Aggressive Supratentorial Ependymoma. *Cancer Discov.* 2021; 11: 2200–2215. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1066>.
40. Nowak J., Junger S. T., Huflage H., Seidel C., Hohm A., Vandergrift L. A. et al. MRI Phenotype of RELA-fused Pediatric Supratentorial Ependymoma. *Clin. Neuroradiol.* 2019; 29: 595–604. <https://doi.org/10.1007/s00062-018-0704-2>.
41. Merchant T.E., Bendel A. E., Sabin N. D., Burger P. C., Shaw D. W., Chang E. et al. Conformal Radiation Therapy for Pediatric Ependymoma, Chemotherapy for Incompletely Resected Ependymoma, and Observation for Completely Resected, Supratentorial Ependymoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37: 974–983. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01765>.
42. Merchant T.E., Li C., Xiong X., Kun L. E., Boop F.A., Sanford R. A. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: A prospective study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 258–266. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70342-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70342-5).
43. Ramaswamy V., Hielscher T., Mack S. C., Lassaletta A., Lin T., Pajtler K. W. et al. Therapeutic Impact of Cytoreductive Surgery and Irradiation of Posterior Fossa Ependymoma in the Molecular Era: A Retrospective Multicohort Analysis. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 2468–2477. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7825>.
44. Plotkin S.R., O'Donnell C. C., Curry W. T., Bove C. M., MacCollin M., Nunes F. P. Spinal ependymomas in neurofibromatosis Type 2: A retrospective analysis of 55 patients. *J. Neurosurg. Spine.* 2011; 14: 543–547. <https://doi.org/10.3171/2010.11.SPINE10350>.
45. Куканов К.К., Зрелов А.А., Самочерных К.А., Олюшин В.Е., Потемкина Е.Г., Улитин А.Ю. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.* 2020; 12(1): 64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX [Kukanov K.K., Zrelov A.A., Samochernykh K.A., Olyushin V.E., Potemkina E.G., Ulitin A.Yu. Comparative analysis of stereotaxic and endoscopic methods of biopsy of brain tumors (literature review). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii izhurnal im. professora A. L. Polenova.* 2020; 12(1): 64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX (In Russ.).]
46. Ким А.В., Хачатрян В.А. Результаты интраоперационной флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты при хирургическом лечении детей с рецидивами нейроэпителиальных опухолей. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2017; 81 (1): 51–57. [Kim A. V., Hachatryan V.A. Results of intraoperative fluorescent diagnostics using 5-aminolevulinic acid in the surgical treatment of children with recurrent neuroepithelial tumors. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2017; 81 (1): 51–57 (In Russ.).]
47. Hankinson TC, Dudley RW, Torok MR, Patibandla MR, Dorris K, Poonia S, et al. Short-term mortality following surgical procedures for the diagnosis of pediatric brain tumors: outcome analysis in 5533 children from SEER, 2004–2011. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 17 (3): 289–297. <https://doi.org/10.3171/2015.7.PEDS15224>.
48. Samaan MC, Akhtar-Danesh N. The impact of age and race on longevity in pediatric astrocytic tumors: A population-based study. *Pediatric Blood & Cancer.* 2015; 62 (9): 1567–1571. <https://doi.org/10.1002/pbc.25522>.
49. Karalexi MA, Papathoma P, Thomopoulos TP, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983–2014): gaps persist across 14 cancer registries.

- Eur. J. Canc. 2015; 51 (17): 2665–2677. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.018>.
50. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neurooncology*. 2018; 20 (4): 1–86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now131>.
51. O’Kane R, Mathew R, Kenny T, Stiller C, Chumas P. United Kingdom 30-day mortality rates after surgery for pediatric central nervous system tumors. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2013; 12 (3): 227–234. <https://doi.org/10.3171/2013.5.PEDS.12514>.
52. Park CK, Kim JH, Nam DH, Kim CY, Chung SB, Kim YH, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *NeuroOncol*. 2013;15(8):1096–1101. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not069>.
53. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, DelloIacono D, McNabb A et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastomamultiforme. *J ClinOncol*. 2010; 28: 3838–3843. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0582>.
54. Ким А.В., Федоров Е.В., Шевцов М.А. и др. Некоторые особенности рецидивирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2020; 12 (2): 9–16. [Kim A. V., Fedorov E. V., Shevcov M. A. idr. Some features of recurrence of neuroepithelial brain tumors in children. *Rossijskijneirohirurgicheskijzhurnalim. prof. A. L. Polenova*. 2020; 12 (2): 9–16. (In Russ.).]
55. Xu T, Chen J, Lu Y. Recurrent glioblastoma: not only surgery. *J ClinOncol*. 2011; 29: 102–103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5548>.
56. Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES, Sisti MB. Evaluating the benefit of repeat surgery for recurrent glioblastomamultiforme. *Neurosurgery*. 2010;67:16–17. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000390612.35337.9f>.
57. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, 2021; 23(8): 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.



МЕДИАТОРЫ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ КАК ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ГИПЕРСОМНОЛЕНЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И. К. Терновых, М. П. Топузова, О. А. Портник, Т. А. Шустова,
Н. Е. Дудникова, Т. М. Алексеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341

РЕЗЮМЕ.

В статье приводятся современные данные о роли нейротрансмиттерных систем в регуляции цикла «сон-бодрствование». Рассмотрены базовые принципы функционирования систем пробуждения, NREM- и REM-сна, дана характеристика ведущим медиаторам сна и бодрствования (мелатонин, орексин, ГАМК, глутамат, норадреналин, гистамин, дофамин, серотонин, ацетилхолин). Учитывая высокую актуальность профилактики осложнений инсульта и доказанную связь острого нарушения мозгового кровообращения с расстройствами спектра гиперсомноленции, приведены результаты анализа современных исследований по проблеме биомаркеров гиперсомноленции. Роль некоторых медиаторов, участвующих в регуляции процессов сна и бодрствования, остается не до конца изученной, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров гиперсомноленции. Возможными претендентами являются орексин-А, глутамат и ГАМК, также ацетилхолин. В данной статье приведен обзор имеющейся на данном этапе литературы о лабораторных маркерах гиперсомноленции и возможностях их оценки у пациентов с острым ишемическим инсультом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, гиперсомноленция, сон, бодрствование, диагностика, орексин, глутамат, ГАМК, катехоламины, серотонин, гистамин.

Для цитирования: Терновых И. К., Топузова М. П., Портник О. А., Шустова Т. А., Дудникова Н. Е., Алексеева Т. М. Медиаторы сна и бодрствования как лабораторные биомаркеры постинсультной гиперсомноленции (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;15(4):133–143. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_133

SLEEP AND WAKE MEDIATORS AS LABORATORY BIOMARKERS OF POST-STROKE HYPERSOMNOLENCE (LITERATURE REVIEW)

I. K. Ternovyykh, M. P. Topuzova, O. A. Portik, T. A. Shustova, N. E. Dudnikova, T. M. Alekseeva
Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova st., Saint Petersburg, 197341, Russia

SUMMARY.

The article presents current data on the role of neurotransmitter systems in the regulation of the sleep-wake cycle. The basic principles of the functioning of the systems of awakening, NREM and REM sleep are considered, the leading mediators of sleep and wakefulness (melatonin, orexins, GABA, glutamate, norepinephrine, histamine, dopamine, serotonin, acetylcholine) are characterized. Given the high relevance of prevention of stroke complications and the proven relationship between acute cerebrovascular accident and hypersomnolence spectrum disorders, the results of the analysis of modern studies on the problem of hypersomnolence biomarkers are presented. The role of some mediators involved in the regulation of the processes of sleep and wakefulness remains not fully understood, which allows us to consider them as potential biomarkers of hypersomnolence. Possible contenders are orexin-A, glutamate and GABA, also acetylcholine. This article provides a review of the currently available literature on laboratory markers of hypersomnolence and the possibilities of their assessment in patients with acute ischemic stroke.

KEY WORDS: stroke, hypersomnolence, sleep, wakefulness, diagnostics, orexin, glutamate, GABA, catecholamines, serotonin, histamine.

For citation: Ternovyykh I. K., Topuzova M. P., Portik O. A., Shustova T. A., Dudnikova N. E., Alekseeva T. M. Sleep and wake mediators as laboratory biomarkers of post-stroke hypersomnolence (literature review). Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;15(4):133–143. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_133

Введение.

На сегодняшний день цереброваскулярные болезни продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой и занимают одно из первых мест по заболеваемости, смертности и инвалидизации в большинстве экономически развитых стран. При этом, по данным анализа, проведенного V. L. Feigin с соавторами (2003, 2016), несмотря на имеющуюся тенденцию к снижению смертности, растет инвалидизация вследствие острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1–2].

Как правило, при лечении и реабилитации пациентов с инсультом основное внимание уделяют двигательным, когнитивным и эмоциональным расстройствам. При этом существует целый ряд факторов, влияющих на скорость и степень последующего восстановления, в том числе расстройства сна и бодрствования [3]. Согласно основополагающей в этом направлении работе R. V. Krishnamurthi с соавторами (2013), нарушения сна являются значимыми факторами риска развития ишемического инсульта (ИИ) [4]. Обоснованно возрастает интерес к взаимосвязи нарушений сна и ИИ с точки зрения прогноза и эффективности реабилитационных мероприятий [5].

В связи с этим одним из перспективных направлений является исследование гиперсомноленции. Согласно резолюции Европейского совета экспертов по изучению расстройств сна и бодрствования, опубликованной в 2020 году, термин «гиперсомноленция» используется для обозначения избыточной дневной сонливости (ИДС) и избыточной потребности во сне (ИПС) [6]. В литературе можно найти ряд работ, посвященных оценке частоты развития гиперсомноленции и ее особенностей у пациентов в остром периоде ИИ. Так, Q. Ding с соавторами (2016) продемонстрировали, что дневная сонливость может стать фактором риска развития ОНМК [7], а в работах A. Leppavuori с соавторами (2002) и A. Ferre с соавторами (2013) показано, что распространенность постинсультной гиперсомноленции достигает 27 % [8–9]. Без сомнений, представляется важным провести анализ основных нейромедиаторных механизмов сна и бодрствования с целью поиска наиболее перспективных биомаркеров гиперсомноленции у пациентов с ИИ.

Механизмы и медиаторы бодрствования

В 1949 г. была опубликована ставшая классической работа G. Moruzzi и H. W. Magoun, в которой была подробно описана работа основной системы, обеспечивающей бодрствование — восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС) [10–11]. Тогда же стало очевидно, что корректная работа ВРАС возможна только при наличии восходящих деполяризующих воздействий со стороны неких подкорковых активирующих структур — «центров бодрствования», расположенных на всех уровнях головного мозга (ГМ) и выделяющих различные химические медиаторы [12]. Краткую характеристику этих центров приводим в таблице 1.

Таблица 1. «Центры бодрствования» головного мозга и их основные нейромедиаторы. Table 1. «Wakefulness centers» of the brain and their main neurotransmitters.

Центры бодрствования		
Уровень	Центр (ядро)	Медиатор
Ромбовидный мозг	Синее пятно	Норадреналин
	Задние ядра шва	Серотонин
	Педункулопонтинная покрышка	Ацетилхолин
Средний мозг	Ретикулярная формация	Глутамат
	Покрышка	Дофамин
Промежуточный мозг	Супрахиазмальное ядро гипоталамуса	Глутамат
	Нейроны срединного гипоталамуса	Орексин; меланин-концентрирующий гормон
	Туберомамиллярные ядра заднего гипоталамуса	Гистамин
Передний мозг	Базальная область	Ацетилхолин
	Медиальная префронтальная кора	Глутамат

Активирующая импульсация направляется в кору по 2 путям — вентральному и дорзальному (Рис. 1) [13]. Вентральный путь включает в себя аксоны аминергических нейронов — серотонинергических, находящихся в задних ядрах шва (ЗЯШ) и норадренергических, локализующихся в области синего пятна (СП). Часть этих аксонов, направляясь к таламусу, участвует в активации таламокортикального тракта. В составе вентрального пути идут проекции от дофаминергических нейронов (покрышка среднего мозга), которые достигают таламуса, гипоталамуса и базальных ядер переднего мозга [13–14]. При этом, дофаминергические клетки отдают аксоны, формирующие прямые тракты к коре. Гистаминергические нейрональные группы туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса также участвуют в формировании вентрального тракта, создавая проекции к коре [13].

Дорзальный путь представляет собой аксоны глутаматергических нейронов ретикулярной формации (РФ) ствола мозга и холинергических нейрональных групп, находящихся в области педункулопонтинного ядра покрышки (ППЯ), направляющиеся к таламусу для активации таламокортикальной системы [13–14]. Медиатором таламокортикальной системы является глутамат. ППЯ также имеет связь с холинергическими базальными ядрами переднего мозга (БЯПМ), откуда также исходят активирующие проекции к коре.

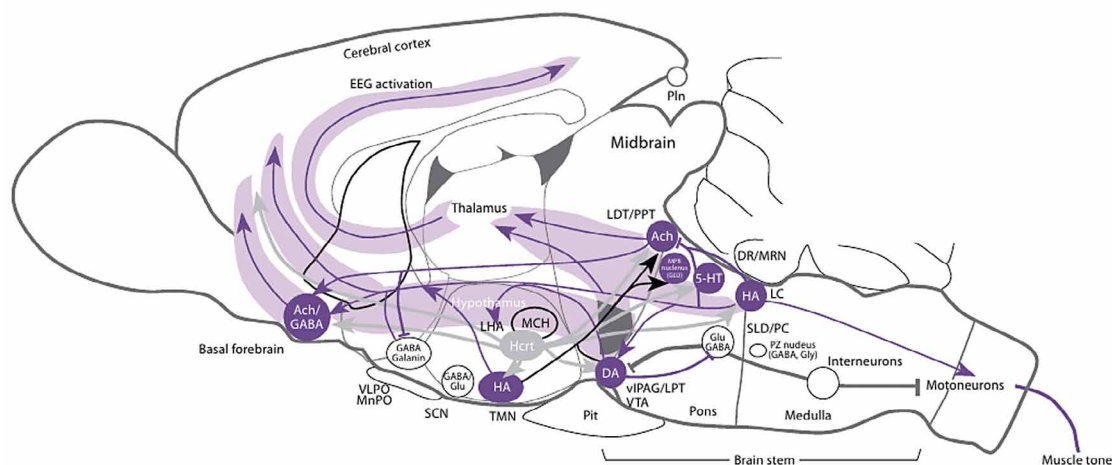


Рисунок 1. Вентральный и дорсальный активационные пути (пояснения в тексте). 5-HT — серотонин; ACh — ацетилхолин; DA — дофамин; DR/MRN — дорсальные и медиальные ядра шва; NA — норадреналин; HA — гистаминергический «центр бодрствования»; Hcrt — гипокретинергический «центр бодрствования»; LC — синее пятно; LDT — латеродорсальная область покрышки моста; LHA — латеральная область гипоталамуса; LPT — латеральная часть покрышки моста; MnPO — срединная преоптическая область; PPT — педункулопонтинная область покрышки моста; SCN — супрахиазмальное ядро; TMN — туберомамиллярное ядро; VLPO — вентролатеральная преоптическая область; VTA — вентральная покрышка среднего мозга. Источник: Ковальзон В. М. Роль орексиnergической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. Эффективная фармакотерапия, 9 (16), 2016.

Figure 1. Ventral and dorsal activation pathways (explanations in the text). 5-HT — serotonin; ACh — acetylcholine; DA — dopamine; DR/MRN — dorsal and medial raphe nuclei; NA — norepinephrine; HA — histaminergic “wakefulness center”; Hcrt — hypocretinergic “wakefulness center”; LC — locus coeruleus; LDT — laterodorsal region of the pontine tegmentum; LHA — lateral area of the hypothalamus; LPT — lateral part of the pontine tegmentum; MnPO — median preoptic area; PPT — pedunculopontine region of the pontine tegmentum; SCN — suprachiasmatic nucleus; TMN — tuberomammillary nucleus; VLPO — ventrolateral preoptic area; VTA — ventral tegmentum of the midbrain. Source: Kovalzon V.M. The role of the orexinergic system of the brain in the regulation of wakefulness and sleep. Effective pharmacotherapy, 9 (16), 2016.

Механизмы и медиаторы медленного сна

Наступление и поддержание медленного сна (англ. Non-Rapid eye movement, NREM) обеспечивается специфическим механизмом обратной связи, встроенным в систему поддержания бодрствования [11, 13]. Его осуществляют тормозные нейроны вентролатеральной преоптической области (ВЛПО) гипоталамуса и базальной области переднего мозга, использующие в качестве нейромедиатора главную тормозную субстанцию нервной системы — гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Тормозное действие ГАМК может усиливаться и поддерживаться тормозным пептидом галанином, который также продуцируется нейронами ВЛПО [11, 13]. Торможение же самих ГАМК-ергических нейронов обеспечивается действием норадренергических и серотонинергических клеточных групп [13, 15]. Аксоны ГАМК-ергических нейронов ВЛПО переключаются на нейроны описанных выше центров бодрствования и тормозят их деятельность. Процесс торможения продолжается до момента активации триггерного механизма гипоталамуса, после чего либо наступает пробуждение, либо запускается быстрый сон (англ. Rapid eye movement, REM) [15].

Существует теория, согласно которой медленный сон наступает вследствие накопления в области расположения центров бодрствования тормозных

метаболитов, одним из которых является аденозин. В экспериментальной работе R. Basheer с соавторами (2004) показано инициирующее процесс засыпания накопление аденозина в базальной области переднего мозга [16]. Авторы также установили наличие аденозиновых рецепторов 1 типа на холинергических нейронах в этой области, что послужило подтверждением их предположения. Впоследствии похожие данные были получены специалистами из Японии и США [17]. Интересно, что существует и противоположная точка зрения — так, С. Blanco-Centurion с соавторами (2004), измеряя уровни аденозина у крыс, отрицают роль в регуляции медленного сна не только аденозиновых рецепторов, но и холинергических нейронов базальной области [18]. Таким образом, на сегодняшний день вопрос возможного участия аденозина в патогенезе расстройств бодрствования остается спорным и перспективным для дальнейших исследований.

Механизмы и медиаторы быстрого сна

Быстрый сон запускается из триггерной зоны нейрональных групп, которая находится в области варолиева моста и продолговатого мозга [19]. Эти нейроны можно разделить на 2 группы — REM-on и REM-off [19–20]. REM-on нейроны расположены главным образом в сублатеродорсальном ядре (СЛДЯ). Е.Т.М. Erickson и соавторы (2019) впервые представили доказательства наличия глутаматергических нейронов

в СЛДЯ — они активно способствуют наступлению быстрого сна, с одной стороны активируя кору, а с другой стороны, отдавая проекции к мотонейронам спинного мозга, что способствует мышечной атонии [21]. Также СЛДЯ содержит ГАМКергические нейроны, подавляющие популяцию REM-off нейронов околоводопроводного серого вещества, ножкомостовой покрывки, голубого пятна и заднего шва [22]. Эта теория была недавно подтверждена J. Peever, P. M. Fuller (2017) с использованием сложных современных молекулярно-генетических инструментов [23]. обращает на себя внимание предположение о гипоталамической регуляции быстрого сна, в которой участвуют ГАМК- и галаминергические нейроны заднего гипоталамуса и меланин-концентрирующий гормон латерального гипоталамуса [24–25].

В настоящее время актуальной считается модель регуляции быстрого сна по С. В. Saper (2006) и Р. Н. Luppi (2006), в которой главную роль играет реципрокное взаимодействие глутамат- и ГАМКергической систем при поддержке системы орексиновых нейронов (Рис. 2А). Их импульсы к ГАМК-нейронам тормозят наступление REM-сна (Рис. 2Б), а в фазу NREM-сна этот поток импульсации прекращается, и таким образом реализуется быстрый сон (Рис. 2В) [26–27].

Оценка диагностических возможностей различных биомаркеров.

Мелатонин

Открытие мелатонина в середине XX века Aaron Lerner и его группой исследователей при изучении гормонов эпифиза дало старт новому витку развития современной сомнологии [28]. Синтез мелатонина из аминокислоты L-триптофана происходит в результате работы ряда ферментов [29–30]. Свободный мелатонин крови метаболизируется в печени, при этом образуется 6-сульфатоксимелатонин — основной метаболит мелатонина, который затем экскретируется с мочой. Оценку уровня 6-сульфатоксимелатонина в плазме крови и моче проводят для общего анализа ритма секреции мелатонина, что находит свое применение в диагностических и лечебных целях [31]. Установлено, что максимальная продукция мелатонина всегда происходит в условиях низкой освещенности или ее отсутствия при чередовании световой и темновой фаз суток. При этом у человека уровень мелатонина плавно растет, начиная с наступления сумерек, достигает первого пика к полуночи, затем второго пика к середине ночи, а после этого плавно снижается к рассвету [32]. В классическом исследовании S. Benloucif с соавторами (2008) была дана оценка возможностям определения мелатонина в слюне, крови и моче [33]. При этом в слюне и крови определяли уровень мелатонина, а в моче — его метаболита, 6-сульфагидроксимелатонина. Исследователи получили данные, свидетельствующие об изменении суточной динамики концентрации мелатонина во всех средах [33]. Был установлен и минимальный порог мелатонина — для крови 10 пг/мл, для слюны 2 пг/мл.

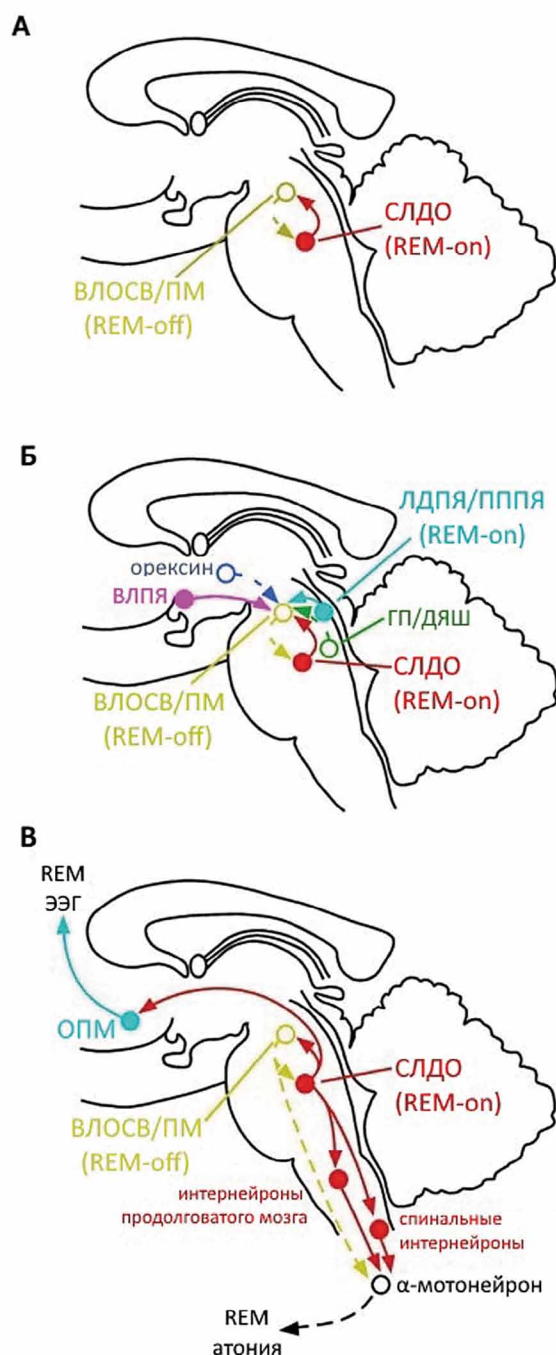


Рисунок 2. Модель регуляции быстрого сна по Saper, Luppi.

ВЛОСВ — вентролатеральное околоводопроводное серое вещество; ПМ — покрывка моста;

СЛДО — сублатеродорзальная область;

ВЛПЯ — вентролатеральное преоптическое ядро;

ЛДПЯ — латеродорзальное покрывочное ядро;

ПППЯ — педункулопонтинное покрывочное ядро;

ГП — голубое пятно; ДЯШ — дорзальное ядро шва;

ОПМ — основание переднего мозга.

Figure 2. REM sleep regulation model according to Saper, Luppi.

vlPAG — ventrolateral periaqueductal gray matter;

PT — pontine tegmentum; SLD — sublaterodorsal region;

VLPO — ventrolateral preoptic area; LDH — laterodorsal

tegmental nucleus; PPTN — pedunculo-pontine tegmental nucleus;

LC — locus coeruleus; DRN — dorsal raphe nucleus;

BF — basal forebrain.

В настоящее время известно лишь несколько работ, в которых мелатонин рассматривался в качестве биомаркера гиперсомноленции. В исследовании K. Blazejova с соавторами (2008) проводилась оценка циркадного ритма мелатонина в слюне у пациентов с нарколепсией и у здоровых. Согласно полученным результатам, уровни ночного мелатонина в обеих группах оказались примерно одинаковы, днем же у больных нарколепсией отмечали незначительное его снижение по сравнению с ночными значениями [34]. В другой работе, выполненной A. Videnovic с соавторами (2014) в университете Чикаго, оценивали связь суточной секреции мелатонина с ИДС у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [35]. У пациентов с БП и ИДС по сравнению с пациентами с БП без ИДС амплитуда мелатонинового ритма была значительно ниже. В большой обзорной статье D. Landzberg с соавторами (2019) обсуждалась возможность оценки уровней мелатонина для диагностики гиперсомноленции [36]. Авторы столкнулись с затруднением — можно ли идиопатическую гиперсомнию считать нарушением циркадных ритмов? Поскольку эта проблема не имеет окончательного решения на сегодняшний день, использование мелатонина как биомаркера гиперсомноленции представляется сомнительным и дискутабельным.

Орексины

Орексины (гипокретины) были открыты в 1998 году двумя независимыми исследовательскими группами. В работе L. De Lecea с соавторами была описана экспрессирующаяся только в гипоталамусе микро-рибонуклеиновая кислота (мРНК) некоего нового белка — предшественника двух нейропептидов, названных гипокретин-1 и -2 [37]. В это же время T. Sakurai и соавторы опубликовали результаты своего исследования по поиску лигандов к G-белок ассоциированным рецепторам, в ходе которого были выделены два пептида с общим предшественником пре-проорексина, они были названы орексинами А и В [38]. Позже было установлено, что предшественники выделенных обеими группами пептидов идентичны, и сами гипокретины и орексины являются одними и теми же соединениями.

Почти сразу после открытия орексинов в фундаментальной работе S. Nishino и соавторов (2000) была доказана их роль в развитии нарколепсии — исследователи обнаружили резкое снижение уровня орексина А в ликворе пациентов, страдающих нарколепсией с катаплексией [39]. Подтверждение этим данным получили исследовательские группы под руководством J. M. Siegel и S. Nishino, изучавшие гистохимические свойства ГМ пациентов с нарколепсией-катаплексией на аутопсийном материале [40–41]. За следующие два десятилетия было выполнено множество работ, доказавших необходимость орексинов и их рецепторов для пробуждения и подавления нарколептического фенотипа, а также был разработан снотворный препарат на основе антагониста орексина — суворексант [42].

Синтез орексинов осуществляется небольшой нейрональной группой, локализованной в латеральной области гипоталамуса [43]. В ряде экспериментальных работ было показано, что орексиновые нейроны экспрессируют на мембранах рецепторы к лептину [44–45], серотонину и норадреналину [46–47]. А в статье F. Torrealba с соавторами (2003) продемонстрировано, что в аксонных терминалах этой клеточной популяции содержится глутамат, из чего был сделан вывод о том, что орексиновые нейроны являются глутаматергическими [48–49].

В настоящее время определение уровня орексинов в клинической практике используется в лабораторной диагностике нарколепсии с катаплексией — данное заболевание объясняется аутоиммунным поражением орексиновых нейронов и сопровождается снижением уровня орексина А в ликворе [50–51]. Анализ исследований, проведенных за последние 20 лет, показал, что орексины используются как диагностический биомаркер для центральных гиперсомний (нарколепсия, идиопатическая гиперсомния, синдром Кляйне-Левина) [52–54]. Существует ряд работ, посвященных оценке уровня орексинов при различных неврологических заболеваниях — миотонической дистрофии [55], болезни Паркинсона [56], деменции с тельцами Леви [57], однако описанные результаты неоднозначны. Мы обнаружили две работы, описывающие исследование орексина при ишемическом повреждении ГМ — в статье D. Kotan с соавторами (2013) описано снижение концентрации орексина-А в сыворотке крови и ликворе у пациентов с ИИ, что может быть полезным для оценки прогрессирования повреждения ткани головного мозга на ранних стадиях ИИ [58]. А в экспериментальном исследовании D. Xu с соавторами (2021) было показано, что орексин-А имеет нейропротекторный эффект — он ингибирует стрессорный апоптоз, вызванный повреждением эндоплазматического ретикула при ишемически-реперфузионном повреждении [59]. Не вызывают сомнений большие перспективы изучения диагностической и прогностической роли орексинов у пациентов с ИИ, и необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Глутамат и ГАМК

Глутамат является наиболее широко распространенным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих, он используется подавляющим большинством нейрональных групп ретикулярной формации, таламуса и коры больших полушарий головного мозга, которые играют несомненную роль в формировании электрической активности ГМ. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — важнейший тормозный нейромедиатор ГМ высших млекопитающих, известно, что ГАМК по процентному содержанию в ГМ во много раз превышает другие нейромедиаторы, но ее наибольшее количество было обнаружено в гипоталамусе, черной субстанции и бледном шаре [60]. ГАМК может осуществлять пресинаптическое торможение (в от-

личие от только постсинаптического, как считалось вначале), путем уменьшения выхода ацетилхолина из пресинаптической мембраны, а также имеет возможность смены своего активирующего влияния на тормозное [61]. В исследованиях К. Ganguly с соавторами (2001), Y. Ben-Ari с соавторами (2007) было показано, что роль классического тормозного нейромедиатора ГАМК выполняет только в зрелой ЦНС, а во время ее развития является, наоборот, возбуждающим медиатором, содействуя пролиферации и дифференцировке нейронов [62–63].

В 2019 году появилась статья X. Yu с соавторами с результатами фундаментального исследования на мышах, в котором была предпринята попытка поиска новых медиаторных цепей, способствующих бодрствованию [64]. Выполненные эксперименты по хемотропной активации и записи электроэнцефалограммы указывали на наличие подобной роли у глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов в области вентральной покрышки. Исследователи установили, что активация глутаматергических нейронов в этой области вызывала бодрствование, а их разрушение вызывало обратный эффект. Напротив, активация ГАМК-ергических нейронов вентральной покрышки вызывала длительный сон, напоминающий седативный эффект; а повреждение этих нейронов инициировало наступление длительного бодрствования (по данным авторов, не менее 4 месяцев) [64].

При проведении анализа литературы нам удалось обнаружить единичные статьи, авторы которых оценивали взаимосвязь уровня глутамата и гиперсомноленции. В экспериментальном исследовании, проведенном Chang-Rui Chen с соавторами (2021) указано, что поражение одного или нескольких центров бодрствования не приводит к развитию значимой гиперсомноленции [65]. При этом было установлено, что паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПВЯГ), в котором большинство нейронов являются глутаматергическими, может представлять собой один из ключевых центров, контролирующих реакции пробуждения. В эксперименте на мышах хемотропическая активация нейронов ПВЯГ вызывала бодрствование в течение 9 часов, а повреждение или хемотропическое ингибирование нейронов этой области резко снижало уровень бодрствования [65]. Эти данные были впоследствии подтверждены в клиническом описании Z. Wang с соавторами (2022) [66]. В своем исследовании L. Rönnbäck и B. Johansson (2022) описывали поиск причин усталости у пациентов с перенесенным инсультом, черепно-мозговой травмой и энцефалитом [67]. Результатом работы стал вывод о возможности провоспалительных цитокинов ослаблять передачу глутамата благодаря их способности ослаблять клиренс внеклеточного глутамата и разрушать гематоэнцефалический барьер. Авторы также указали, что для подтверждения этих результатов необходимо проведение нейровизуализационных исследований с оценкой метаболизма ГМ [67].

Взаимосвязь ГАМК с расстройствами сна после инсульта была проанализирована J. Kim с соавторами (2022) Они установили в экспериментальной модели, что качество сна после инсульта можно приблизить к физиологическому за счет фармакологического снижения уровня ГАМК [68]. Эти результаты соответствуют более ранним предположениям о позитивной роли подавления действия ГАМК в восстановлении после перенесенного инсульта. Так, группа исследователей показали, что подавление работы рецепторов ГАМК способствует более быстрому и эффективному восстановлению после тромбоза средней мозговой артерии на мышинной модели [69]. Эти работы представляются особенно интересными, поскольку они демонстрируют новые возможности реабилитации после инсульта и указывают на необходимость проведения более обширных лабораторных исследований.

Ацетилхолин

Открытие ацетилхолина (АХ) было совершено в 1921 году немецким ученым Otto Loewi, проводившим опыты по изучению влияния блуждающего нерва на сердечную деятельность и установившим факт выделения вещества-медиатора, которое сохраняло свои свойства и в отдельном растворе. Впоследствии гистохимические исследования продолжил выдающийся ученый-сомнолог М. Jouvet, продемонстрировав важную роль АХ как нейромодулятора состояний сна и бодрствования [70]. АХ содержится в достаточном количестве во всех отделах ГМ, но наивысшая его концентрация отмечается в коре больших полушарий и в таламусе, а наименьшая — в мозжечке [60]. Для его синтеза необходимо поступление извне холина, который попадает в ГМ из крови через гематоэнцефалический барьер; а после захвата холинэргическими терминалями холин сразу превращается в АХ [60]. Существует 2 типа холинэргических рецепторов — Н-холинорецепторы нейронов коры больших полушарий, таламуса, гипоталамуса, вегетативных ганглиев; и М-холинорецепторы нейронов коры больших полушарий, вегетативных ганглиев, обонятельной луковицы, гиппокампа, миндалины [60, 71]. От локализации рецепторов зависят эффекты АХ — обеспечение корректной работы внутренних органов, контроль обучения и памяти, обеспечение нервно-мышечной передачи, и участие в работе множественных нейронных систем мозга, в том числе ответственных за процессы сна и бодрствования [71].

Начиная с первых исследований, АХ отводилась роль главного нейротрансмиттера ВРАС, отдающей проекции к таламусу и далее к коре. И хотя уже доказано, что ВРАС состоит из глутамат- и ГАМК-ергических нейронов, АХ нейроны по-прежнему играют очень важную роль в корковой активации [72–73]. Высказывалось мнение, что агенты, усиливающие холинэргическую передачу, могут углублять REM-сон и тем самым усугублять нарколепсию с катаплексией [74], однако более поздних подтверждений этому обнаружено не было. Современные пред-

ставления о роли АХ находят отражения в работе М. Ху с соавторами (2015), которая показала, что холинергические нейроны более активны во время бодрствования [75]. Кроме того, ряд исследователей продемонстрировали стимуляцию быстрой корковой активности, присущей бодрствованию, при хомогенетической активации АХ нейронов [76–77]. Мнение о связи АХ с регуляцией сна получило поддержку после получения результатов исследований, которые продемонстрировали низкие уровни метаболитов холина в плазме крови у пациентов с более высокой степенью сонливости по сравнению с контрольной группой [78]. Поиск не позволил обнаружить убедительные доказательства связи уровня АХ и постинсультной гиперсомноленции, и это указывает на важность дополнительных клинических исследований.

Норадреналин и дофамин

Еще с времен первых исследований М. Jouvét было известно, что катехоламины в ГМ играют важную роль в реакциях возбуждения и поддержании бодрствования [79–80]. Тогда ученые установили, что поражение восходящих проекций, использующих медиатор норадреналин (НА), было связано с угасанием корковой активации, а разрушение дофаминовых (ДА) нейронов в передних отделах покрышки среднего мозга нарушает бодрствование и приводит к дефициту поведенческих реакций [79]. И наоборот, целый ряд авторов в независимых исследованиях отмечали ингибирующую роль НА в отношении ГАМК-ергических нейронов, что в эксперименте приводило к пробуждению и сохранению стойкого бодрствования [81].

Роль дофаминергических влияний на циркадные ритмы также активно изучалась, было показано, что нарушение ночного сна и ИДС при болезни Паркинсона связаны с дефицитом дофамина [82]; в работах ученых из США было отмечено, что уровень ДА в ГМ существенно выше во время бодрствования, чем во время сна, а разрушение групп дофаминергических нейронов вызывает дефицит возбуждения [83–84]. В недавнем исследовании функционирования ДА нейронов, проведенном А. Eban-Rothschild (2016), была выявлена выраженная активность клеточных групп покрышки среднего мозга во время бодрствования с поведенческим возбуждением [85]. Не вызывает сомнений, что катехоламины участвуют в регуляции бодрствования. Однако роль уровня НА и ДА при постинсультной гиперсомноленции еще полностью не определена.

Серотонин

С конца XX века после проведения нейрофармакологических исследований многие ученые описывали определяющую роль серотониновых нейронов шва в медленноволновом сне. Однако эффекты, оказываемые на ЦНС катехоламинами и серотонином, можно считать противоположными только на первый взгляд [81]. Еще на заре изучения популяций серотонинергических нейронов D. J. McGinty и R. M. Nagler (1976) продемонстрировали в экспериментальном

исследовании максимальную активность нейронов заднего шва во время бодрствования, и уменьшение их деятельности в медленноволновом сне с полным затуханием в быстром сне, по аналогии с НА нейронами [86]. Впоследствии были получены данные о том, что серотонинергические нейроны, которые распределены по средней линии через все отделы ствола ГМ, участвуют в реакциях пробуждения, однако отличаются от НА нейронов синего пятна [87].

Не так давно стали появляться спорные статьи с иными взглядами на роль серотонина в регуляции сна и бодрствования. Так, авторы нескольких работ показали, что серотонин увеличивает длительность ортодоксальной стадии сна, а снижение его концентрации в ГМ приводит к инсомнии [88–89]. Противоположная точка зрения была озвучена американским ученым J. Wisor (2013), который описал возможность применения ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения гиперсомноленции, в частности, нарколепсии с катаплексией [90]. На основании этого исследования был сделан вывод о способности избытка серотонина подавлять проявления ИДС, который был подтвержден позднее в ходе поиска методов лечения ИДС у пациентов с БП [91].

Таким образом, на основании полученных на сегодняшний день данных можно сказать, что роль серотонина в регуляции цикла «сон-бодрствование» достаточно изучена — доказано увеличение его продукции во время бодрствования, и снижение в ходе медленного и быстрого сна. Однако все еще нет работ, посвященных нейрофармакологии серотонина при постинсультной гиперсомноленции, что оставляет возможность для новых исследований в этом направлении.

Гистамин

Гистаминергические (ГА) нейроны в ГМ сгруппированы в туберомамиллярное ядро (ТМЯ), таким образом локализуясь в области, которая является частью активирующей системы. По аналогии с НА нейронами голубого пятна, ГА нейроны дают начало диффузным проекциям к коре больших полушарий. Еще в ранних работах под руководством М. Jouvét исследователи установили, что разрушение или фармакологическая инактивация ТМЯ/всего заднего гипоталамуса вызвали ярко выраженную гиперсомнию, которая может быть объяснена потерей ГА нейронов [81]. Позднее R. Parmentier с соавторами (2002) в исследовании на мышах, нокаутированных по гену гистидиндекарбоксилазы, также установили важность ГА нейронов для реакции бодрствования [92, 81].

Полученные результаты были подтверждены в клинических исследованиях. Так, активирующий эффект ГА нейронов был косвенно установлен Т. Atkin с соавторами (2018) в связи со снотворными эффектами антагонистов гистаминовых рецепторов [93]. Однако нужно помнить, что все препараты, повышающие медленноволновую активность, воздействуют не только на H1-рецепторы, но и на другие системы возбуждения, АХ-, ДА- и серотонинергические. Этот

фармакологический принцип полностью согласуется с тем, что нейромедиаторные системы взаимосвязаны и рассматривать их эффекты необходимо в совокупности [81]. Тем не менее, это не означает невозможности рассмотрения отдельных нейромедиаторов как потенциальных биомаркеров отдельных патологических процессов, и любая получаемая информация будет иметь диагностическое и прогностическое значение. Стоит отметить, что нами не были обнаружены исследования, в которых гистамин выступал бы в качестве потенциального биомаркера гиперсомноленции при сосудистых заболеваниях ГМ.

Заключение. Несмотря на множество проведенных фундаментальных и клинических исследований и большое количество накопленной информации о функционировании медиаторных систем цикла «сон-бодрствование», многие вопросы относительно роли конкретных нейротрансмиттеров, принимающих участие в реализации процессов сна и бодрствования, по-прежнему требуют уточнения. В процессе развития науки, появления новых диагностических методов, накапливались новые знания в области сомнологии, возникали новые теории и гипотезы. На сегодняшний день уже существуют модели NREM- и REM-сна, но дальнейшее изучение этого направления остается актуальным и перспективным. Оценивая возможности решения поставленных задач с точки зрения принципа диалектики, необходимо понимать, что либо возникнет новый подход, обеспечивающий революционный шаг в понимании физиологии сна и бодрствования, либо необходимо накопление знаний о механизмах работы этих систем, что может перевести понимание их функционирования в новое качество. На сегодняшний день весьма актуальной проблемой является диагностика гиперсомноленции у пациентов с ИИ. Поскольку эта группа расстройств бодрствования может быть не только следствием, но и доказанной причиной ИИ, крайне важно осуществлять поиск ранних лабораторных биомаркеров гиперсомноленции для осуществления как можно более ранних профилактических

мероприятий. С учетом приведенных литературных данных, наиболее перспективными в этом отношении медиаторами являются орексины, глутамат, ГАМК, ацетилхолин, НА и ДА. Важность изучения именно этих лабораторных маркеров продиктована и самым острым периодом ИИ с присущим ему неврологическим дефицитом, который не всегда позволяет провести необходимые исследования, в том числе анкетирование по шкалам, полисомнографию и множественный тест латентности ко сну [5]. В настоящий момент существует всего несколько работ, направленных на решение этой задачи, что диктует необходимость дальнейших исследований и дает надежду на разработку некой диагностической системы для верификации нарушений сна и бодрствования у пациентов с ИИ, а также открывает новые возможности реабилитации после инсульта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00766.

Financing. The work is supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-25-00766.

ORCID авторов / ORCID of authors

Терновых Иван Константинович/

Ternovykh Ivan Konstantinovich

<https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>

Топузова Мария Петровна/Topuzova Mariya Petrovna

<https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Портук Ольга Александровна/Portik Olga Aleksandrovna

<https://orcid.org/0000-0002-6904-1746>

Шустова Татьяна Алексеевна/Shustova Tat'yana Alekseevna

<https://orcid.org/0000-0003-3343-7586>

Дудникова Наталья Евгеньевна/

Dudnikova Nataliya Evgen'evna

<https://orcid.org/0000-0002-2332-6121>

Алексеева Татьяна Михайловна/

Alekseeva Tat'yana Mihayilovna

<https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Литература/References

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2(1):43–53. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00266-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00266-7)
2. Feigin VL, Varakin YY, Kravchenko MA, Piradov MA, Tanashyan MM, Gnedovskaya EV, Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Krishnamurthi R, Bhattacharjee R, Parmar P, Hussein T, Barker-Collo S. A new approach to stroke prevention in Russia. *Hum Physiol.* 2016;42:854–857. <https://doi.org/10.1134/S0362119716080053>
3. Pérez-Carbonell L, Bashir S. Narrative review of sleep and stroke. *J Thorac Dis.* 2020;12(Suppl 2): S176-S190. <https://doi.org/10.21037/jtd-cus-2020-002>
4. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(5):259–281. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5)
5. Терновых И. К., Алексеева Т. М., Коростовцева Л. С., Свириев Ю. В., Гаврилов Ю. В. Гиперсомния и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):488–498. [Ternovykh IK, Alekseeva TM, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Gavrilov Yu V. Hypersomnia and excessive daytime sleepiness in ischemic stroke. «Arterial'naya Gipertenziya». 2021;27(5):488–498. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-5-488-498>

6. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev.* 2020;52:101306. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101306>
7. Ding Q, Whittemore R, Redeker N. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review. *Biol Res Nurs.* 2016;18(4):420–431. <https://doi.org/10.1177/1099800415625285>
8. Leppävuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14(2):90–97. <https://doi.org/10.1159/000064737>
9. Ferre A, Ribó M, Rodríguez-Luna D, et al. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. *Neurologia.* 2013;28(2):103–118. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.09.016>
10. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1949;1(4):455–473.
11. Gompf HS, Anaclet C. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control. *Curr Opin Physiol.* 2020;15:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.12.012>
12. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron.* 2017;93(4):747–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>
13. В. М. Ковальзон. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла “бодрствование-сон” — Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2011. — с. 239. [Koval'zon VM. Fundamentals of somnology: physiology and neurochemistry of the wake-sleep cycle — Moskva: Binom. Laboratoriya znanij, 2011. — p. 239. (In Russ.)].
14. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1087–1187. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2011>
15. Wisden W, Yu X, Franks NP. GABA Receptors and the Pharmacology of Sleep. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;253:279–304. https://doi.org/10.1007/164_2017_56
16. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol.* 2004;73(6):379–396. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.06.004>
17. Lazarus M, Oishi Y, Bjorness TE, Greene RW. Gating and the Need for Sleep: Dissociable Effects of Adenosine A1 and A2A Receptors. *Front Neurosci.* 2019;13:740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00740>
18. Blanco-Centurion C, Xu M, Murillo-Rodriguez E, et al. Adenosine and sleep homeostasis in the Basal forebrain. *J Neurosci.* 2006;26(31):8092–8100. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2181-06.2006>
19. Sakai K, Crochet S, Onoe H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. *Arch Ital Biol.* 2001;139(1–2):93–107.
20. Luppi PH, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. *Sleep Med Rev.* 2017;32:85–94. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.03.002>
21. Erickson ETM, Ferrari LL, Gompf HS, Anaclet C. Differential Role of Pontomedullary Glutamatergic Neuronal Populations in Sleep-Wake Control. *Front Neurosci.* 2019;13:755. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00755>
22. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature.* 2006;441(7093):589–594. <https://doi.org/10.1038/nature04767>
23. Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Curr Biol.* 2017;27(22): R 1237–R 1248. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.10.026>
24. Chen KS, Xu M, Zhang Z et al. A Hypothalamic Switch for REM and Non-REM Sleep. *Neuron.* 2018;97(5):1168–1176.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.005>
25. Kroeger D, Bandaru SS, Madara JC, Vetrivelan R. Ventrolateral periaqueductal gray mediates rapid eye movement sleep regulation by melanin-concentrating hormone neurons. *Neuroscience.* 2019;406:314–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.020>
26. Luppi PH, Gervasoni D, Verret L et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris.* 2006;100(5–6):271–283. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2007.05.006>
27. Vanini G, Torterolo P. Sleep-Wake Neurobiology. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1297:65–82. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61663-2_5
28. Barchas JD, Lerner AB. Localization of melatonin in the nervous system. *J Neurochem.* 1964;11:489–491. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1964.tb11608.x>
29. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal?. *FEBS J.* 2006;273(13):2813–2838. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x>
30. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(13):2001–2018. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8001-x>
31. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.* 2004;18(3):537–539. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0694fje>
32. Захаров А. В., Хивинцева Е. В., Пятин В. Ф., Сергеева М. С., Антипов О. И. Мелатонин — известные и новые области клинического применения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(4–2):74–78. [Zakharov AV, Khivintseva EV, Pytin VF, Sergeeva MS, Antipov OI. Melatonin — known problems and perspectives of clinical usage. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2017;117(4–2):74–78. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174274-78>
33. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(1):66–69.
34. Blazejova K, Illnerova H, Hajek I, Nevsimalova S. Circadian rhythm in salivary melatonin in narcoleptic patients. *Neurosci Lett.* 2008;437(2):162–164. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.076>
35. Videnovic A, Noble C, Reid KJ et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):463–469. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6239>
36. Landzberg D, Trotti LM. Is Idiopathic Hypersomnia a Circadian Rhythm Disorder? *Curr Sleep Med Rep.* 2019;5(4):201–206. <https://doi.org/10.1007/s40675-019-00154-x>
37. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(1):322–327. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322>
38. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998;92(4):573–585. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80949-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80949-6)
39. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet.* 2000;355(9197):39–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05582-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05582-8)

40. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27(3):469–474. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00058-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00058-1)
41. Peyron C, Faraco J, Rogers W et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*. 2000;6(9):991–997. <https://doi.org/10.1038/79690>
42. Brisbare-Roch C, Dingemans J, Koberstein R et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nat Med*. 2007;13(2):150–155. <https://doi.org/10.1038/nm1544>
43. Taheri S, Mahmoodi M, Opacka-Juffry J, Ghatei MA, Bloom SR. Distribution and quantification of immunoreactive orexin A in rat tissues. *FEBS Lett*. 1999;457(1):157–161. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)01030-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(99)01030-3)
44. Håkansson M, de Lecea L, Sutcliffe JG, Yanagisawa M, Meister B. Leptin receptor- and STAT3-immunoreactivities in hypocretin/orexin neurones of the lateral hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 1999;11(8):653–663. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1999.00378.x>
45. Milbank E, López M. Orexins/Hypocretins: Key Regulators of Energy Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:830. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00830>
46. Li Y, Gao XB, Sakurai T, van den Pol AN. Hypocretin/Orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron*. 2002;36(6):1169–1181. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01132-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01132-7)
47. Shen YC, Sun X, Li L, Zhang HY, Huang ZL, Wang YQ. Roles of Neuropeptides in Sleep-Wake Regulation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4599. <https://doi.org/10.3390/ijms23094599>
48. Torrealba F, Yanagisawa M, Saper CB. Colocalization of orexin a and glutamate immunoreactivity in axon terminals in the tuberomammillary nucleus in rats. *Neuroscience*. 2003;119(4):1033–1044. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00238-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00238-0)
49. Heiss JE, Yamanaka A, Kilduff TS. Parallel Arousal Pathways in the Lateral Hypothalamus. *eNeuro*. 2018;5(4):ENEURO.0228–18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0228-18.2018>
50. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*. 2002;59(10):1553–1562. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.10.1553>
51. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: Diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(12):959–969. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17086>
52. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(12):1667–1673. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.12.1667>
53. Coelho FM, Pradella-Hallinan M, Pedrazzoli M et al. Traditional biomarkers in narcolepsy: experience of a Brazilian sleep centre. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(5):712–715. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000500007>
54. Pérez-Carbonell L, Leschziner G. Clinical update on central hypersomnias. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 1): S112-S123. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.161>
55. Omori Y, Kanbayashi T, Imanishi A et al. Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:451–457. <https://doi.org/10.2147/NDT.S158651>
56. Poryazova R, Benninger D, Waldvogel D, Bassetti CL. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur Neurol*. 2010;63(3):129–135. <https://doi.org/10.1159/000276402>
57. Gan J, Chen Z, Han J et al. Orexin-A in Patients With Lewy Body Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:765701. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.765701>
58. Kotan D, Deniz O, Aygul R, Yildirim A. Acute cerebral ischaemia: relationship between serum and cerebrospinal fluid orexin-A concentration and infarct volume. *J Int Med Res*. 2013;41(2):404–409. <https://doi.org/10.1177/0300060513477002>
59. Xu D, Kong T, Cheng B et al. Orexin-A alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. *Mol Med Rep*. 2021;23(4):266. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11905>
60. Бонь Е. И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы. *Вестник НовГУ*. 2021;1(122):6–14. [Bon' EI. Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system. *Vestnik NovGU*. 2021;1(122):6–14. (In Russ.)].
61. Spiering MJ. The discovery of GABA in the brain. *J Biol Chem*. 2018;293(49):19159–19160. <https://doi.org/10.1074/jbc.CL118.006591>
62. Ganguly K, Schinder AF, Wong ST, Poo M. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition. *Cell*. 2001;105(4):521–532. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00341-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00341-5)
63. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1215–1284. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2006>
64. Yu X, Li W, Ma Y et al. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness. *Nat Neurosci*. 2019;22(1):106–119. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0288-9>
65. Chen CR, Zhong YH, Jiang S et al. Dysfunctions of the paraventricular hypothalamic nucleus induce hypersomnia in mice. *Elife*. 2021;10:e69909. <https://doi.org/10.7554/eLife.69909>
66. Wang Z, Zhong YH, Jiang S, Qu WM, Huang ZL, Chen CR. Case Report: Dysfunction of the Paraventricular Hypothalamic Nucleus Area Induces Hypersomnia in Patients. *Front Neurosci*. 2022;16:830474. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.830474>
67. Rönnebeck L, Johansson B. Long-Lasting Pathological Mental Fatigue After Brain Injury-A Dysfunction in Glutamate Neurotransmission? *Front Behav Neurosci*. 2022;15:791984. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.791984>
68. Kim J, Guo L, Hishinuma A et al. Recovery of consolidation after sleep following stroke-interaction of slow waves, spindles, and GABA. *Cell Rep*. 2022;38(9):110426. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110426>
69. He WM, Ying-Fu L, Wang H, Peng YP. Delayed treatment of $\alpha 5$ GABAA receptor inverse agonist improves functional recovery by enhancing neurogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury in rat MCAO model. *Sci Rep*. 2019;9(1):2287. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38750-0>
70. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol*. 1972;64:166–307. https://doi.org/10.1007/3-540-05462-6_2
71. Chen J, Cheuk IWY, Shin VY, Kwong A. Acetylcholine receptors: Key players in cancer development. *Surg Oncol*. 2019;31:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.09.003>

72. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1087–1187. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2011>
73. Oz O, Matityahu L, Mizrahi-Kliger A et al. Non-uniform distribution of dendritic nonlinearities differentially engages thalamostriatal and corticostriatal inputs onto cholinergic interneurons. *Elife.* 2022;11: e76039. <https://doi.org/10.7554/eLife.76039>
74. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol.* 1997;52(1):27–78. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(96\)00070-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(96)00070-6)
75. Xu M, Chung S, Zhang S et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci.* 2015;18(11):1641–1647. <https://doi.org/10.1038/nn.4143>
76. Irmak SO, de Lecea L. Basal forebrain cholinergic modulation of sleep transitions. *Sleep.* 2014;37(12):1941–1951. <https://doi.org/10.5665/sleep.4246>
77. Anaclet C, Pedersen NP, Ferrari LL et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. *Nat Commun.* 2015;6:8744. <https://doi.org/10.1038/ncomms9744>
78. Pak VM, Dai F, Keenan BT, Gooneratne NS, Pack AI. Lower plasma choline levels are associated with sleepiness symptoms. *Sleep Med.* 2018;44:89–96. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.10.004>
79. Jones BE, Bobillier P, Pin C, Jouvet M. The effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. *Brain Res.* 1973;58(1):157–177. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(73\)90830-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90830-5)
80. Van Egroo M, Koshmanova E, Vandewalle G, Jacobs HIL. Importance of the locus coeruleus-norepinephrine system in sleep-wake regulation: Implications for aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2022;62:101592. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101592>
81. Jones BE. Arousal and sleep circuits. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):6–20. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0444-2>
82. Knie B, Mitra MT, Logishetty K, Chaudhuri KR. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2011;25(3):203–212. <https://doi.org/10.2165/11539720-000000000-0-00000>
83. Lu J, Zhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci.* 2006;26(1):193–202. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2244-05.2006>
84. Grady FS, Boes AD, Geerling JC. A Century Searching for the Neurons Necessary for Wakefulness. *Front Neurosci.* 2022;16:930514. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.930514>
85. Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. *Nat Neurosci.* 2016;19(10):1356–1366. <https://doi.org/10.1038/nn.4377>
86. McGinty DJ, Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res.* 1976;101(3):569–575. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90480-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90480-7)
87. Courtiol E, Menezes EC, Teixeira CM. Serotonergic regulation of the dopaminergic system: Implications for reward-related functions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:282–293. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.022>
88. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31(3):187–199. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x>
89. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009;60:355–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
90. Wisor J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions. *Front Neurol.* 2013;4:139. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00139>
91. Wilson H, Giordano B, Turkheimer FE, Chaudhuri KR, Politis M. Serotonergic dysregulation is linked to sleep problems in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2018;18:630–637. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.001>
92. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T, Lin JS. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci.* 2002;22(17):7695–7711. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-17-07695.2002>
93. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197–245. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014381>

РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИМ. ПРОФЕССОРА А.Л. ПОЛЕНОВА

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция Российского нейрохирургического журнала им. профессора А. Л. Поленова предъявляет к авторам требования, соответствующие международным правилам построения публикаций:

1. РЕДАКЦИОННАЯ ЭТИКА И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.

Статья должна быть подписана всеми авторами, с указанием наличия или отсутствия конфликта интересов (на бланке учреждения). Конфликт интересов не является препятствием к рассмотрению работы, и при наличии обязательно должен быть указан. Если научный руководитель работы не входит в число авторов, необходима его виза. В направлении следует указать, является ли статья фрагментом диссертационной работы.

Статья должна быть подписана всеми авторами.

Запрещается направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятия решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления (см. выше).

В журнале имеются следующие разделы:

- 1) передовые и редакционные статьи;
- 2) оригинальные статьи;
- 3) обзоры и лекции;
- 4) клинические случаи;
- 5) дискуссии;
- 6) исторические очерки;
- 7) клинические рекомендации;
- 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- 9) юбилеи.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые являются оптимальным для журнала.

Информированное согласие.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Права человека и животных.

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.**4. ОТПРАВКА СТАТЕЙ**

Материалы следует направлять в адрес редакции: ФГУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова», 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12
Тел./факс: (812) 273-85-52, 273-81-34

Электронные версии направлять по электронной почте:

e-mail: russianneurosurgicaljournal@gmail.com,
контактное лицо — Куканов Константин.

Редакция осуществляет переписку с авторами по электронной почте.

5. ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ

Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc,

docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис-1, Рис-2а, Рис-2b и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку zip или rar.

В тексте статьи подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение, а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале.

Подписи к рисункам, примечания, обозначения на рисунке обязательно присылаются на русском и английском языках!

6. ТРЕБОВАНИЯ К ТЕКСТУ СТАТЬИ

Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля кроме левого шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

ОБЪЕМ статей не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице, включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилию автора; 3) затем ученая степень, звание и должность; 4) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 5) полный адрес учреждения, город, страну, почтовый индекс.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BSI (British Standards Institution). В отношении организации(й) необходимо, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать ко-

ординаты ответственного автора (адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции). Обязательно указывать идентификатор ORCID для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

ORCID — это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. На сегодняшний день это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов. Для корректности предоставляемых сведений мы рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (аннотации)

Авторское резюме к статье является основным источником информации для отечественных и зарубежных информационных систем и баз данных, индексирующих журнал. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов.

Структурированное резюме

Структурированное авторское резюме является обязательным элементом статьи, содержащей результаты научного исследования, экспериментального, квази-экспериментального или основанного на систематическом анализе и обобщении ранее полученных эмпирических данных. Кроме того, структурированное резюме позволяет более эффективно представить статью и повышает ее «видимость» в международных базах данных, что во многом определяет ее последующую цитируемость.

Структурированное резюме должно включать пять обязательных разделов, отражающих хронологический порядок проведения исследования: Обоснование, Цель, Методы, Результаты и Заключение.

МЕТОДЫ — этот раздел аннотации, который содержит краткую информацию: 1) об объектах исследования (здоровые, больные, данные), 2) о наличии группы сравнения, 3) критериях включения в сравниваемые группы, 4) о наличии и характеристиках вмешательства, 5) о месте проведения исследования 6) и его продолжительности, 7) об исходах (параметрах оценки результата исследования, соответствующего его главной цели)

с 8) описанием способов их оценки. Необходимость упоминания в тексте использованных статистических программ и статистических критериев будет определяться редакцией в индивидуальном порядке.

РЕЗУЛЬТАТЫ — раздел должен содержать краткое описание объектов исследования (число включенных в исследование, завершивших его, наиболее существенные характеристики участников) с оценкой исходов исследования, относящихся к его цели. Допускается представление результатов исследования в ограниченном числе подгрупп (не более 2–3), сформированных, например, с учетом пола, возраста, важных характеристик болезни. При наличии данных о нежелательных явлениях, связанных с медицинским вмешательством, их упоминание обязательно. Результаты статистического анализа (величина *p*) должны быть представлены с точностью до третьего знака после запятой. При анализе многокритериальных взаимосвязей (самый простой вариант — одна зависимая переменная и несколько независимых) представление результатов многофакторного анализа является обязательным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ — краткое (1–3 предложения) обобщение результатов исследования, относящихся к его главной (первичной) цели.

Общий объем структурированного резюме не должен превышать 250 слов. В тексте резюме не должно присутствовать торговое наименование средства медицинского назначения.

Рандомизированное исследование

Резюме статьи, содержащей результаты рандомизированного исследования, должно быть подготовлено с учетом рекомендаций группы CONSORT и содержать следующие разделы:

- ДИЗАЙН исследования
- МЕТОДЫ
 - участники исследования
 - описание вмешательства
 - цель или гипотеза исследования
 - исходы
 - описание процедуры рандомизации
 - описание процедуры маскирования (если таковая проводилась)
- РЕЗУЛЬТАТЫ
 - указание числа рандомизированных
 - указание числа участников, данные которых включены в анализ
 - анализ исходов, относящихся к первичной конечной точке исследования
 - анализ нежелательных эффектов
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ
 - Номер исследования (при регистрации, например, на *clinicaltrials.com*)
 - Источник финансирования

Систематический обзор

Резюме статьи, содержащей результаты систематического обзора, должно быть подготовлено с учетом рекомендаций группы PRISMA (для обзора рандомизированных исследований) и содержать следующие разделы:

- ЦЕЛЬ исследования
- МЕТОДЫ
 - критерии включения исследований
 - источники информации
 - методы оценки систематической ошибки
- РЕЗУЛЬТАТЫ
 - описание релевантных исследований
 - обобщение их результатов
 - описание эффекта с анализом чувствительности
- ОБСУЖДЕНИЕ
 - анализ сильных и слабых сторон полученного доказательства (согласованность, точность, обобщаемость, риск систематической ошибки)
 - интерпретация результата
- Источник финансирования
- Номер исследования (при регистрации, например, на *clinicaltrials.com*).

Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, по возможности не повторять термины заглавия, использовать термины из текста статьи, а также термины, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, которые позволят облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы.

8. ОФОРМЛЕНИЕ ТАБЛИЦ: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

Подписи и все текстовые данные обязательно присылаются на русском и английском языках!

9. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ СПИСКИ составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus, библиографические списки

(References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). 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 написание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования.

1. Журнальные статьи.

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>, далее следуют выходные данные — год, том, номер,

страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.).

Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация.

При наличии URL источник оформляется следующим образом:

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (*AMA style*, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Просим обратить внимание на единственно правильное оформление ссылки doi:

Пример: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Не допускается использование вариантов с «doi:», «dx.doi.org» и т.п. В теле ссылки используется только знак дефиса.

После ссылки doi и URL (*http*) не ставится точка!

10. На отдельной странице:

в оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов:

- Концепция и дизайн исследования
- Сбор и обработка материала
- Статистическая обработка данных
- Написание текста
- Редактирование

**РОССИЙСКИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**
имени профессора А. Л. Поленова

Том XIV, № 4, 2022

ISSN 2071-2693

Индекс журнала по каталогу агентства «Роспечать» — 88749

**Интернет-версия журнала:
<https://polenovjournal.ru>**

АДРЕС РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЬСТВА:

**Редакция: Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова –
филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12
Тел./факс: (812) 273-85-52, 273-81-34, e-mail: russianneurosurgicaljournal@gmail.com**

**Издательство: ООО «Семинары, Конференции и Форумы»,
195213, г. Санкт-Петербург, пр. Шаумяна, д. 50, лит. А
Тел.: (812) 339-89-70, e-mail: conference@scaf-spb.ru, www.scaf-spb.ru
Технический редактор: Халтурина И. Л.**

Подписано в печать 20.12.2022

Формат 60х90 1/8, бумага мелованная, печать офсетная, усл. печ. л. 20, тираж 250 экз.

ОТПЕЧАТАНО:

**Издательская группа ЭмБиАй
107241, Москва, Черницынский пр., д. 3**