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 XV, № 1, 2023

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
2023

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. Балязин 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. Гуща 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 Зеленак (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. Черекаев 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)

ISSN 2071–2693

© ФГУ «РНХИ им. Поленова», составление, 2023
© Коллектив авторов, 2023

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРЕДИКТОРЫ ДИСФУНКЦИЙ ВЕНТРИКУЛОПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ШУНТОВ У ДЕТЕЙ
Д. И. Абдуллин, В. И. Данилов, В. С. Иванов, Э. Ф. Фатыхова, В. С. Филатов, Э. Р. Бариев, А. Г. Газизов, В. В. Фролов, Д. Ф. Загидулин 5

ОПЫТ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСТАНОВКИ INTRABEAM С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ БЕЗОПАСНО ПЕРЕНОСИМОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ
А. В. Горожанин, Ю. В. Сошин, О. Н. Древаль, Е. В. Беляйкин 10

РАННИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПОЗВОНКОВ С СИНДРОМОМ ЭПИДУРАЛЬНОЙ КОМПРЕССИИ
Д. Е. Закондырин, Э. Е. Росторгуев, С. Э. Кавицкий, О. В. Пандова, О. И. Кит 18

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДИБУФЕЛОНА ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ
Н. Е. Иванова, С. В. Кравцова, Т. Н. Фадеева, Н. О. Деньгина, Г. В. Одинцова 24

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ АССИСТЕНЦИЯ VS ОТКРЫТАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ
Н. А. Коновалов, А. В. Шток, А. Л. Погосян, М. Г. Башлачев, Д. С. Асютин, С. В. Капровой, Р. А. Оноприенко, Е. С. Бринюк 31

СОТРЯСЕНИЕ И УШИБ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
А. О. Норка, С. В. Воробьев, И. В. Кудрявцев, Р. Н. Кузнецова, М. К. Серебрякова, Д. Н. Монашенко, К. М. Шубина, Арег А. Тотолян 38

КЛИНИКО-ЦИФРОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ШЕЙНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА
Е. А. Олейник, А. А. Олейник, А. Д. Олейник, Н. Е. Иванова, А. Ю. Орлов 46

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБЪЕМА АКТИВИРОВАННОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НАПРАВЛЕННОЙ ГЛУБИННОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА
В. А. Песков, А. И. Холявин 52

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ
Н. О. Рахимов, Х. Дж. Рахмонов, Н. О. Рахимов, Р. Н. Бердиев, С. Н. Шоев, М. Б. Холматов 56

ЗНАЧЕНИЕ ГРАДИЕНТОВ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ ЛОКАЛИЗАЦИИ КОРТИКОТРОПИНОМЫ
И. А. Рудаков, А. В. Савелло, В. Ю. Черебилло, А. А. Пальцев, У. А. Цой, Е. Н. Гринева, Н. В. Курицына . 63

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ БИОВИЗУАЛИЗАЦИИ НЕРВОВ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, К. К. Куканов, С. В. Пустовой, Ю. М. Забродская 68

ORIGINAL PAPERS

PREDICTORS OF VENTRICULOPERITONEAL SHUNT MALFUNCTIONS IN CHILDREN
D. I. Abdullin, V. I. Danilov, V. S. Ivanov, E. F. Fatichova, V. S. Filatov, E. R. Bariev, A. G. Gazizov, V. V. Frolov, D. F. Zagidulin 5

THE EXPERIENCE OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY OF MALIGNANT GLIOMAS USING THE INTRABEAM SYSTEM WITH THE DETERMINATION OF A SAFELY TOLERATED RADIATION DOSE
A. V. Gorozhanin, Yu. V. Soshin, O. N. Dreval, E. V. Belyaikin 10

EARLY RESULTS OF DECOMPRESSION AND STABILIZATION INTERVENTIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC VERTEBRAL TUMORS WITH EPIDURAL COMPRESSION SYNDROME
D. E. Zakondyrin, E. E. Rostorguev, S. E. Kavitskiy, O. V. Pandova, O. I. Kit 18

EFFICACY AND SAFETY OF DIBUFELON IN DRUG-RESISTANT EPILEPSY
Ivanova N. E., Kravtsova S. V., Fadeeva T. N., Dengina N. O., Odintsova G. V. 24

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CARPAL TUNNEL SYNDROME: ENDOSCOPIC ASSISTANCE VS OPEN DECOMPRESSION
N. A. Konovalov, A. V. Shtock, A. L. Pogosyan, M. G. Bashlachev, D. S. Asyutin, S. V. Kaprovoy, R. A. Onoprienko, E. S. Brinyuk 31

CONCUSSION AND MILD BRAIN INJURY: NEUROPSYCHOLOGICAL AND IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS
A. O. Norka, S. V. Vorobev, R. N Kuznetsova, I. V. Kudryavtsev, M. K. Serebriakova, D. N. Monashenko, K. M. Shubina, Areg A Totolian 38

CLINICAL AND DIGITAL PARAMETERS DETERMINE THE SURGICAL APPOINTMENT OF CERVICAL OSTEOCHONDROSIS
E. A. Oleynik, A. A. Oleynik, A. D. Oleynik, N. E. Ivanova, A. Yu. Orlov 46

MODELING THE VOLUME OF TISSUE ACTIVATED USING DIRECTIONAL DEEP BRAIN STIMULATION
V. A. Peskov, A. I. Kholyavin 52

MODERN APPROACHES AND EXPERIENCES OF SURGICAL TREATMENT OF NON-TRAUMATIC INTRACRANIAL HEMATOMAS
N. O. Rakhimov, Kh. J. Rakhmonov, N. O. Rakhimov, R. N. Berdiev, S. N. Shoev, M. B. Holmatov 56

THE SIGNIFICANCE OF LATERALIZATION GRADIENTS AS PREDICTORS OF CORTICOTROPINOMA LOCALIZATION
I. A. Rudakov, A. V. Savello, V. Yu. Cherebillo, A. A. Paltsev, U. A. Tsoy, E. N. Grineva, N. V. Kuritsyna 63

A POSSIBILITIES OF INTRAOPERATIVE NERVE FLUORESCENT BIOVISUALIZATION IN NEUROSURGICAL PRACTICE
A. Yu. Rynda, V. E. Olyushin, D. M. Rostovtsev, K. K. Kukanov, S. V. Pustovoi, Yu. M. Zabrodskaya 68

К ВОПРОСУ О ГЕНЕЗЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ВО СНЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМАЛЬНЫМИ КРАНИОСИНОСТОЗАМИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПОЛИГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ
Л. А. Сатанин, В. В. Алтунин, А. А. Евтеев, В. В. Рогинский 84

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ТРИГОНОЦЕФАЛИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ
Л. А. Сатанин, А. А. Евтеев, А. Л. Иванов, А. В. Сахаров, Н. И. Головин, Х. Ш. Шамхалов, В. А. Тере, В. Г. Солониченко, В. В. Рогинский 95

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ СТЕНОЗАМИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ РАСЧЁТА КОРРЕКЦИИ ПОЯСНИЧНОГО ЛОРДОЗА ПОСЛЕ КОРОТКОСЕГМЕНТНЫХ ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
В. В. Сериков, В. А. Мануковский, С. В. Виссарионов, Т. И. Тамаев, И. С. Афанасьева 106

РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРЕДИКТОРЫ, ПРОГНОЗ, ЛОКАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ
Д. Р. Субботина, Д. А. Гуляев, И. А. Курносов, И. Ю. Белов, А. В. Карташев, И. В. Яковенко, Н. К. Самочерных, К. А. Сулин 115

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСТАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И. М. Шетова, Е. Д. Григорьевский, И. В. Сенько, В. А. Лукьянчиков, Т. А. Шатохин, Е. С. Вайман, К. А. Попугаев, В. В. Крылов 123

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ДИФФУЗНАЯ ЛЕПТОМЕНИНГИАЛЬНАЯ ГЛИОНЕЙРОНАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Д. В. Давыдов, А. Н. Бобин, Ш. Х. Гизатуллин , Л. В. Шишкина, И. В. Клеина, Г. П. Снигерева, С. Ю. Калинин, Ю. А. Котова, В. А. Кривопусков, З. Ш. Алиев 132

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У РЕБЕНКА С GM1-ГАНГЛИОЗИДОЗОМ 1 ТИПА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)
Л. М. Щугарева, О. В. Потешкина, В. Д. Петрова, А. Ю. Алибеккадиев, С. А. Сотников, Е. Ю. Крюков . . 139

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ И ОРГАНИЗАЦИИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН И АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ПО ЕЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ВЗРОСЛОМУ НАСЕЛЕНИЮ
В. И. Данилов. 145

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛЫМ БОЛЬНЫМ С НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН
В. И. Данилов, А. Г. Алексеев 153

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ. 157

TO THE QUESTION OF THE GENESIS OF RESPIRATORY DISORDERS IN SLEEP IN CHILDREN WITH SYNDROMIC CRANIOSYNOSTOSIS: A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DATA OF POLYGRAPHIC RESEARCH AND COMPUTER MORPHOMETRY
L. A. Satanin, V. V. Altunin, A. A. Evteev, V. V. Roginsky 84

ENDOSCOPIC CORRECTION FOR TRIGONOCEPHALY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND ANALYSIS OF OWN TREATMENT RESULTS
L. A. Satanin, A. A. Evteev, A. L. Ivanov, A. V. Sakharov, N. I. Golovin, H. Sh. Shamkhalov, V. A. Tere, V. G. Solonichenko, V. V. Roginsky 95

COMPARATIVE ANALYSIS OF PATIENTS' LIFE QUALITY WITH DEGENERATIVE STENOSIS AND EFFECTIVENESS OF METHODS OF CALCULATION OF LUMBAR LORDOSIS CORRECTION AFTER SHORT-SEGMENT DECOMPRESSION AND FUSION
V. V. Serikov, V. A. Manukovskiy, S. V. Vissarionov, T. I. Tamaev, I. S. Afanaseva 106

RECURRENT METASTATIC BRAIN DAMAGE IN BREAST CANCER: PREDICTORS, PROGNOSIS, LOCAL CONTROL
D. R. Subbotina, D. A. Gulyaev, I. A. Kurnosov, I. Yu. Belov, A. V. Kartashev, I. V. Yakovenko, N. K. Samochernykh, K. A. Sulin 115

LONG-TERM RESULTS OF MICROSURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DISTAL CEREBRAL ANEURYSMS
I. M. Shetova, E. D. Grigorevskiy, I. V. Senko, V. A. Lukyanchikov, T. A. Shatokhin, E. S. Vaiman, K. A. Popugaev, V. V. Krylov 123

REVIEWS OF LITERATURE AND CLINICAL CASES

DIFFUSE LEPTOMENINGEAL GLIONEURONAL TUMOR: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE
D. V. Davydov, A. N. Bobin, Sh. Kh. Gizatullin, L. B. Shishkina, I. V. Kleina, G. P. Snigereva, S. Yu. Kalinin, Yu. A. Kotova, V. A. Krivopuskov, Z. Sh. Aliev 132

FEATURES OF NEUROSURGICAL TACTICS IN A CHILD WITH TYPE 1 GM1 GANGLIOSIDOSIS (CLINICAL CASE)
L. M. Shugareva, O. V. Poteshkina, V. D. Petrova, A. Y. Alibekkadiev, S. A. Sotnikov, E. Y. Kryukov 139

HISTORY PAGES AND ORGANIZATION OF THE NEUROSURGICAL SERVICE

THE NEUROSURGICAL SERVICE OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN AND THE CURRENT GOALS OF ITS IMPROVEMENT IN PROVIDING CARE FOR THE ADULT POPULATION
V. I. Danilov 145

HEALTHCARE MANAGEMENT FOR ADULT PATIENTS WITH NEUROONCOLOGY IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN
V. I. Danilov, A. G. Alekseev 153

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_5

ПРЕДИКТОРЫ ДИСФУНКЦИЙ ВЕНТРИКУЛОПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ШУНТОВ У ДЕТЕЙ

Д. И. Абдуллин[1,2], В. И. Данилов[1], В. С. Иванов[1,2], Э. Ф. Фатыхова[2], В. С. Филатов[2], Э. Р. Бариев[2], А. Г. Газизов[2], В. В. Фролов[2], Д. Ф. Загидулин[2]

[1] ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Бутлерова ул., 49, Казань, 420012

[2] ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Оренбургский тракт, 140, Казань, 420138

РЕЗЮМЕ. Гидроцефалия — одно из самых распространенных заболеваний нервной системы у детей. Ежегодно растет количество ликворошунтирующих операций (ЛШО), вместе с этим увеличивается и число дисфункций шунтирующих систем.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить факторы риска развития дисфункций шунтирующих систем у детей на материале нейрохирургического отделения Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: в исследование включены 668 пациентов с гидроцефалией, которым имплантированы вентрикулоперитонеальны Давыдов е шунты (ВПШ) в Республике Татарстан с 1995 по 2016 годы.

РЕЗУЛЬТАТЫ: при увеличении возраста и массы тела на момент оперативного вмешательства риск дисфункции снижался. Медианы выживаемости у детей с поствоспалительной гидроцефалией значимо ниже чем у пациентов с гидроцефалией другой этиологии. При окклюзионной форме гидроцефалии медиана выживаемости в 2 раза меньше, чем при сообщающейся.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Значимыми предикторами дисфункции ВПШ были этиология и форма гидроцефалии, возраст и вес пациента на момент имплантации, а также место первичной имплантации вентрикулярного катетера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроцефалия, ликворошунтирующие операции, дисфункция шунта.

Для цитирования: *Абдуллин Д. И., Данилов В. И., Иванов В. С., Фатыхова Э. Ф., Филатов В. С., Бариев Э. Р., Газизов А. Г., Фролов В. В., Загидулин Д. Ф. Предикторы дисфункций вентрикулоперитонеальных шунтов у детей. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):5–9. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_5*

PREDICTORS OF VENTRICULOPERITONEAL SHUNT MALFUNCTIONS IN CHILDREN

D. I. Abdullin[1,2], V. I. Danilov[1], V. S. Ivanov[1,2], E. F. Fatichova[2], V. S. Filatov[2], E. R. Bariev[2], A. G. Gazizov[2], V. V. Frolov[2], D. F. Zagidulin[2]

[1] "Kazan State Medical University", 49, Butlerov st., Kazan, 420012, Russia

[2] "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan", 140, Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420138

SUMMARY. Hydrocephalus is one of the most common diseases of the nervous system in children. Every year the number of cerebrospinal fluid shunt surgeries is raising but malfunction of shunt systems is also increasing.

PURPOSE OF THE STUDY: define risk factors of malfunctioning of shunt systems in children in the material of the neurosurgical department of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

MATERIALS AND METHODS: research performed on 688 children with hydrocephalus that were implanted with ventriculoperitoneal shunt (VPS) in the Republic of Tatarstan from 1995 to 2016.

RESULTS: increase in age and body mass at the time of surgery decreased risk of VPS failure. Mean values of survival in children with post-inflammatory internal hydrocephalus is significantly lower than in patients with hydrocephalus of other etiology. Occlusive hydrocephalus mean values of survival are twice lower when compared to communicating hydrocephalus.

CONCLUSION. main factors influencing malfunctioning of VPS are type of hydrocephalus, age and weight of patients at the time of surgery and implant position of ventricular catheter.

KEY WORDS: hydrocephalus, cerebrospinal fluid (CSF) shunting, shunt malfunction.

For citation: *Abdullin D. I., Danilov V. I., Ivanov V. S., Fatichova E. F., Filatov V. S., Bariev E. R., Gazizov A. G., Frolov V. V., Zagidulin D. F. Predictors of ventriculoperitoneal shunt malfunctions in children. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):5–9. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_5*

Введение. В настоящее время наиболее распространенной ЛШО является имплантация ВПШ. Эффективность данного метода лечения достигает 95 %. Однако, по данным различных источников, осложнения после установки шунта возникают в 20–80 % случаев [1,2]. По данным ряда крупных проспективных исследований у 29–40 % пациентов дисфункция шунта возникает в течение одного года после имплантации шунта, а у 33–53 % в течение двух лет [3,4].

Несмотря на усовершенствования в конструкции клапанных ликворошунтирующих систем и улучшение хирургической техники, в большинстве нейрохирургических клиник соотношение имплантация шунта/ревизия варьирует от 1 до 2,5. [5]

На частоту осложнений, после ЛШО, в первую очередь влияют возраст больных, тяжесть состояния, этиология и степень выраженности гидроцефалии, степень нарушения гомеостаза. [6–9].

Цель работы. Определить предикторы дисфункций шунтирующих систем.

Материалы и методы. Для оценки риска дисфункции ликворошунтирующих систем и выявления причин ее развития отобраны пациенты, которым имплантированы ВПШ для стабилизации гидроцефалии в нейрохирургическом отделении ДРКБ МЗ РТ с 1995 по 2016 годы. Всего в исследование включено 668 пациентов, из которых 416 (62,3 %, 95 % ДИ: 58,5–65,9) — мальчики. Средний возраст на момент имплантации шунта составил 2,25±0,15 лет (σ = 3,97), медианный возраст — 0,37 лет. У 361 (54 %) наблюдалась дисфункция ВПШ, в среднем она развивалась через 2,18±0,17 года (σ = 3,25) после имплантации (медиана — 0,48 года). Данной группе пациентов выполнено 792 операции по поводу дисфункции вентрикулоперитонеальных шунтов.

Для выявления факторов риска развития дисфункции ВПШ использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, с помощью которой проводилась оценка отношения рисков (HR), 95 % ДИ для него и статистической значимости ассоциации. Для визуализации данных при анализе выживаемости использовались кривые Каплана-Мейера.

Результаты. Обнаружено, что риск дисфункции, независимо от причины, наиболее высок в первый год после имплантации ВПШ (рис. 1), а затем наблюдалось резкое снижение базового риска, медианная выживаемость без дисфункции при этом составила 4,56 года (95 % ДИ: 3,25–5,86). Количество эпизодов дисфункции за весь период наблюдения находилось на уровне 1,32±0,08 (σ = 1,96; 1 (0; 2)).

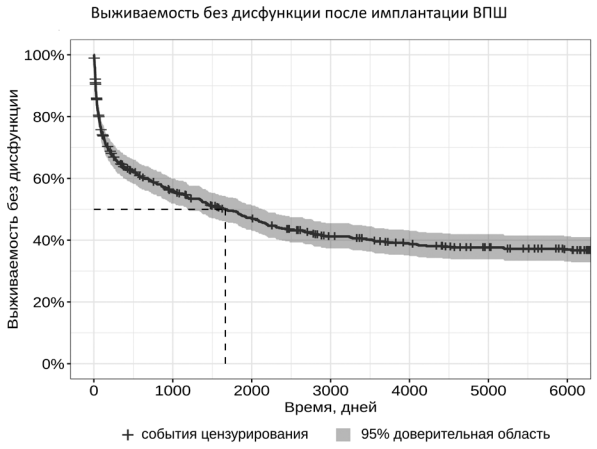


Рисунок 1. Выживаемость детей после имплантации ВПШ без развития его дисфункции. Серая область — 95 % доверительный регион для выживаемости, пунктирная линия — медиана выживаемости.

Figure 1. Malfunction-free survival after VPS implantation. The gray area is a 95 % confidence interval of survival, the dotted line is the median survival.

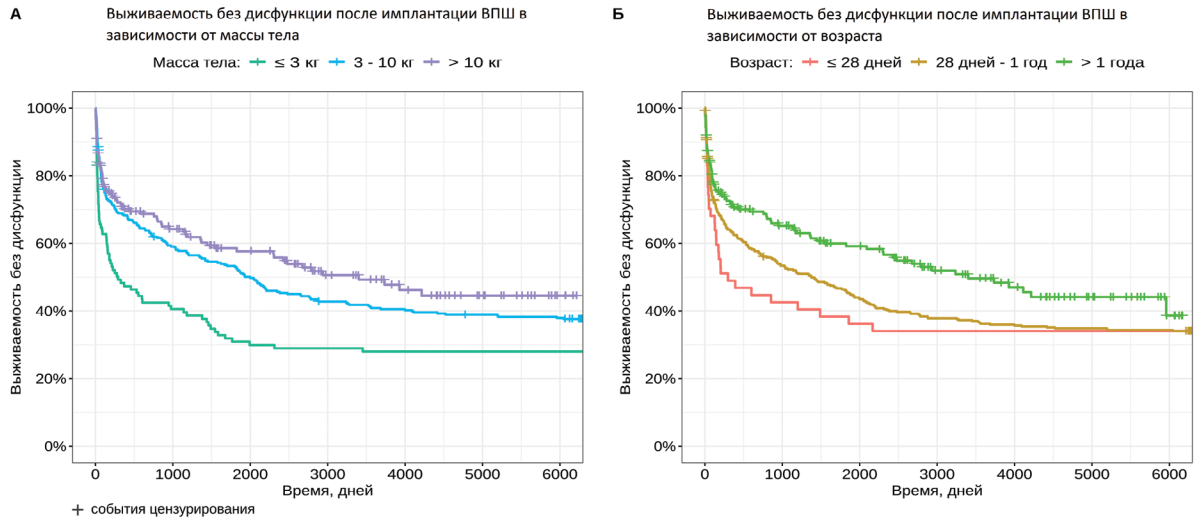


Рисунок 2. А — выживаемость после имплантации шунта без развития дисфункции при стратификации по массе тела на момент имплантации; Б — выживаемость после имплантации ВПШ без развития дисфункции в возрастных группах.

Figure 2. A — Malfunction-free survival after VPS implantation with stratification by body weight at the time of implantation; B — Malfunction-free survival after VPS implantation in age groups.

Выявлено, что возраст и масса тела на момент имплантации шунтирующей системы являлись значимыми факторами риска дисфункции. При увеличении возраста на момент оперативного вмешательства на 1 год риск дисфункции статистически значимо снижался в среднем в 1,04 раза (HR = 0,96, 95 % ДИ: 0,93–0,99, p_{LR} =0,01). При увеличении массы тела ребенка на момент оперативного вмешательства на 1 кг риск дисфункции снижался в 1,01 раза (HR = 0,987, 95 % ДИ: 0,976–0,998, p_{LR} =0,02) (рис. 2).

Не выявлено статистически значимых отличий в риске дисфункции при сравнении пациентов, которым ВПШ имплантирован при первом оперативном вмешательстве (медиана выживаемости без развития дисфункции = 5,04, 95 % ДИ: 3,72–6,32) и пациентов, которым имплантация осуществлена при повторных операциях (медиана выживаемости = 2,81, 95 % ДИ: 1,52–6,33). Следует отметить, что на ранних сроках (первые 6 месяцев после операции) риск был ниже при первичной имплантации шунтирующей системы (HR = 0,97, 95 % ДИ: 0.76–1,24, p = 0,805) (рис. 3).

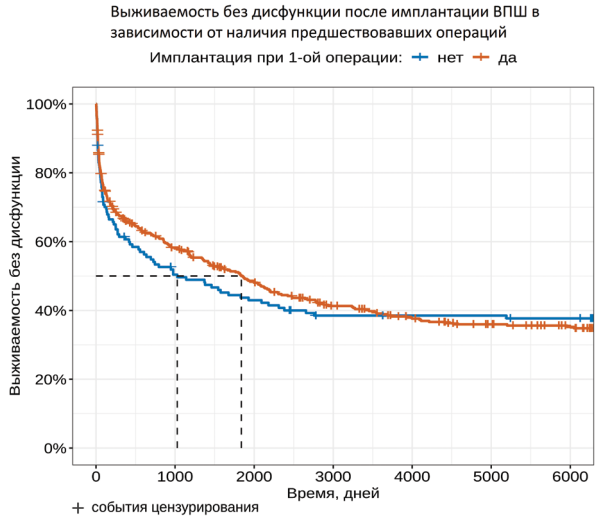


Рисунок 3. Выживаемость после имплантации ВПШ без развития дисфункции в зависимости от наличия операций, предшествовавших имплантации.
Figure 3. Malfunction-free survival after VPS implantation depending on previous surgical interventions.

Этиология гидроцефалии являлась значимым предиктором дисфункции шунта. Медианы выживаемости у детей с постгеморрагической и врожденной гидроцефалией составили 3,78 года (95 % ДИ: 2,04–5,59) и 5,09 лет (95 % ДИ: 2,40–8,98) соответственно. Поствоспалительная гидроцефалия характеризовалась несколько меньшей медианой выживаемости (1,88 года, 95 % ДИ: 0,68–4,94). У детей с опухолевой этиологией она была значительно выше и составила 10,76 лет (нижняя граница 95 % ДИ — 5,00) (рис. 4).

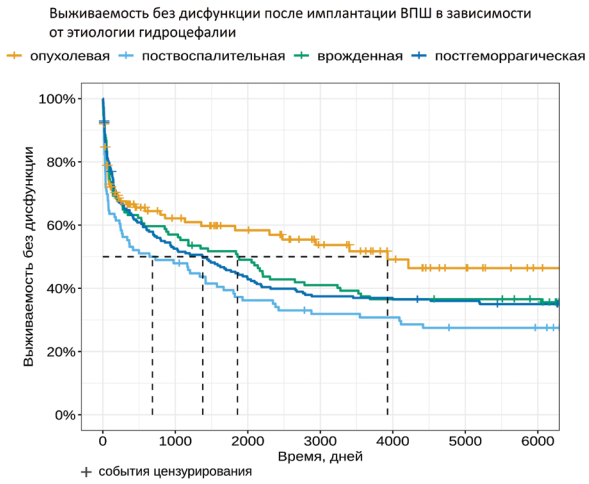


Рисунок 4. Выживаемость после имплантации ВПШ без развития дисфункции в зависимости от этиологии гидроцефалии.
Figure 4. Malfunction-free survival after VPS implantation depending on the etiology of hydrocephalus.

Выявлена тенденция ассоциации формы гидроцефалии с риском дисфункции шунта (HR для группы с окклюзионной гидроцефалией по отношению к группе сообщающейся гидроцефалии = 1,2, 95 % ДИ: 0,97–1,5, p = 0,0895). Медианы выживаемости у детей с окклюзионной и сообщающейся гидроцефалией составили 3,75 года (95 % ДИ: 2,35–5,73) и 6,04 лет (95 % ДИ: 3,69–14,25) соответственно (рис. 5).

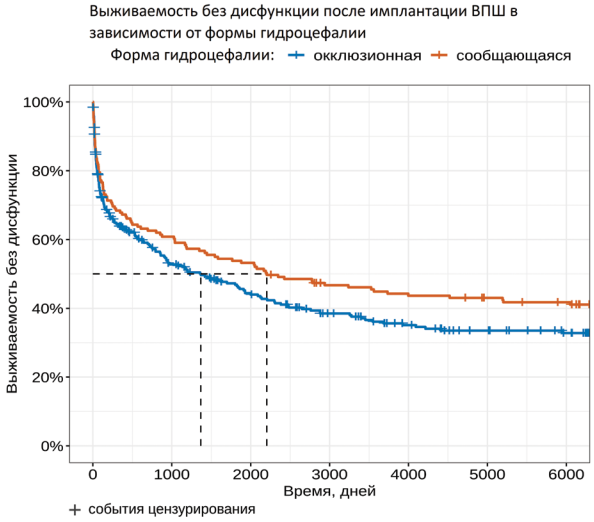


Рисунок 5. Выживаемость после имплантации ВПШ без развития дисфункции в зависимости от формы гидроцефалии.
Figure 5. Malfunction-free survival after VPS implantation depending on the type of hydrocephalus.

Не обнаружено значимых отличий (p_{LR} = 0,1) в отношении риска дисфункции при имплантации шунтов с антисифонными устройствами (медиана выживаемости = 4,44 года, 95 % ДИ: 2,84–11,27), шунтов без них (5,04 лет, 95 % ДИ: 3,24–6,32) и программируемых систем (9,71 лет, нижняя граница 95 % ДИ — 3,10). Однако, выявлено, что программируемые шунты в целом характеризовались меньшим риском дисфункции (рис. 6).

В 59,5 % случаев вентрикулярный катетер имплантирован в задний рог боковых желудочков (БЖ), в 40,5 % случаев — в передний рог. Отмечено, что 98 % всех имплантаций в задний рог выполнено до 2009 года. С 2010 года имплантации проводились преимущественно в передний рог БЖ.

Выявлена статистически значимая ассоциация между местом первичной имплантации вентрикулярного катетера и риском дисфункции (HR = 1,37, 95 % ДИ: 1,11–1,70, p = 0,00385). Так, медианная выживаемость без дисфункции шунта в группе пациентов с катетером в переднем роге составляла 5,23 лет (нижняя граница 95 % ДИ — 2,81), в группе с катетером в заднем роге — 4,34 года (95 % ДИ: 2,93–5,73), риск дисфункции при установке катетера в задний рог БЖ увеличивался на поздних сроках (более 1 года) периода наблюдения (рис. 7).

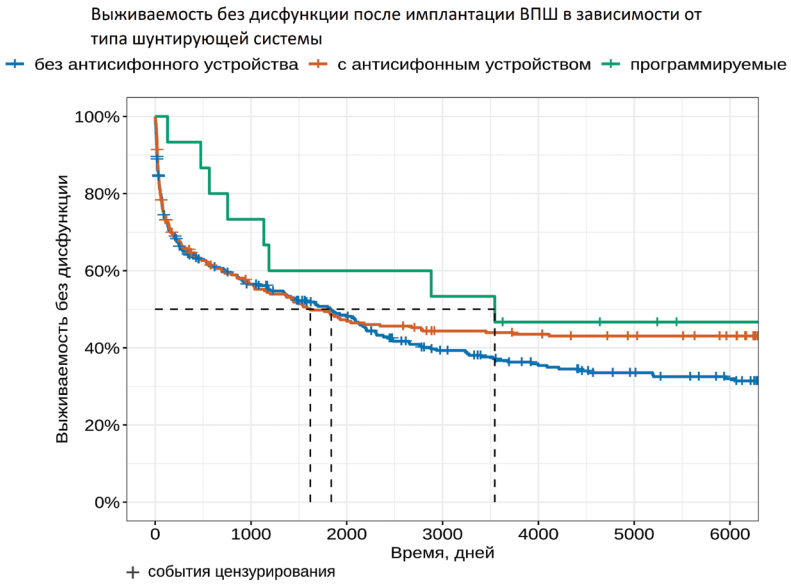


Рисунок 6. Выживаемость после имплантации ВПШ без развития дисфункции, в зависимости от типа шунтирующей системы. Пунктирные линии — медианы выживаемости для страт.
Figure 6. Malfunction-free survival after VPS implantation depending on the type of shunt system. Dotted lines are median survival rates for strata.

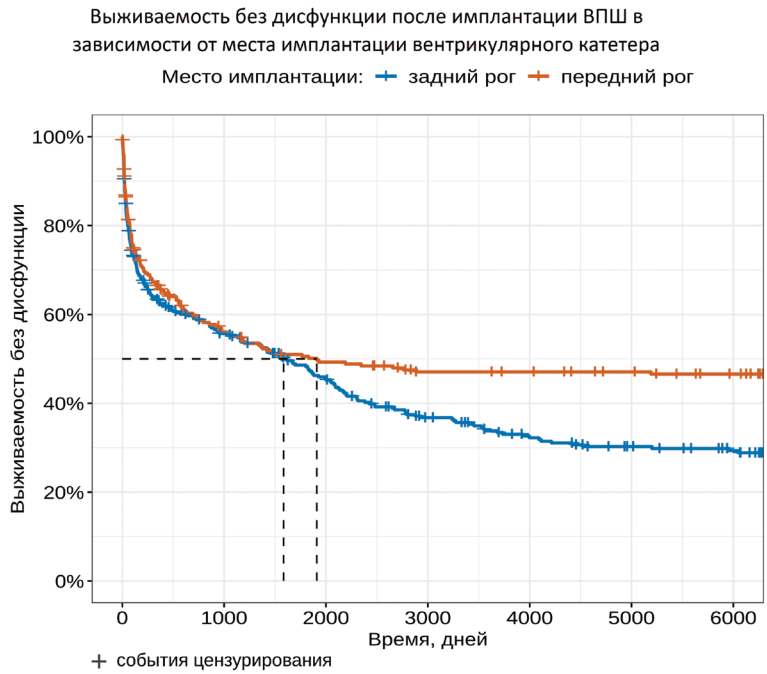


Рисунок 7. Выживаемость после имплантации ВПШ без развития дисфункции в зависимости от места имплантации шунта вентрикулярного катетера. Пунктирные линии — медианы выживаемости для страт.
Figure 7. Malfunction-free survival after VPS implantation depending on the place of ventricular catheter implantation. Dotted lines are median of survival rates for strata.

Заключение. Риск дисфункции наиболее высок в первый год после имплантации ВПШ. Значимыми предикторами дисфункции ВПШ были этиология и форма гидроцефалии, а также место первичной имплантации вентрикулярного катетера. Так медианы выживаемости у детей с постгеморрагической и врожденной гидроцефалией составили 3,78 года и 5,09 лет соответственно. Поствоспалительная гидроцефалия характеризовалась меньшей медианой выживаемости — 1,88 года, а у детей с опухолевой этиологией она была значительно выше и составила 10,76 лет.

При окклюзионной форме гидроцефалии медиана выживаемости в 2 раза меньше, чем при сообщающейся гидроцефалии и составила 3,75 года и 6,04 лет соответственно. При установке катетера в переднем роге БЖ медианная выживаемость без дисфункции шунта составляла 5,23 лет, в группе с катетером в заднем роге — 4,34 года.

Кроме того, статистически значимыми факторами риска дисфункции явились возраст и масса тела на момент имплантации ВПШ. Так, при увеличении возраста и массы тела на момент оперативного вмешательства риск дисфункции статистически значимо снижался.

Не выявлено статистически значимых отличий в риске дисфункции в зависимости от типа имплантируемой системы и наличия операций, предшествовавших имплантации ВПШ.

Исследование показало, что данные, полученные при изучении предикторов дисфункций вентрикулоперитонеальных шунтов у детей, проходивших лечение в условиях нейрохирургического отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», подтверждают данные представленные в современной литературе.

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

Абдуллин Дамир Искандарович/
Abdullin Damir Iskandarovich
https://orcid.org/0000-0001-5448-5494

Данилов Валерий Иванович/Danilov Valery Ivanovich
https://orcid.org/0000-0002-2017-7001

Иванов Владимир Станиславович/
Ivanov Vladimir Stanislavovich
https://orcid.org/0000-0001-5871-7862

Фатыхова Эльза Фагиловна/Fatykhova El'za Fagilovna
https://orcid.org/0000-0003-2976-8200

Филатов Владимир Сергеевич/Filatov Vladimir Sergeevich
https://orcid.org/0000-0003-3049-3881

Бариев Эдуард Рефатович/Bariev Eduard Refatovich
https://orcid.org/0000-0002-4643-2437

Газизов Айрат Габдельхаевич/Gazizov Ajrat Gabel'haevich
https://orcid.org/0000-0002-4345-8404

Фролов Виктор Владимирович/Frolov Victor Vladimirovich
https://orcid.org/0000-0003-2996-2978

Загидулин Дамир Фердинатович/
Zagidulin Damir Ferdinatovich
https://orcid.org/0000-0002-3848-3189

Литература/References

1. Хачатрян В.А., Орлов Ю.А., Ким А.В. Осложнения клапанных ликворошунтирующих операции, — СПб.: ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова», 2013.— 440 с. [Khachatryan V.A., Orlov Ju.A., Kim A.V. Oslozhnenija klapannyh likvoroshuntirujushhih operacii, — Saint-Petersburg: A.L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute, 2013.— 440 p. (In Russ.).]
2. Kahle K.T., Kulkarni A.V., Limbrick D.D., Warf B.C. Hydrocephalus in children. Lancet. 2016; 387(10020): 788–799. https://doi.org/10.1016/S0140–6736 (15) 60694-8
3. Hanlo PW, Cinalli G, Vandertop WP, Faber JA, Bøgeskov L, Børgesen SE, Boschert J, Chumas P, Eder H, Pople IK, Serlo W, Vitzthum E. Treatment of hydrocephalus determined by the European Orbis Sigma Valve II survey: amulticenter prospective 5-year shunt survival study in children and adults in whom a flow-regulating shunt was used. J Neurosurg. 2003 Jul; 99(1): 52–7. https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.1.0052
4. Drake JM, Kestle JR, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J Jr, Haines S, Schiff SJ, Cochrane DD, Steinbok P, MacNeil N. Randomized trial of cerebrospinalfluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. Neurosurgery. 1998 Aug; 43(2): 294–303; discussion 303–5. https://doi.org/10.1097/00006123-199808000-00068
5. Stein SC, Guo W. Have we made progress in preventing shunt failure? A critical analysis. J Neurosurg Pediatr. 2008 Jan; 1(1): 40–7. https://doi.org/10.3171/PED-08/01/040
6. Еликбаев Г.М., Сахипов М.М., Бахтияров А.К. Результаты лечения детей с гидроцефалиями и причины неудовлетворительных исходов. Вестник КазНМУ. 2020; 1: 170–173. [Elikbaev G.M., Sahipov M.M., Bahtiyarov A.K. The results of treatment of children with hydrocephalus and the causes of unsatisfactory outcomes. Vestnik KazNMU. 2020; 1: 170–173. (In Russ.).]
7. Рабандияров М.Р. Модифицированные ликворошунтирующие операции: ближайшие и отдаленные послеоперационные исходы. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2013;5(1): 20–26. [Rabandiyarov M.R. The modified liquor shunt operations: frequency uses? Closest and remote postoperative outcomes. Russian neurosurgical journal. prof. A.L. Polenov. 2013;5(1): 20–26. (In Russ.)].
8. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. J Neurosurg Pediatr 2012; 9(3): 242–258. https://doi.org/10.3171/2011.12.peds11136
9. Melo JRT, Passos R.K., Carvalho C.M. Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature neonates. Arq Neuropsiquiatr. 2017; 75(7): 433–438. https://doi.org/10.1590/0004–282X20170060

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_10

ОПЫТ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСТАНОВКИ INTRABEAM С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ БЕЗОПАСНО ПЕРЕНОСИМОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

А. В. Горожанин[1], Ю. В. Сошин[1], О. Н. Древаль[2], Е. В. Беляйкин[1]

[1]ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284

[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993

РЕЗЮМЕ. Глиобластома является наиболее злокачественной первичной опухолью головного мозга, «золотым стандартом» лечения которой считается комбинированная терапия, включающая хирургическое удаление опухоли с последующей химио-лучевой терапией. Однако до сих пор медиана выживаемости пациентов с этим диагнозом составляет около 14 месяцев. Совершенствование лучевой терапии привело к возможности проведения её интраоперационно, что является практичным и действенным методом, направленным на освобождение от оставшихся опухолевых клеток, уменьшение распространения глиомы и на заполнение терапевтического промежутка между операцией и химио- и лучевой терапией.

ЦЕЛЬ. Установление безопасности проведения интраоперационного облучения пациентов установкой INTRABEAM дозой до 40 Гр на аппликаторе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 15 пациентов, средний возраст которых составил 51 год, соотношение мужчин и женщин было 4:6, средний индекс Карновского до операции 97. Далее проводилось интраоперационное облучение установкой INTRABEAM (Carl ZEISS) дозой 40 Гр с последующей оценкой индекса Карновского, ранних послеоперационных и отсроченных возможных осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех больных, оперированных с использованием интраоперационного облучения и проведенной в дальнейшем адъювантной радиохимиотерапией переносимость метода оказалась хорошей, особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было, не отмечено случаев раневой ликвореи, воспаления ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интраоперационное облучение установкой INTRABEAM, проводимое после хирургического удаления опухоли, можно рекомендовать как безопасный метод лечения злокачественных глиом в дополнение к существующей комбинированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиобластома, интраоперационная лучевая терапия, INTRABEAM

Для цитирования: *Горожанин А. В., Сошин Ю. В., Древаль О. Н., Беляйкин Е. В. Опыт интраоперационного облучения злокачественных глиом с использованием установки intrabeam с определением безопасно переносимой дозы облучения. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):10–17. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_10*

THE EXPERIENCE OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY OF MALIGNANT GLIOMAS USING THE INTRABEAM SYSTEM WITH THE DETERMINATION OF A SAFELY TOLERATED RADIATION DOSE

A. V. Gorozhanin[1], Yu. V. Soshin[1], O. N. Dreval[2], E. V. Belyaikin[1]

[1]Botkin Moscow City Clinical Hospital, 2nd Botkinsky pr-d, 5, Moscow, 125284, Russia

[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barricadnaya str., 2/1, p. 1, Moscow, 125993, Russia

SUMMARY. Glioblastoma is the most malignant primary brain tumor, the gold standard of treatment for which is considered to be combination therapy, including surgical removal of the tumor followed by chemoradiotherapy. Nevertheless, the median survival of patients with this diagnosis is about 14 months. The improvement of radiation therapy has led to the possibility of its implementation during surgery, which is a practical and effective method aimed at getting rid of the remaining tumor cells, reducing the spread of glioma and filling the therapeutic gap between surgery and chemotherapy and radiation therapy.

THE PURPOSE of the study is establishing of the safety of intraoperative radiotherapy of patients with the INTRABEAM system with a dose of up to 40 Gy on the applicator.

MATERIALS AND METHODS. The study involved 15 patients the average age of which was 51 years, the ratio of men and women was 4:6, the average Karnovsky scale before surgery was 97. Next, intraoperative radiation therapy by INTRABEAM (Carl ZEISS) system with a dose of 40 Gy was performed, followed by an assessment of the Karnovsky scale, early postoperative and delayed possible complications.

RESULTS. In all patients operated on with intraoperative radiation therapy and subsequent adjuvant radiochemotherapy, the method was well tolerated, there were no wound healing features or identified complications, there were no cases of wound liquorrhea, wound inflammation.

CONCLUSION. Intraoperative radiotherapy after surgical removal of the tumor can be recommended as a safe method for the treatment of malignant gliomas in addition to existing combination therapy.

KEY WORDS: glioblastoma, intraoperative radiotherapy, INTRABEAM

For citation: *Gorozhanin A. V., Soshin Yu.V., Dreval O. N., Belyaikin E. V. The experience of intraoperative radiation therapy of malignant gliomas using the intrabeam system with the determination of a safely tolerated radiation dose. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):10–17. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_10*

Введение и актуальность. Несмотря на длительный период изучения злокачественных глиом и большого количества научных работ, в настоящее время проблема данной патологии не теряет своей актуальности. Это обусловлено небольшим числом пациентов, имеющих медиану выживаемости около 14 месяцев [1, 2], кратким безрецидивным периодом, большим числом инвалидизируемых пациентов или частично теряющих трудоспособность, что особенно актуально у молодых лиц.

Общепринятым «золотым стандартом» лечения злокачественных глиом является комбинированная терапия, включающая хирургическое удаление опухоли и проведение радиотерапии внешним пучком с последующей химиотерапией. Исследования по оценке эффективности различных режимов радиотерапии в отношении злокачественных внутримозговых опухолей, проведенные в 70-е — 90-е годы, привели к тому, что в настоящее время дистанционная мелкофракционная гамма-терапия суммарной очаговой дозой 60 Гр стала стандартом лечения злокачественных глиом после удаления опухоли. Поскольку глиобластома рецидивирует в узком слое 2–3 см [3–5], совершенствование хирургических методов с обязательным использованием оптического увеличения и фотодиагностики позволяет более тотально удалить опухоль, а новые методы радиотерапии дают возможность увеличить дозу. Однако, прогнозы для данной категории пациентов до сих пор остаются неутешительными. В связи с этим большинство исследований посвящается изучению более эффективных методов лечения нейроонкологических больных.

Глиомы и другие опухоли в ЦНС часто требуют больших доз излучения, однако ткань нервной системы весьма чувствительна к облучению; более того, пучок излучения зачастую должен проходить через радиочувствительные структуры или рядом с ними, что может привести к серьезным неврологическим последствиям. Механизмы возникновения пострадиационного некроза тканей головного мозга после первично проведенного облучения с применением традиционных радиотерапевтических доз недостаточно понятны [12]. Пострадиационный некроз может возникать даже при строжайшем соблюдении мер, ограничивающих воздействие высоких доз радиации на здоровые ткани головного мозга, часто спонтанно. Поэтому неизвестно у кого из пациентов, получивших первоначальное радиотерапевтическое лечение по поводу ВЗГГМ, разовьется пострадиционный некроз тканей головного мозга. [10] При повторном облучении рецидивирующих опухолей риск увеличивается еще больше и зачастую это приводит к отказам от повторного использования лучевой терапии. Все структуры мозга являются радиочувствительными, однако, наиболее чувствительными и функционально крайне важными являются ствол головного мозга и черепные нервы. Согласно рекомендациям QUANTEC (количественный анализ реакций нормальной ткани в клинике), в пересчете с учетом ОБЭ (относительная биологическая эффективность) адаптированные ограничения для этих структур по дозе (D_{Max}) принимаются в 10 Грей. Эти структуры обозначаются как критические. Близость ложа удаленной опухоли с данными структурами также являются ограничением увеличения дозы облучения.

Одной из важных задач лучевой терапии было максимально раннее начало облучения в послеоперационном периоде. Оптимальным считается облучение в момент операции, непосредственно после удаления опухоли. Процедура интраоперационной радиотерапии с внешним пучком весьма трудоемка и предполагает транспортировку пациента к месту установки линейного ускорителя во время операции, что представляется сложно осуществимым по техническим причинам. Альтернативный вариант — установить специализированное оборудование для радиотерапии непосредственно в операционной. Было разработано несколько подобных способов облучения, в зависимости от способов воздействия (видов излучения) разного размера и продолжительности облучения. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является практичным и эффективным методом, направленным на освобождение от оставшихся опухолевых клеток, ослабление распространения глиомы и на заполнение терапевтического промежутка между операцией и химио- и лучевой терапией.

Всё большее распространение получает в РФ установка для интраоперационной радиотерапии —

INTRABEAM, Carl ZEISS. К 2018 году в наличии порядка 15 аппаратов. Тем не менее, отечественные радиологи, имеющие опыт дистанционной лучевой терапии, а также интраоперационной лучевой терапии с внешними электронными пучками [9], назначают при работе с INTRABEAM довольно низкую дозу облучения (20 Гр на поверхности аппликатора) [13]. При обзоре отечественной литературы не было найдено статей, обосновывающих подбор дозы облучения, с учетом не только физических свойств излучения, но и медицинских, клинических данных использования ИОЛТ. Поэтому важно проведение исследования — анализа применения более высоких доз облучения.

Цели и задачи. Цель исследования — установить безопасность проведения интраоперационного облучения установкой INTRABEAM пациентов дозой до 40 Гр на аппликаторе.

Задачами были:

1. Оценить функциональную эффективность интраоперационной защиты критических структур мозга.

2. Изучить наличие реакции прилежащих тканей (мозг, ТМО, кости черепа, мягкие ткани волосистой части головы), влияющих на заживление.

Материалы и методы. Для интраоперационного облучения использовалась установка INTRABEAM компании CarlZeiss. Каждому пациенту, без верифицированного гистологически вида опухоли проводилась интраоперационная экстренная биопсия, по результатам которой устанавливалась доза облучения и создавалась программа облучения, а именно 40 Гр на поверхности аппликатора и обоснование его хорошей переносимости пациентами в раннем и отсроченном послеоперационном периоде. Повышение дозы осуществлялось по методу 3+3 (3 пациента в течении 3 месяцев), оценка состояния пациента и необходимых критериев проводилась в ≤ 3 недель после ИОЛТ, а затем после проведения дистанционной лучевой терапии (≤ 3 месяцев после ИОЛТ), для оценки эффекта накопления дозы облучения в ложе опухоли. Итого было оценено 15 больных. Главным критерием отбора пациентов для интраоперационого облучения являлся гистологический диагноз. Также важным являлись дооперационный индекс Карновского ≥ 50 % и информированное согласие, оформленное в письменном виде. Решение о проведении и непроведении облучения также обсуждалось коллегиально дооперационно и интраоперационно совместно с врачом-радиологом. Пациенты с проводимой ранее лучевой терапией области головы в исследовании не участвовали. Критериями оценки безопасности являлись:

1. В раннем послеоперационном периоде (≤ 3 недель после ИОЛТ):

a. раневая инфекция / сложности заживления раны, требующие хирургического вмешательства
b. связанное с ИОЛТ мозговое кровотечение или ишемия

2. В отсроченном послеоперационном периоде, после дистанционного лучевого лечения (≤ 3 месяцев после ИОЛТ):

c. Симптоматический лучевой некроз мозга, требующий хирургического вмешательства
d. Раннее прекращение лучевой терапии внешним пучком (до достижения запланированной дозы в 60 Грей) из-за радиотоксичности

Осложнения оценивались на основании клинического, неврологического осмотра, данных лабораторных анализов и нейровизуализации (МРТ).

Физические основы метода и обоснования безопасности. Рабочим излучением аппарата INTRABEAM являются фотоны с эффективной энергией 20 кэВ. Физические особенности этого излучения и конструктивные характеристики аппарата, приводящие к созданию идеально-сферически симметричных дозных распределений, позволяют предписывать пациентам гораздо большие дозы.

В дистанционной лучевой терапии радиологическую мишень вписывают в 90 % изодозы, так как важно облучить всю мишень однородной дозой. В радиохирургии мишень охватывают обычно 50 % изодозой, так как в этой методике наиболее важно иметь максимально крутой градиент дозы по краю мишени, чтобы, задав на мишень требуемую дозу, в наибольшей степени обезопасить критические органы (ствол головного мозга, хиазма, другие черепно-мозговые нервы), расположенные в непосредственной близости от мишени.

В ИОЛТ и в радиохирургии вся доза облучения отпускается за один сеанс, что делает возможным сравнение доз в этих двух методиках. Радиохирургическая методика существует с 50-х годов 20 века и имеет за собой богатый клинический опыт. Он позволил определить, что доза, выдаваемая на край мишени, как правило, находится в районе 20 Гр. Поэтому лучевые терапевты для интраоперационной методики также стали предписывать дозу близкую 20 Гр. Однако не было учтено того, что в радиохирургии эти 20 Грей соответствуют 50 % изодозе, а в ИОЛТ — 100 % изодозе на поверхности аппликатора. Сравнение этих двух методик показывает, что при ИОЛТ предписываемая доза в 2 раза меньше, чем в случае радиохирургической методики. Значит, чтобы при интраоперационном облучении больной получал ту же радиационную нагрузку на опухоль и окружающие нормальные ткани, что и при радиохирургии, ему надо предписывать 40 Грей на поверхности аппликатора. Еще одной особенностью ИОЛТ является то, что терапевтическую дозу в этой методике предписывают, как правило, не по границе радиологической мишени, а на поверхности аппликатора, то есть на входе в биологическую ткань — ложе опухоли (рисунок 1). И тогда, предписав дозу в 40 Грей на поверхности аппликатора, мы получим те же 20 Грей по границе мишени, что и в радиохирургии.

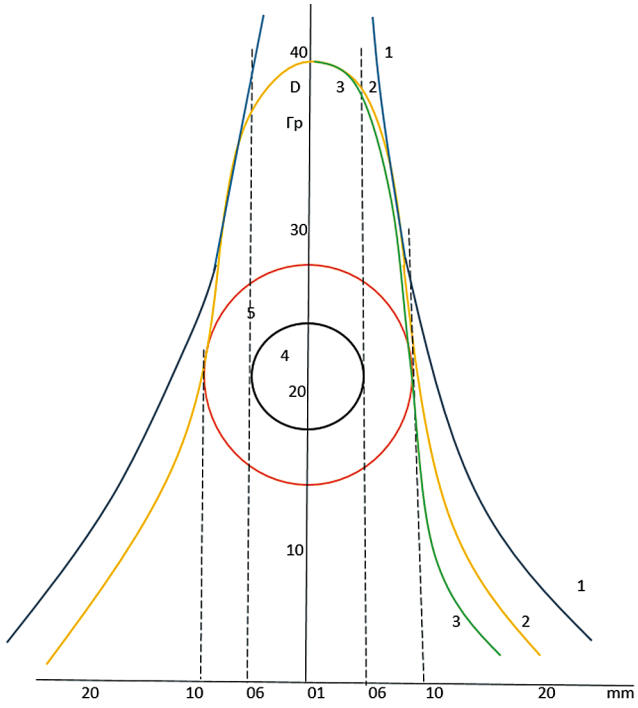


Рисунок 1. Сравнение результирующих терапевтических дозных распределений.
1. Дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM
2. Суммарное дозное распределение, создаваемое установкой GammaKnife
3. Суммарное дозное распределение, создаваемое протонным ускорителем
4. GTV — Gross Tumor Volume — наибольшее пальпируемое или видимое/демонстрируемое распространение и расположение злокачественного новообразования
5. PTV — Planning Target Volume — планируемый объём мишени (радиологическая мишень). В интраоперационной методике удаляется как раз объём соответствующий GTV, и граница между GTV и PTV будет соответствовать ложу опухоли. В районе ложа опухоли (для INTRABEAM) и на границе между GTV и PTV (для радиохирургической методики) доза, создаваемая установкой INTRABEAM на 10–20 % превышает дозу создаваемую протонным ускорителем или установкой GammaKnife.

Figure 1. Comparison of the resulting therapeutic dose distributions
1. Dose distribution created by the INTRABEAM system
2. The total dose distribution created by the GammaKnife installation
3. The total dose distribution created by the proton accelerator
4. GTV — Gross Tumor Volume — the largest palpable or visible/demonstrated spread and location of a malignant neoplasm
5. PTV — Planning Target Volume — the planned target volume (radiological target). In the intraoperative technique, just the volume corresponding to GTV is removed, and the boundary between GTV and PTV will correspond to the tumor bed. In the area of the tumor bed (for INTRABEAM) and on the border between GTV and PTV (for radiosurgical technique), the dose created by the INTRABEAM system is 10–20 % higher than the dose created by the proton accelerator or the GammaKnife installation.

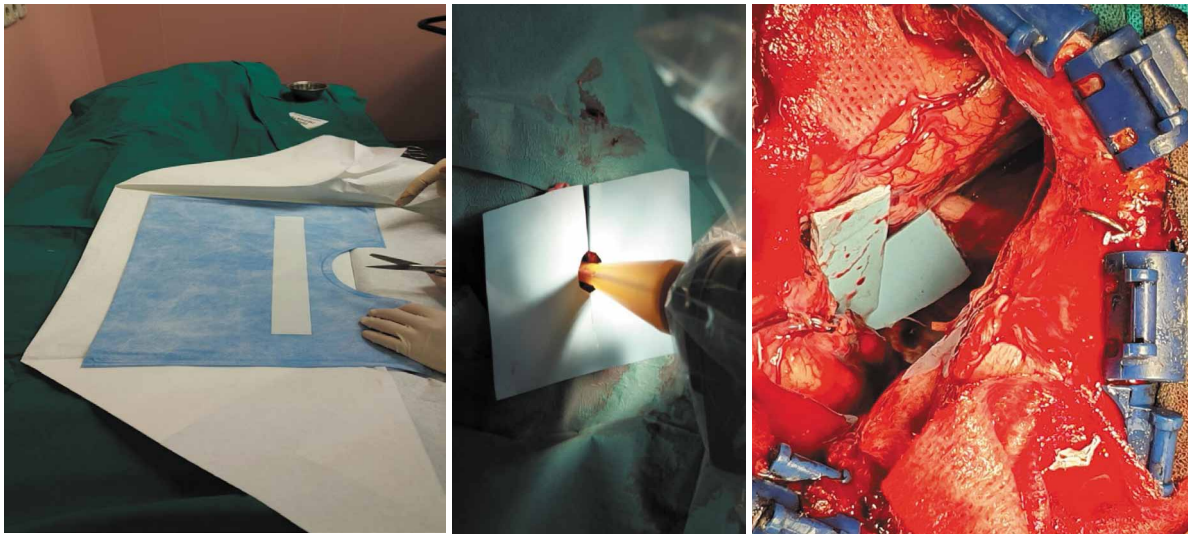
На рис. 1 сравниваются результирующее терапевтические дозные распределения, используемые в дистанционной радиохирургической методике облучения (протонный ускорители и установка GammaKnife), и дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM. Оба облучения выполнены за один сеанс. Радиологическая мишень описывается 50 % изодозой, что наиболее характерно для радиохирургической методики. Тогда, при характерной дозе для данной методики в 20 Грей на краю мишени, в максимуме будет 40 Грей. Для сравнения берется дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM, с дозой на поверхности аппликатора равной также 40 Грей.

На рисунке 1 символически изображена облучаемая мишень. Показан GTV — Gross Tumor Volume — наибольшее пальпируемое или видимое/демонстрируемое распространение и расположение злокачественной глиомы, а также PTV — Planning Target Volume — планируемый объём мишени (радиологическая мишень). В интраоперационной методике удаляется как раз объём соответствующий GTV, и граница между GTV и PTV будет соответствовать ложу опухоли.

Из рисунка 1 видно, что в районе ложа опухоли (для INTRABEAM) и на границе между GTV и PTV (для радиохирургической методики) доза, создаваемая установкой INTRABEAM, на 10–20 % превышает дозу, создаваемую протонным ускорителем или установкой GammaKnife. Превышение будет ещё большим, если учесть ОБЭ (относительную биологическую эффективность). Для установки GammaKnife

ОБЭ = 1, для протонов ОБЭ = 1.1, а для установки INTRABEAM ОБЭ = 1.5 (за счет особенностей вида облучения). Превышение оказывается именно в той области, где вероятность рецидива является наибольшей, около 2–3 см от края резекции. [7, 8].

Далее в пределах 50 % изодозы значения рассматриваемых методик отличаются незначительно, либо вообще совпадают. В области за пределами 50 % изодозы (область нормальных тканей, где скрытое распространение опухолевых клеток незначительно) дозы, создаваемые установкой INTRABEAM, превышают дозы, создаваемые протонным ускорителем или установкой GammaKnife, однако эти дозы находятся в пределах толерантности нормальных тканей. Для защиты же критических органов во время интраоперационного облучения их можно экранировать просвинцованными прокладками, снижающими дозу на 90 %.

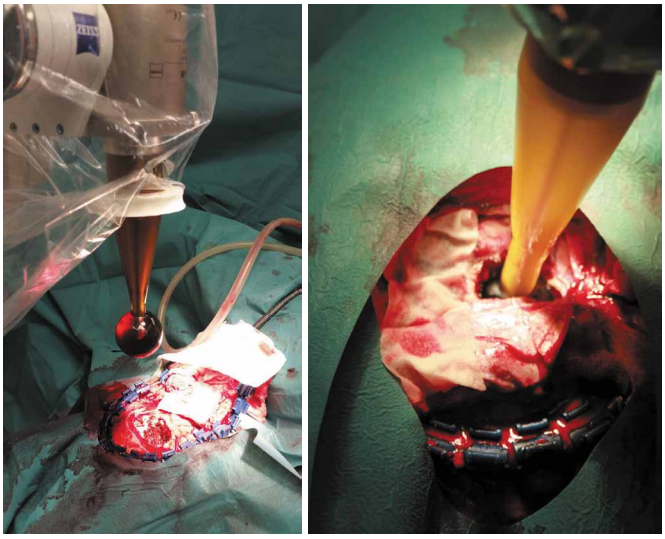


Рисунки 2–4. Защита критических органов, интраоперационное фото.
Figures 2–4. Protection of critical organs, intraoperative photo.

Для работы отобрано 15 пациентов, соответствующих критериям, обозначенным в разделе «материалы и методы». Средний возраст составил 51 год, соотношение мужчин и женщин было 4:6, средний индекс Карновского до операции 97. У всех пациентов на дооперационном этапе выполнено МРТ с контрастным усилением в Т1, Т2 режимах, FLAIR.

Хирургическая операция в обязательном порядке выполнялась под микроскопом с использованием оптической нейронавигации, а также фотодиагностикой с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) для выполнения максимально тотального удаления опухоли. С учетом особенностей излучения ИОЛТ натекание 1 мм жидкости между поверхностью аппликатора и ложем опухоли снижает получаемую дозу в ложе опухоли на 6 Грей, а натекание 2 мм — на 10 Грей. Нами для предотвращения натекания жидкости применялись следующие меры предосторожности. Во-первых, по возможности избегать вскрытия желудочковой системы и цистерн мозга, а при вскрытии желудочка и удаления растущей в желудочек опухоли производится санация желудочка от ликвора, с последующей тампонадой желудочковой системы, во избежание выделения ликвора. Во-вторых, рекомендуется следующий порядок установки аппликатора в рану: после установки аппликатора (до подсоединения его к излучателю) в зоне резекции, жидкости, окружающие поверхность аппликатора, должны быть удалены. После этого аппликатор должен быть вынут, рана окончательно санируется от жидкостного содержимого, по возможности должен быть ограничено поступление жидкости. Аппликатор, в свою очередь, укрепляется на штативе системы INTRABEAM. После драпировки стерильным мешком аппликатор окончательно вводится в полость резекции.

Рисунок 5. Излучатель установлен на штатив.
Figure 5. The emitter is mounted on a tripod.



Рисунки 6–7. Излучатель с установленным аппликатором задрапирован и позиционируется в ране.
Figures 6–7. The radiator with the applicator installed is draped and positioned in the wound.

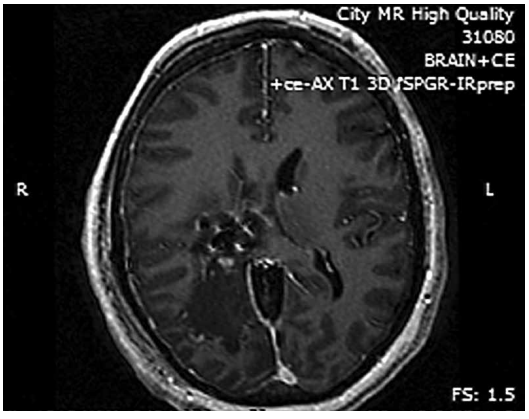


Рисунок. 8. Раннее послеоперационное МРТ головного мозга с контрастом (первые 24 часа) после удаления опухоли глубинных структур, с остом в желудочковую систему. Тотальное удаление, без признаков лучевого повреждения.
Figure 8. Early postoperative brain MRI with contrast (the first 24 hours) after removal of the tumor of deep structures, with growth into the ventricular system. Total removal, without signs of radiation damage.

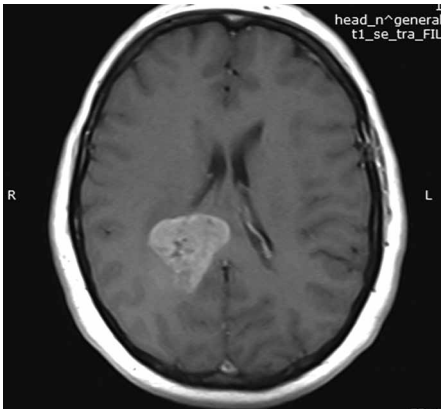


Рисунок 9. МРТ головного мозга с контрастом пациентки до операции.
Figure 9. Brain MRI with contrast of the patient before surgery.

У 4 больных после удаления опухоли был обнажен зрительный нерв, у 3 глазодвигательный, у одного ножка мозга, также отмечено прилегание опухоли к ВСА и СМА. Всем пациентам проводилось раннее МРТ исследование с контрастом (в первые 24–48 часов, до 72 часов), для оценки тотальности удаления и исключения ранних осложнений. Обязательные режимы Т1, Т2, Flair и DWI. МРТ-особенностей, отличных от подобных у пациентов без ИОРТ, не было. В послеоперационном периоде ведение пациентов не отличалось от пациентов без ИОЛТ.

Результаты. У всех больных, оперированных с использованием интраоперационного облучения и проведенной в дальнейшем адъювантной радиохимиотерапией переносимость метода оказалась хорошей, особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было, не отмечено случаев раневой ликвореи, воспаления ран. Швы всем пациентам были сняты на 10-е сутки, рубцы состоятельные, без воспаления, летальных исходов не было. Индекс Карновского после операции составил 99. В дальнейшем больные получали дистанционную радиотерапию внешним пучком, течение которой также не осложнилось каким-либо клинически значимыми особенностями. Через 3 месяца всем выполнено контрольное МРТ в вышеуказанных режимах. Признаков рецидива опухоли, нарушения трофики тканей, нарушения заживления ран или выявления МРТ-особенностей, отличных от подобных у пациентов без ИОРТ, не было.

Выводы.

На основе вышеизложенного анализа проведенного лечения можно сделать следующие выводы:

1. Интраоперационная защита критических структур мозга является эффективной, потому как у 4 пациентов с обнаженным зрительным нервом, у 3-х с глазодвигательным, у одного с ножкой мозга в пределах зоны облучения, а также при прилегании опухоли к ВСА и СМА неврологических осложнений у данных пациентов не было.
2. При изучении реакции прилежащих тканей (мозг, ТМО, кости черепа, мягкие ткани волосистой части головы) особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было.

Заключение. При интраоперационном облучении злокачественных глиом можно рекомендовать дозу облучения в 40 Гр. на поверхности аппликатора. Физические характеристики, создаваемого аппаратом INTRABEAM дозного распределения, позволяют задавать до 40 Гр. на поверхности аппликатора без значительного ухудшения радиационной нагрузки в области нормальных тканей по сравнению с дистанционными радиохирургическими методиками. Доза 40 Гр. (на аппликаторе) для пациентов с ИОЛТ при злокачественных глиомах является безопасной. После этого было проведено исследование на большей группе больных, с целью выяснения эффективности данного метода лечения в комбинированном лечении злокачественных глиом. Было проведено сравнение двух групп из 52 пациентов. В основной группе дополнительно все пациенты получали интраоперационное облучение, в остальном лечение не отличалось. Выявлено увеличение медианы выживаемости и продолжительности жизни. О результатах будет доложено в отдельной статье и диссертационной работе.

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:

Юрий Викторович Сошин / Yuri Viktorovich Soshin
https://orcid.org/0000-0002-7719-3600

Александр Вадимович Горожанин /
Aleksandr Vadimovich Gorozhanin
https://orcid.org/0000-0002-3593-7034

Олег Николаевич Древаль / Oleg Nikolaevich Dreval
https://orcid.org/0000-0002-8944-9837

Евгений Викторович Беляйкин /
Evgenii Viktorovich Beliaikin

Литература/References.

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987–96. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009, 10 (5): 459–466. https://doi.org/10.1016/S 1470–2045 (09) 70025-7
3. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989, 16 (6): 1405–1409. https://doi.org/10.1016/0360–3016 (89) 90941-3
4. Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, LeBer DV, Halperin EC, Schold SC, Cairncross JG: Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992, 24 (1): 55–57. https://doi.org/10.1016/0360–3016(92)91021-E 5. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL, Silver P, Edwards MS, Wilson CB: Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. J Neurosurg. 1986, 65 (5): 654–658. https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.5.0654
6. ESTRO Teaching course on Imaging for Target Volume Determination in Radiotherapy. Coimbra, Portugal, 23–27 June, 2002
7. Giordano, F.A., Brehmer, S., Abo-Madyan, Y. et al. INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme — a Phase I/II dose escalation study. BMC Cancer 14, 992 (2014). https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-992
8. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the Targit-a randomised trial. The Lancet. 2014;383(9917):603–613. https://doi.org/10.1016/s0140–6736 (13) 61950-9
9. Лисин В.А., Мусабаева Л. И. Радиобиологические критерии планирования интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями. Пособие для врачей.

Изд. научно-технической литературы. Томск. 2004. [Lisin V.A., Musabaeva L. I. i dr. Radiobiologicheskie kriterii planirovaniya intraoperatsionnoi luchevoi terapii i distantsionnoi gamma-terapii pri kombinirovannom lechenii bol'nykh so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami. Posobie dlya vrachei. Izd. nauchno-tekhnicheskoi literatury. Tomsk. 2004 (In Russ.).]

10. Паньшин, Г.А. Возможные пути реализации повторной радиотерапии при рецидивах высокозлокачественных (WHO Grade III–IV) глиом головного мозга (краткий обзор литературы) / Г.А. Паньшин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.— 2018. –18. — С. 4–6. [Pan'shin, G.A. Vozmozhnye puti realizatsii povtornoi radioterapii pri retsidivakh vysokozlokachestvennykh (WHO Grade III–IV) gliom golovnogo mozga (kratkii obzor literatury) / G.A. Pan'shin // Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii.— 2018. — T. 18.— № 1. — S. 4–6. (In Russ.).]
11. Colombo F, Francescon P, Cavedon C, Casentini L, Zanusso M. Employ of a new device for intra-operative radiotherapy of intracranial tumours. Acta Neurochir (Wien). 2001 Aug;143(8):827–31. https://doi.org/10.1007/s007010170037
12. Vargo JA, Sparks KM, Singh R, Jacobson GM, Hack JD, Cifarelli CP. Feasibility of dose escalation using intraoperative radiotherapy following resection of large brain metastases compared to post-operative stereotactic radiosurgery. Journal of Neuro-Oncology. 2018;140(2):413–420. https://doi.org/10.1007/s11060-018-2968-4
13. Ylanan AMD, Pascual JSG, Cruz-Lim EMD, Ignacio KHD, Cañal JPA, Khu KJO. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: A systematic review of techniques and outcomes. J Clin Neurosci. 2021 Nov;93:36–41. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.08.022

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_18

РАННИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПОЗВОНКОВ С СИНДРОМОМ ЭПИДУРАЛЬНОЙ КОМПРЕССИИ

Д. Е. Закондырин, Э. Е. Росторгуев, С. Э. Кавицкий, О. В. Пандова, О. И. Кит

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

РЕЗЮМЕ.

Целью исследования была оценка эффективности декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у больных с метастатической эпидуральной компрессией спинного мозга в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 70 пациентов с метастатическими опухолями позвонков, из числа оперированных в период с 01.01.2014 по 31.08.2021 гг. Больным выполнено хирургическое лечение в объеме декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено наличие достоверной положительной динамики функционального состояния в группе больных при отсутствии статистически значимой динамики неврологического статуса в течение 30 дней после хирургической декомпрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства в лечении метастатической опухолевой компрессии невральных структур в раннем послеоперационном периоде показывают эффективность в отношении восстановления функционального статуса пациентов, но позволяют получить регресс неврологических расстройств лишь у статистически незначимого числа больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли позвонков, эпидуральная компрессия, малоинвазивная хирургия

Для цитирования: *Закондырин Д. Е., Росторгуев Э. Е., Кавицкий С. Э., Кит О. И. Ранние результаты декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств в хирургическом лечении метастатических опухолей позвонков с синдромом эпидуральной компрессии. 2023;15(1):18–23. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_18*

EARLY RESULTS OF DECOMPRESSION AND STABILIZATION INTERVENTIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC VERTEBRAL TUMORS WITH EPIDURAL COMPRESSION SYNDROME

D. E. Zakondyrin, E. E. Rostorguev, S. E. Kavitskiy, O. V. Pandova, O. I. Kit

National Medical Research Centre for Oncology

SUMMARY.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of various options for decompression and stabilization interventions in patients with metastatic epidural compression of the spinal cord in the early postoperative period.

MATERIALS AND METHODS. The study included 70 patients with metastatic vertebral tumors, operated on from 01.01.2014 to 31.08.2021. Patients underwent surgical treatment in the amount of decompression and stabilization intervention.

RESULTS. The presence of significant positive dynamics of the functional state in the group of patients was revealed in the absence of statistically significant dynamics of the neurological status during the 30 days after surgical decompression.

CONCLUSION. Decompression and stabilization interventions in the treatment of metastatic tumor compression of neural structures in the early postoperative period show effectiveness in restoring the functional status of patients, but allow regression of neurological disorders only in a statistically insignificant number of patients.

KEY WORDS: vertebral tumors, epidural compression, minimally invasive surgery.

For citation: *Zakondyrin D. E., Rostorguev E. E., Kavitskiy S. E., Kit O. I. Early results of decompression and stabilization interventions in the surgical treatment of metastatic vertebral tumors with epidural compression syndrome. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):18–23. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_18*

Введение. Исследования показывают, что почти у 70 % пациентов с наиболее распространенными злокачественными образованиями (рак молочной железы, легких, предстательной железы) выявляются метастазы в костях, в том числе в позвоночнике. Нередко метастатическое поражение тел позвонков

осложняется эпидуральной компрессией спинного мозга (epidural spinal cord compression или ESCC) Bilsky M. H. с соавт. [1] (члены Spine Oncology Study Group (SOSG)) предложили шкалу степени эпидуральной компрессии, имеющую 6 градаций и получившую всеобщее признание.

Польза хирургической декомпрессии при развившихся явлениях выраженной эпидуральной компрессии спинного мозга опухолью, кажется очевидной. Younsil A. с соавт. [2] на основании анализа результатов лечения 101 пациента с симптомной метастатической эпидуральной компрессией, пришли к выводу о целесообразности декомпрессивной ламинэктомии как экстренного мероприятия в лечении данной категории пациентов. Однако, согласно данным Uei H. с соавт. [3] и Maseda M. с соавт. [4] корреляция между степенью эпидуральной компрессии и выраженностью двигательных расстройств отсутствует, при выраженной компрессии (2–3 степень) лишь повышается риск быстрого прогрессирования парезов.

В последние годы отмечается тенденция отказа от радикальных вмешательств в пользу методик, направленных на декомпрессию невральных структур, в комбинации с адъювантными методами [5, 6, 7]. Таким образом, декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства из заднего доступа при метастатических опухолях позвонков широко распространены, однако недостаточно изучена эффективность их выполнения у пациентов с эпидуральной компрессией спинного мозга различной степени выраженности.

Целью исследования была оценка эффективности декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с метастатической эпидуральной компрессией спинного мозга в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включено 70 больных с метастатическими опухолями позвонков, из числа оперированных в период с 01.01.2014 по 31.08.2021 гг. Работа носит характер ретроспективно-проспективного когортного нерандомизированного исследования. Критериями включения в исследование были: локализация опухоли в теле позвонка с передней и переднебоковой компрессией невральных структур позвоночного канала, отсутствие данных за первичный характер новообразования. Из исследования исключены больные, которым выполнялись только перкутанные вмешательства, пациенты не имевшие данных за опухолевую компрессию невральных структур позвоночного канала, а также больные с первичными доброкачественными и злокачественными опухолями позвонков.

Для оценки неврологического статуса и состояния пациентов использовали шкалы Frankel и Karnofsky в день поступления и выписки пациента из стационара. Для оценки нестабильности в пораженном позвоночно-двигательном сегменте пользовались шкалой SINS.

Всем пациентам выполнено хирургическое лечение, представленное декомпрессивно-стабилизирующими вмешательствами. На грудном и поясничном отделе позвоночника операция включала двустороннюю транспедикулярную фиксацию позвоночника на 2 уровня выше и 2 уровня ниже пораженного позвонка. В шейном отделе позвоночника выполнялась аналогичная фиксация ламинарными системами, в крестцовом отделе — винтовая пояснично-тазовая фиксация. Декомпрессия выполнялась в объеме ламинэктомии, гемиламинэктомии или транспедикулярной корпорэктомии с циторедуктивным удалением опухоли. Выбор объема декомпрессии во всех случаях оставался за хирургом и определялся преимущественно степенью эпидуральной компрессии невральных структур.

Все необходимые данные пациентов фиксировали в электронной базе данных Microsoft Excel, после чего проводили анализ данных в программе Statistica 7.0. Для каждой группы показателей определяли тип распределения данных (построение гистограмм по критерию согласия Колмогорова–Смирнова). Если применение критерия показывало нормальное распределение данных для описания использовали среднее, ошибку среднего (M±m). При отличии распределения от нормального закона для описания использовали значения медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]). Сравнение связанных переменных было выполнено с использованием с использованием теста Уилкоксона. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты. Исследуемая группа пациентов проанализирована по таким признакам, как пол, возраст, уровень и степень опухолевой компрессии спинного мозга, степень нестабильности по шкале SINS, гистологический тип первичной опухоли (данные приведены в таблице 1.). Среди пациентов преобладали больные с метастазами рака наиболее распространенных локализаций (55 %): легкого, молочной железы и почки.

Периоперационные характеристики выполненных оперативных вмешательств в т. ч. анализ периоперационных осложнений, а также объем хирургической декомпрессии представлены в таблицах 2 и 3.

Наиболее часто применялась декомпрессия позвоночного канала в объеме ламинэктомии (68 %), реже всего — в объеме гемиламинэктомии (при преимущественно одностороннем расположении интраканального компонента опухоли) (8 %). Интраоперационные осложнения в виде повреждения твердой мозговой оболочки и мальпозиции педикулярных винтов встречались с частотой 7,5 % и потребовали повторных вмешательств в послеоперационном периоде у 3 (4 %) пациентов. Выраженное ухудшение с развитием глубокого нижнего парапареза у неврологически интактного пациента наблюдалось лишь в 1 (1,5 %) случае. У одной больной с метастазом рака легкого в раннем послеоперационном периоде отмечалось осложненное течение основного заболевания в виде нарастания гидроторакса и ателектаза легкого.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Признак	Значение показателя
Возраст, лет (M±m)	57,4±1,2
Пол Мужской	32 (46 %)
женский	38 (54 %)
Уровень поражения Шейный	2 (3 %)
Грудной	28 (40 %)
Поясничный	38 (54 %)
Крестцовый	2 (3 %)
Степень эпидуральной компрессии 0 (компрессия корешка)	3 (4 %)
1	29 (41 %)
2	19 (27,5 %)
3	19 (27,5 %)
Нестабильность по SINS, баллы (M±m)	7,7±0,3
Гистология первичной опухоли:	
рак легкого	17 (23 %)
рак молочной железы	12 (17 %)
рак почки	10 (15 %)
рак предстательной железы	5 (7,5 %)
рак шейки матки	5 (7,5 %)
колоректальный рак	3 (4 %)
рак яичников	2 (3 %)
рак мочевого пузыря	2 (3 %)
меланома кожи	2 (3 %)
рак желудка	1 (1,5 %)
рак печени	1 (1,5 %)
адренокортикальный рак	1 (1,5 %)
феохромацитома	1 (1,5 %)
саркома мягких тканей	1 (1,5 %)
хондросаркома костей	1 (1,5 %)
неизвестной локализации	6 (8 %)

Таблица 3. Периоперационные характеристики выполненных оперативных вмешательств
Table 3. Perioperative characteristics of performed surgical interventions

Признак	Значение показателя
Продолжительность операции, мин Me [Q1; Q3]_	278 [210; 350]
Интраоперационная кровопотеря, мл Me [Q1; Q3]	600 [300; 900]
Продолжительность госпитализации, сут Me [Q1; Q3]	20 [15; 23]
Периоперационные осложнения	10 (15 %)
Осложнения интраоперационные:	5 (7,5 %)
• повреждение твердой мозговой оболочки	1 (1,5 %)
• мальпозиция металлоконструкций	4 (6 %)
- асимптомная	2 (3 %)
- симптомная	2 (3 %)
Осложнения послеоперационные:	5 (7,5 %)
• неврологические осложнения	2 (3 %)
- появление двигательных нарушений	1 (1,5 %)
- нарастание двигательных нарушений	1 (1,5 %)
• послеоперационный двусторонний гидроторакс и ателектаз легкого	1 (1,5 %)
• раневые осложнения:	2 (3 %)
- нагноение раны	1 (1,5 %)
- раневая ликворея	1 (1,5 %)

Проанализированы в группе пациентов также динамика выраженности неврологических расстройств по шкале Frankel, функционального статуса по шкале Karnofsky в течение 30 дней после хирургической декомпрессии (представлены в таблице 4).

Выявлено наличие достоверной положительной динамики функционального состояния (за счет регресса болевого синдрома и восстановления мобильности) в группе больных при отсутствии статистически значимой динамики неврологического статуса за период госпитализации. Только у 6 (8 %) пациентов с предоперационными градациями D и C по шкале Frankel отмечалось уменьшение выраженности нижнего парапареза и переход в группу E. Ни у одного больного с предоперационной нижней параплегией (градация A по шкале Frankel) не отмечалось неврологического восстановления.

Таблица 2. Соотношение объема декомпрессии и степени эпидуральной опухолевой компрессии
Table 2. Correlation between the volume of decompression and the degree of epidural tumor compression

Степень эпидуральной компрессии	Объем декомпрессии			Всего
	Ламинэктомия	Гемиламинэктомия	Транспедикулярная корпорэктомия	
0 (компрессия корешка)	2	0	1	3 (4 %)
1	16	3	10	29 (41 %)
2	16	2	1	19 (27,5 %)
3	14	0	5	19 (27,5 %)
Итого	48 (69,5 %)	5 (7,5 %)	17 (23 %)	70 (100 %)

Таблица 4. Динамика неврологического и функционального статуса пациентов после хирургической декомпрессии
Table 4. Dynamics of the neurological and functional status of patients after surgical decompression

Признак	До операции	После операции	P
Неврологический статус по шкале Frankel после операции			
E	37 (53 %)	43 (61 %)	p>0,05
D	15 (22 %)	13 (19 %)	
C	12 (17 %)	8 (12 %)	
A+B	6 (8 %)	6 (8 %)	
Динамика неврологического статуса по шкале Frankel			
Улучшение	12 (17 %)		-
Ухудшение	3 (4 %)		
без динамики	55 (79 %)		
Функциональный статус по шкале Karnofsky, баллы Me [Q1; Q3]	70 [50; 70]	70 [60; 80]	p<<0,05*
Динамика функционального статуса по шкале Karnofsky			
Улучшение	40 (57 %)		-
Ухудшение	4 (6 %)		
без динамики	26 (37 %)		

* *наличие статистически достоверного отличия между группами.*

Обсуждение результатов. Очевидно, что оперативное вмешательство даже при самой высокой степени радикальности может быть эффективно только в отношении локального контроля метастазов и неспособно предотвратить прогрессирование метастатического поражения в целом. Bhanot K. с соавт. [8] на основании анализа результатов хирургического лечения 2646 больных с метастатическим поражением позвоночника за 10 лет пришли к выводу, что постепенное снижение смертности было достигнуто не за счет изменения хирургической тактики, а за счет применения адъювантных методов лечения и внедрения дифференцированного подхода в зависимости от гистологического типа первичной опухоли. По данным Disch A. C. с соавт. [9] более 80 % хирургических вмешательств при опухолях позвоночника носит паллиативный характер. Главными целями лечения пациента с опухолью позвоночника, сдавливающей структуры позвоночного канала, являются декомпрессия нервных структур для улучшения функционального и неврологического статуса больного и достижение локального контроля новообразования. Хирургическая декомпрессия и стабилизация, согласно данным различных авторов, достоверно способствует регрессу развившихся на фоне эпидуральной компрессии неврологических расстройств независимо от уровня компрессии и гистологического типа первичной опухоли [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Meyer H. S. с соавт. [16] установили, что наибольшие шансы на неврологическое восстановление имеют пациенты, оперированные в первые 12–16 часов после развития пареза или паралича. Gao X. с соавт. [17] и Lak A. M. с соавт. [18] подчеркивают улучшение качества жизни у больных с эпидуральной компрессией спинного мозга даже при ожидаемой продолжительности жизни менее 6 месяцев. Kakutani K. с соавт. [19], сравнивая группу больных, получавших изолированное хирургическое лечение, и группу пациентов, не получавших вообще никакой терапии, пришли к выводу о положительном влиянии хирургической декомпрессии на продолжительность жизни и сохранение способности к самостоятельному передвижению в течении первых 3 месяцев после операции.

Рациональное уменьшение радикальности удаления новообразования за счет комбинации хирургического лечения и адъювантной терапии становится трендом спинальной онкологии. Alshareef M. A. C соавт. [20] сравнили результаты хирургического лечения 51 пациента с метастатической эпидуральной компрессией, оперированных с использованием различных по степени радикальности методик. При сходных функциональных исходах при операциях, связанных с резекцией пораженного опухолью тела позвонка, частота осложнений и интраоперационная кровопотеря значительно превышали таковые при выполнении только декомпрессии и транспедикулярной фиксации.

Объем декомпрессии в данном исследовании в каждом отдельном случае определялся хирургом, при более высоких степенях компрессии предпочтение отдавалось ламинэктомии. Shi X. с соавт. [21] придерживаются сходной тактики, предпочитая больший объем декомпрессии при 2–3 степенях эпидуральной компрессии. Uei H. с со авт. [22] при выборе объема декомпрессии ведущим фактором считают не степень эпидуральной компрессии, а выраженность пареза нижних конечностей и рекомендуют применять декомпрессии при степени пареза

D 2 и более. Согласно данным тех же авторов, прямой корреляции между выраженностью пареза и степенью эпидуральной компрессии не существует.

Анализ результатов исследования показывает, что использование декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств в раннем послеоперационном периоде позволяет у 57 % пациентов получить достоверное улучшение функционального статуса за счет регресса болевого синдрома. При этом значимого регресса неврологических расстройств у большинства пациентов не наблюдается, а улучшение неврологического статуса в раннем послеоперационном периоде отмечается лишь у 8 % больных, способных к самостоятельному передвижению до операции. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым наличие у пациента глубокого нижнего парапареза до операции является плохим прогностическим фактором для восстановления возможности ходить в послеоперационном периоде [23].

Ограничения. Исследование имело несколько ограничений. Во-первых, оно носило характер ретроспективного когортного, но, к сожалению, нерандомизированного исследования. Во всех случаях выбор объема хирургической декомпрессии оставался за оперирующим хирургом. Во-вторых, проводилось исследование только ранних результатов оперативного лечения без учета эффективности локального контроля опухоли и выживаемости больных после прохождения адъювантной терапии.

Выводы.

Декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства в лечении метастатической опухолевой компрессии невральных структур в раннем послеоперационном периоде показывают эффективность в отношении восстановления функционального статуса пациентов, но позволяют получить регресс неврологических расстройств лишь у статистически незначимого числа больных.

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

Дмитрий Евгеньевич Закондырин
https://orcid.org/000000020925415X

Эдуард Евгеньевич Росторгуев
https://orcid.org/0000-0003-3515-8329

Сергей Эммануилович Кавицкий
https://orcid.org/0000-0002-6924-8974

Олег Иванович Кит
https://orcid.org/0000-0003-3061-6108

Литература/References

1. Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, Vrionis FD, Yamada Y, Gerszten PC, Kuklo TR. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale.J Neurosurg Spine. 2010; 13: 324–328. PMID: 20809724. DOI: 10.3171/2010.3.SPINE09459.
2. Younsi1 A,· Riemann L, Scherer M. Unterberg A, Zweckberger K. Impact of decompressive laminectomy on the functional outcome of patients with metastatic spinal cord compression and neurological impairment. Clin Exp Metastasis. 2020; 37(2): 377–390. PMID: 31960230. PMCID: PMC7138774. DOI: 10.1007/s10585–019–10016-z.
3. Uei H, Tokuhashi Y, Maseda M. Analysis of the Relationship Between the Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Scale and Paralysis Caused by Metastatic Spine Tumors. Spine (Phila Pa 1976). 2018;43(8): E448-E455. PMID: 28816824; PMCID: PMC5895138. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002378.
4. Maseda M, Uei H, Nakahashi M, Sawada H, Tokuhashi Y. Neurological outcome of treatment for patients with impending paralysis due to epidural spinal cord compression by metastatic spinal tumor. J Orthop Surg Res. 2019;14(1):291. doi:10.1186/s13018–019–1348-x.
5. Conti A, Acker G, Kluge A, Loebel F, Kreimeier A, Budach V, Vajkoczy P, Ghetti I, Germano' AF, Senger C. Decision Making in Patients With Metastatic Spine. The Role of Minimally Invasive Treatment Modalities. Front Oncol. 2019;9:915. PMID: 31608228. PMCID: PMC6761912. DOI: 10.3389/fonc.2019.00915.
6. Кит ОИ, Вошедский ВИ, Сакун ПГ, Гусарева МА, Власов СГ, Мусейко КН, Командиров МА, Култышева ЮА. Опыт применения радиохирургического комплекса Novalis TX в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1 (4): 32–37. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-4. [Kit OI, Voshedskii VI, Sakun PG, Gusareva MA, Vlasov SG, Museiko KN, Komandirov MA, Kultysheva Yu A. Novalis Tx radiosurgical platform experience in National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russian. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(4):32–37. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-4. (In Russ.)]
7. Barzilai O, Robin AM, O'Toole JE, Laufer I. Minimally Invasive Surgery Strategies: Changing the Treatment of Spine Tumors. Neurosurg Clin N Am. 2020; 31(2):201–209. PMID: 32147011; PMCID: PMC7703710. DOI: 10.1016/j.nec.2019.11.003.
8. Bhanot K., Jessica Widdifield J., Huang A., Paterson M., Shultz D. B., Finkelstein J. Survival after surgery for spinal metastases: a population-based study Can J Surg. 2022; 65(4): E512-E518. PMID: 35926885. PMCID: PMC9363129. DOI: 10.1503/cjs.000921
9. Disch AC, Kleber C, Redemann D. Current surgical strategies for treating spinal tumors: Results of a questionnaire survey among

members of the German Spine Society (DWG). Eur J Surg Oncol. 2020;46(1):89–94. PMID: 31506180. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.08.019.

10. Lei M., Yu J.,, Yan S., Xiao An X., Liu Y. Clinical outcomes and risk factors in patients with cervical metastatic spinal cord compression after posterior decompressive and spinal stabilization surgery Ther Clin Risk Manag. 2019; 11(15):119–127. doi: 10.2147/TCRM.S184497.
11. Miyoshi Y., Kawahara T., Yao M., Uemura H. Clinical outcome of surgical management for symptomatic metastatic spinal cord compression from prostate cancer MC Urol. 2020 5;20(1):143. PMID: 32891133; PMCID: PMC 7487855; DOI: 10.1186/s12894-020-00713-3
12. Saenmanot, N., Ruangchainikom, M., Ariyawatkul, T., Korwutthikulrangsri, E., Saenmanot, S., Luksanapruksa, P., Sutipornpalangkul, W. Wilartratsami, S., & Chotigavanichaya, C. Survival Analysis of and Prognostic Factors for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression Compared between Preoperative Known and Unknown Primary Tumors. Siriraj Medical Journal. 2022; 74(10): 684–692.
13. Utsumi N., Kurosaki H., Miura K., Baba S., Koyama Y. Improvement of Metastatic Spinal Cord Compression After Decompression Surgery and Radiotherapy in a Patient Initially Treated for Rectal Cancer Cureus. 2022; 11;14(1): e21134. PMID: 35186512 PMCID: PMC 8846261; DOI: 10.7759/cureus.21134.
14. Tzagozis P., Bayer H. C. Outcome of Surgical Treatment for Spinal Cord Compression in Patients With Hematological Malignancy. Int J Spine Surg. 2019; 13(2): 186–191. PMCID: PMC 6510190. PMID: 31131219. DOI: 10.14444/6025
15. Suvithayasiri S., Santipas B., Wilartratsami S., Ruangchainikom M., Luksanapruksa P. Non-fusion palliative spine surgery without reconstruction is safe and effective in spinal metastasis patients: retrospective study Sci Rep. 2021; 11(1):17486. PMID: 34471204. PMCID: PMC 8410841. DOI: 10.1038/s41598-021-97056-2.
16. Meyer H. S., Wagner A., Raufer A., Joerger A. K., Gempt J., Meyer B. Surgery in Acute Metastatic Spinal Cord Compression: Timing and Functional Outcome Cancers (Basel). 2022;14(9):2249.PMID: 35565376.PMCID: PMC 9099617. DOI: 10.3390/cancers14092249
17. Gao X., Zhang K., Shuang Cao S., Hou S., Wang T., Guo W., Wu Z., Jia Q., Liu T., Xiao J. Surgical Treatment of Spinal Cord Compression Caused by Metastatic Small Cell Lung Cancer: Ten Years of Experience in a Single Center Cancer Manag Res. 2020;12:3571–3578. PMID: 32547194. PMCID: PMC 7245442. DOI: 10.2147/CMAR.S250422
18. Lak A. M., Rahimi A., Abunimer A. M., Tafel I., Devi S., Premkumar A., Ida F., Lu Y., Chi J. H., Tanguturi S., Groff M. W., Zaidi H. A. Quantifying the impact of surgical decompression on quality of life and identification of factors associated with outcomes in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression J Neurosurg Spine. 2020; 3;1–8. PMID: 32244218. DOI: 10.3171/2020.1.SPINE191326
19. Kakutani K., Sakai Y., Zhang Z., Yurube T., Takeoka Y., Kanda Y., Miyazaki K., Ohnishi H., Matsuo T., Ryu M., Kuroshima K., Kumagai N., Hiranaka Y., Hayashi S., Hoshino Y., Hara H., Kuroda R. Survival Rate after Palliative Surgery Alone for Symptomatic Spinal Metastases: A Prospective Cohort Study J. Clin. Med. 2022; 11(21): 6227. doi:10.3390/jcm11216227
20. Alshareef MA, Klapthor G, Lowe SR, Barley J, Cachia D, Frankel BM. Strategies for posterior-only minimally invasive surgery in thoracolumbar metastatic epidural spinal cord compression Surg Neurol Int. 2020; 22 (11): 462. doi:10.25259/SNI_815_2020.
21. Shi X., Cui Y., Mi C., Wang B., Li C., Pan Y., Lin Y. Minimally-invasive Tubular Surgery Versus Conventional Surgery in the Treatment of Spinal Metastasis: a Retrospective Case-control Study. https://assets.researchsquare.com/files/rs-434880/v1/c9c40c12–64d4–4db4–951e-83904750fc89.pdf?c=1631881562. doi: 10.21203/rs.3.rs-434880/v1
22. Uei H, Tokuhashi Y, Maseda M, Nakahashi M, Sawada H, Nakayama E, Soma H. Comparison between minimally invasive spine stabilization with and without posterior decompression for the management of spinal metastases: a retrospective cohort study. J Orthop Surg Res. 2018; 13(1):87. PMID: 29661205; PMCID: PMC 5902997. DOI: 10.1186/s13018-018-0777-2.
23. Asad M, Lak AM, Rahimi A, Abunimer AM, Tafel I, Devi S, Premkumar A, Ida F, Lu Y, Chi JH, Tanguturi S, Groff MW, Zaidi HA Quantifying the impact of surgical decompression on quality of life and identification of factors associated with outcomes in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression. Neurosurg Spine 2020; 3: 1–8. PMID: 32244218. DOI: 10.3171/2020.1.SPINE191326.

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_24

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДИБУФЕЛОНА ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Н. Е. Иванова, С. В. Кравцова, Т. Н. Фадеева, Н. О. Деньгина, Г. В. Одинцова

«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

РЕЗЮМЕ. Повышение эффективности диагностики и лечения фармакорезистентной эпилепсии является актуальной проблемой современной неврологии и нейрохирургии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность и безопасность Дибуфелона при фармакорезистентной эпилепсии, в дозе 800 мг в сутки (анализ данных клинического исследованияи клинических случаев).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: в анализ включены данные 9 пациентов. Из них 4 — принимали участие в клиническом исследовании по Протоколу № : DBF-01/10: «Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Дибуфелон® в качестве вспомогательной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами». Данное исследование проводилось в РНХИ им. А. Л. Поленова в 2012–2014 гг. Кроме того, учтены данные 5 пациентов, принимавших Дибуфелон уже после официальной регистрации препарата и выхода его на фармацевтический рынок.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 4 пациентов являлись участниками клинического исследования III фазы по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон). Ещё у 5 пациентов опыт применения Дибуфелона оценивался в рамках рутинной практики, уже после регистрации препарата. Все пациенты регулярно принимали исследуемый препарат в назначенной дозировке. Изменений в базовой терапии эпилепсии не было. Все пациенты, принимавшие Дибуфелон, отмечали его хорошую переносимость, нежелательных явлений не было. В динамике отмечено уменьшение частоты приступов, увеличение длительности ремиссии (отсутствие эпилептических приступов) и улучшение когнитивных функций. У всех пациентов, принимавших Дибуфелон, на ЭЭГ в динамике отмечена тенденция к положительным перестройкам биоэлектрической активности. Один из пациентов отметил улучшение половой функции, что может свидетельствовать об улучшении качества жизни у пациентов с эпилепсией на фоне приёма Дибуфелона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Опыт применения Дибуфелона в исследовательском центре показал его эффективность и благоприятный профиль переносимости в дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов у пациентов с различными формами структурной эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, фармакорезистентность, Дибуфелон, антиэпилептические препараты.

Для цитирования: *Иванова Н. Е., Кравцова С. В., Фадеева Т. Н., Деньгина Н. О., Одинцова Г. В. Эффективность и безопасность Дибуфелона при фармакорезистентной эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):24–29. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_24*

EFFICACY AND SAFETY OF DIBUFELON IN DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Ivanova N. E., Kravtsova S. V., Fadeeva T. N., Dengina N. O., Odintsova G. V.

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

SUMMARY. Improving the efficiency of diagnosis and treatment of drug-resistant epilepsy is an urgent problem of modern neurology and neurosurgery.

PURPOSE OF THE STUDY: to evaluate the efficacy and safety of Dibufelon in drug-resistant epilepsy, at a dose of 800 mg per day (analysis of data from a clinical study and clinical cases).

MATERIALS AND METHODS. The analysis included data from 9 patients. Of these, 4 took part in a clinical study according to Protocol No.: DBF-01/10: "Multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of Dibufelon® as adjuvant therapy in patients with partial epileptic seizures. This study was carried out at the RNHI them. A. L. Polenov in 2012–2014. In addition, the data of 5 patients who took Dibufelon after the official registration of the drug and its entry into the pharmaceutical market were taken into account.

RESULTS. 4 patients were participants in a phase III clinical trial according to Protocol No.: DBF-01/10 (Dibufelon). In another 5 patients, the experience of using Dibufelon was assessed as part of routine practice, after registration of the drug. All patients were regularly taking the study drug at the prescribed dosage. There were no changes in the basic therapy for epilepsy. All patients taking Dibufelon noted its good tolerance, there were no adverse events. The dynamics showed

a decrease in the frequency of seizures, an increase in the duration of remission (the absence of epileptic seizures) and an improvement in cognitive functions. In all patients taking Dibufelon, the EEG showed a trend towards positive changes in bioelectrical activity over time. One of the patients noted an improvement in sexual function, which may indicate an improvement in the quality of life in patients with epilepsy while taking Dibufelon

CONCLUSION. The experience of using Dibufelon in the research center has shown its effectiveness and favorable tolerability profile in the adjunctive therapy of focal epileptic seizures in patients with various forms of structural epilepsy.

KEY WORDS: epilepsy, drug-resistance, dibufelon, antiepileptic drugs.

For citation: *Ivanova N. E., Kravtsova S. V., Fadeeva T. N., Dengina N. O., Odintsova G. V. Efficacy and safety of dibufelon in drug-resistant epilepsy. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):24–29. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_24*

Введение. Эпилепсия — одна из ведущих областей научных интересов в современной неврологии. Считается, что более 50 млн человек в мире страдают эпилепсией в той или иной форме, в том числе в России — более 1 млн человек [1,2]. К ключевым и трудно решаемым проблемам в эпилептологии можно отнести отсутствие этиотропных средств, воздействующих на возникновение эпилептогенных очагов, а также фармакорезистентность — толерантность или устойчивость болезни к препаратам, делающая врачей бессильными в фармакотерапии эпилепсии [3]. В арсенале врачей неврологов-эпилептологов имеются противосудорожные средства, цель назначения которых — снижение частоты приступов и увеличение межприступных интервалов. Тактика назначения одного препарата при первичном подборе противоэпилептической терапии зачастую не позволяет достичь такого эффекта. Поэтому все чаще эпилептологи выбирают политерапию — одновременное назначение нескольких противосудорожных препаратов. Базовые противоэпилептические препараты, уменьшая частоту приступов и проявлений эпилептической активности на электроэнцефалограмме, могут вызывать и/или усугублять коморбидную патологию. Наряду с нейротоксичностью, обусловленной течением самой эпилепсии, токсическое действие на центральную нервную систему может быть связано с противоэпилептическими препаратами. Их длительный прием приводит к увеличению образования свободных радикалов и окислительному повреждению нейронов, усугубляя негативное влияние на функции высшей нервной деятельности (снижение памяти, концентрации внимания, снижение скорости мыслительных процессов, эмоционально-поведенческие расстройства и астенические проявления) [4]. Прооксилительное действие противосудорожных препаратов также может привести к повышению судорожной готовности вследствие повышения возбудимости нейронов и/или индукции повреждения нейронов. Результатом этого может стать потеря эффективности или развитие функциональной толерантности к проводимой противосудорожной терапии [5, 6].

Таким образом, в составе комплексной терапии эпилепсии оправдано применение антиоксидантов и нейропротекторов, способствующих повышению жизнеспособности нейронов и нейрональной пластичности, а также регулирующих метаболическую активность нейронов [7]. К таким лекарственным средствам и относится Дибуфелон, новый российский противоэпилептический препарат на основе фенозановой кислоты.

Препарат зарегистрирован в России в качестве комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без [8].

Фенозановая кислота — это синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Его действие направлено на стабилизацию нейрональных мембран посредством торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга. Корректируя показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны, препарат может регулировать активность аденилатциклазы и протеинкиназы С, устранять эпилептиформную активность.

Благодаря такому механизму он способен нормализовать процессы возбуждения в центральной нервной системе, предупреждать развитие судорожных припадков, тонического разгибания.

Фенозановая кислота также способна оказывать нейропротекторное действие, что может проявляться в улучшении интеллектуально-мнестических и когнитивных функций у пациентов с эпилепсией, а также уменьшении неврологического дефицита и улучшении повседневной двигательной активности [8].

В ходе проведения доклинических и клинических исследований было установлено, что, по природе являясь антиоксидантом, препарат помимо противосудорожного способен оказывать и нейропротективное действие. Именно эти свойства позволяют ожидать в клинической практике прокогнитивного и антиастенического эффекта, улучшения самочувствия этих пациентов, а также совершенствования комплексной терапии эпилепсии.

Цель данного исследования — оценить эффективность и безопасность Дибуфелона при фармакорезистентной эпилепсии, в дозе 800мг в сутки (анализ данных клинического исследования и клинических случаев).

Материалы и методы.

В анализ включены данные 9 пациентов.

Из них 4 — принимали участие в клиническом исследовании по Протоколу № : DBF-01/10: «Мно-

гоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Дибуфелон® в качестве вспомогательной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами». Данное исследование проводилось в РНХИ им. А. Л. Поленова в 2012–2014 гг.

Кроме того, учтены данные 5 пациентов, принимавших Дибуфелон уже после официальной регистрации препарата и выхода его на фармацевтический рынок.

Результаты.

4 пациентов являлись участниками клинического исследования III фазы по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон).

Ещё у 5 пациентов опыт применения Дибуфелона оценивался в рамках рутинной практики, уже после регистрации препарата.

Все пациенты регулярно принимали исследуемый препарат в назначенной дозировке.

Изменений в базовой терапии эпилепсии не было.

Все пациенты, принимавшие Дибуфелон, отмечали его хорошую переносимость, нежелательных явлений не было.

В динамике отмечено уменьшение частоты приступов, увеличение длительности ремиссии (отсутствие эпилептических приступов) и улучшение когнитивных функций.

У всех пациентов, принимавших Дибуфелон, на ЭЭГ в динамике отмечена тенденция к положительным перестройкам биоэлектрической активности.

Один из пациентов отметил улучшение половой функции, что может свидетельствовать об улучшении качества жизни у пациентов с эпилепсией на фоне приёма Дибуфелона.

Своевременное комплексное лечение различных форм эпилепсии позволяет оптимизировать исход заболевания. Существенная роль принадлежит при этом не только точно подобранным базовым антиэпилептическим препаратам, но и средствам дополнительной терапии.

Особого внимания заслуживают пациенты, которым определены показания к хирургическому лечению. В этом аспекте показательным являются 2 клинических примера.

Приводим наблюдения.

1).**Пациент — М.Г.А.,** 33 г., рандомизационный номер пациента в исследовании — 004/13.

Считает себя больным с 10-летнего возраста, — отмечались фокальные сомато-сенсорные приступы в левой руке, регулярно, до 5 раз в месяц. Учащение приступов отмечено с мая 2009 г., с 2010 г. присоединились вторично-генерализованные приступы. В РНХИ им. А. Л. Поленова наблюдается с 2010 г., по данным обследования диагностирована артерио-венозная мальформация правого полушария головного мозга, эпилептический тип течения, с комплексными парциальными припадками, с вторичной генерализацией. Пациент оперирован в РНХИ им. А. Л. Поленова, выполнено 3 этапа внутрисосудистой эмболизации препаратом ONYX артерио-венозной мальформации в области моторной коры правого полушария головного мозга. В послеоперационном периоде получал противоэпилептическую терапию, регулярно наблюдался неврологом, нейрохирургом. Отмечено улучшение состояния на фоне сохранения эпилептических приступов.

На ЭЭГ регистрируется высокоамплитудный, гиперсинхронный альфа-ритм. В правых височных отведениях устойчиво выявляются группы синхронных как тета-волн, так и пароксизмальных форм активности; данные ЭЭГ указывают на умеренно выраженные диффузные изменения, очаг патологической пароксизмальной активности в правой височной области.

При обращении в РНХИ им. А. Л. Поленова в 2012 г. пациент явился потенциальным участником клинического исследования III фазы по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон). В устной форме проинформирован о цели и продолжительности исследования, о плацебо и исследуемом препарате, об условиях обязательного страхования жизни и здоровья и о гарантиях конфиденциальности.

Базовая терапия эпилепсии на момент включения в исследование: Депакин-хроно 500 мг 1 раз в сутки; Финлепсин-ретард 200 мг 2 раза в сутки.

Пациент выразил желание участвовать в клиническом исследовании. 06 декабря 2012 г. пациент подписал и датировал в 2-х экз. информированное согласиена участие в исследовании по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон). Один экз. этого документа выдан пациенту на руки, другой — оставлен в клиническом Центре. Помимо этого пациенту выдан Полис обязательного страхования здоровья и жизни. С пациентом подробно обсуждён график визитов.

На протяжении всего периода исследования, с 06 декабря 2012 до 27 мая 2013 г., пациент регулярно принимал исследуемый препарат в назначенной дозировке.

Изменений в базовой терапии эпилепсии не было.

Переносимость исследуемого препарата хорошая, нежелательных явлений не отмечалось.

В динамике отмечено уменьшение частоты приступов, увеличилось время ремиссий, когда пациент был свободен от эпилептических приступов.

Отмечено улучшение когнитивных функций.

На ЭЭГ регистрируется устойчивый, гиперсинхронный альфа-ритм. Реакция активации умеренная. Выявляются единичные короткие вспышки пароксизмальных волн. После гипервентиляции отмечается тенденция к дистантной синхронизации ритмов. Реакция на фотостимуляцию и гипервентиляцию умеренная. Таким образом, на ЭЭГ в динамике отмечены положительные перестройки биоэлектрической активности в виде регресса патологических очаговых изменений в правой височной области.

Рис. 1.1. Пациент — М.Г.А., 33 г., рандомизационный номер в исследовании — 004/13. ЭЭГ — до начала приёма исследуемого препарата. На фоне умеренно выраженных диффузных изменений устойчиво регистрируется очаг патологической пароксизмальной активности в правой височной области.

Figure 1.1. Patient — M.G.A., 33 years old, randomization number in the trial — 004/13. EEG — before taking the studied drug. On the background of moderately pronounced diffuse changes there was stably registered a focus of pathological paroxysmal activity in the right temporal area.

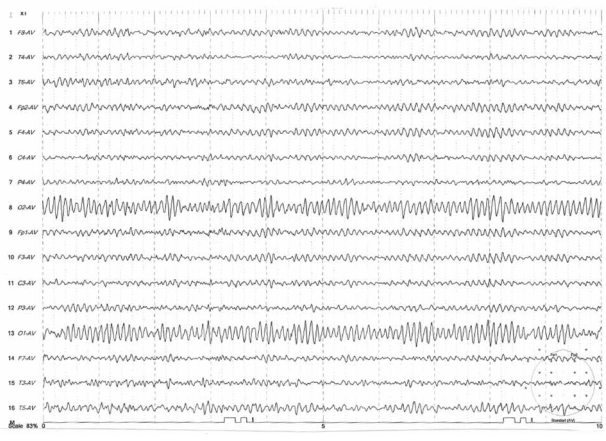


Рис. 1.2. Пациент — М.Г.А., 33 г., рандомизационный номер в исследовании — 004/13. ЭЭГ — на фоне приёма препарата Дибуфелон®.

На ЭЭГ в динамике отмечены положительные перестройки биоэлектрической активности, очаговых изменений не зарегистрировано.

Figure 1.2. Patient — M.G.A., 33 years old, randomization number in the trial — 004/13. EEG — against the background of taking the drug Dibuphelon®.

EEG in dynamics recorded positive changes in bioelectrical activity, there were no focal alterations.

Из особенностей наблюдения — пациент отметил улучшение половой функции.

Получены данные разослепления (открытие кодов терапии) — выяснилось, что пациент Пациент — М.Г.А., 33 г., рандомизационный номер пациента в исследовании — 004/13, получал ДИБУФЕЛОН.

2). **Пациентка Т. Н.А.,** 32 г., рандомизационный номер пациентки в исследовании — 001/13.

Считает себя больной с 14-летнего возраста, когда появились эпилептические приступы, частота которых нарастала. Пациентка «связывает» начало заболевания с перенесённой ЧМТ в детстве (падала с детской горки). В дальнейшем отмечала также нарастание частоты приступов в предменструальный период. Приступы имели полиморфный характер — отмечались абсансы, амбулаторные автоматизмы, а также — адверсивные и сомато-моторные припадки, после которых могла быть вторичная генерализация (не во всех случаях). Отмечалась частичная амнезия приступов. Кроме того, больная жаловалась на выраженное снижение памяти. Частота приступов — 1–2 раза в неделю. Противосудорожная терапия с применением различных антиконвульсантов не давала устойчивого эффекта.

Пациентка была направлена в РНХИ им. Поленова, где проведено обследование по диагностическому нейрохирургическому комплексу. По результатам клинического и нейрофизиологического обследования, а также данных компьютерной томографии и ПЭТ головного мозга с глюкозой — определены показания к хирургическому лечению. 13.02.2012 г. выполнено оперативное вмешательство: КПТЧ в левой теменно-височной области, блок-резекция передних 2/3 левой височной доли.

Течение послеоперационного периода гладкое, эпилептических приступов после операции не возникало. Состояние стабильное, компенсированное. В неврологическом статусе — без очаговой симптоматики. При контрольной компьютерной томографии головного мозга от 15.02.2012 — без особенностей; КТ-картина после КПТЧ, в левой теменно-височной области, блок-резекции передних 2/3 левой височной доли. Швы сняты на 10-е сутки, рана зажила первичным натяжением.

В компенсированном состоянии пациентка выписана из стационары под наблюдение невролога по месту жительства.

Больная продолжала находиться под наблюдением в РНХИ им. Поленова. При обращении основная жалоба пациентки — выраженное снижение памяти. Приступы возобновились, однако их частота существенно снизилась — до 1 раза в 3–4 месяца, без генерализации.

При повторном обращении в РНХИ им. А. Л. Поленова в сентябре 2012 г. пациентка явилась потенциальным участником клинического исследования III фазы по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон). В устной форме проинформирована о цели и продолжительности исследования, о плацебо и исследуемом препарате, об условиях обязательного страхования жизни и здоровья и о гарантиях конфиденциальности.

Базовая терапия эпилепсии на момент включения в исследование: ламиктал — 100 мг 3 раза в сутки, ежедневно, постоянно.

Пациентка выразила желание участвовать в клиническом исследовании.

После подписания в 2-х экз. информированного согласия на участие в исследовании по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон), пациентке выдан Полис обязательного страхования здоровья и жизни. С пациенткой подробно обсуждён график визитов.

По ходу проведения клинического исследования регулярно проводилась запись ЭЭГ.

На момент обращения, до начала приёма исследуемого препарата:

на ЭЭГ — регистрируется слабо модулированный, заостренный альфа-ритм. В левых лобных отведениях выявляется медленная активность тета-диапазона, при функциональных нагрузках в сочетании с разрядными потенциалами. При ритмической фотостимуляции и после гипервентиляции выявляются вспышки полиморфной активности, в том числе пароксизмального характера, в левых височных отведениях. Данные ЭЭГ указывают на патологические проявления, в том числе эпилептиформного характера, в левой лобной области; ирритацию медио-базальных образований левой височной доли, функциональную неустойчивость стволовых структур.

На протяжении всего периода участия в клиническом исследовании пациентка регулярно принимала исследуемый препарат в назначенной дозировке.

Изменений в базовой терапии эпилепсии не было.

Переносимость исследуемого препарата хорошая, нежелательных явлений не отмечалось.

В динамике отмечено улучшение состояния, за весь период наблюдения у больной лишь однократно отмечался эпилептический приступ, без генерализации. Отмечено улучшение памяти и когнитивных функций.

На ЭЭГ в динамике — тенденции к положительным перестройкам биоэлектрической активности. Альфа-ритм модулированный, иногда регистрируются единичные заостренные волны. Реакция активации умеренная. Имеется незначительное преобладание патологических изменений полиморфного характера в левых лобных и височных отведениях, однако выраженность этих изменений уменьшилась. Реакция на фотостимуляцию и гипервентиляцию умеренная.

Получены данные разослепления (открытие кодов терапии) — выяснилось, что пациентка пациентка — Т.Н.А., 32 г., рандомизационный номер пациентки в исследовании — 001/13, получала ДИБУФЕЛОН.

Рис. 2.1. ЭЭГ пациентки Т.Н.А., 32 г., рандомизационный номер в исследовании — 001/13. ЭЭГ — до начала приёма исследуемого препарата.
Данные ЭЭГ указывают на патологические проявления, в том числе эпилептиформного характера, в левой лобной области; ирритацию медио-базальных образований левой височной доли, функциональную неустойчивость стволовых структур.
Figure 2.1. EEG of the patient T.N.A., 32, randomization number in the trial — 001/13. EEG — before taking the studied preparation.
The EEG data indicate pathological manifestations, including epileptiform, in the left frontal area; irritation of medio-basal formations of the left temporal lobe, functional instability of brain stem structures.

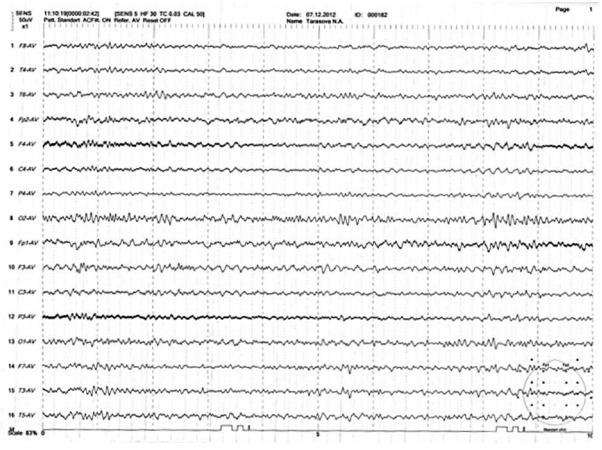


Рис. 2.2. ЭЭГ пациентки Т.Н.А., 32 г., рандомизационный номер в исследовании — 001/13. Обследование в динамике, — на фоне приёма препарата Дибуфелон®.
На ЭЭГ — тенденции к положительным перестройкам биоэлектрической активности. Имеется незначительное преобладание патологических изменений полиморфного характера в левых лобных и височных отведениях. Реакция на фотостимуляцию и гипервентиляцию умеренная.
Figure 2.2. EEG of the patient T.N.A., 32, randomization number in the trial — 001/13. Examination in dynamics, — against the background of taking the drug Dibuphelon®.
EEG demonstrated tendencies to positive changes of bioelectrical activity. There is a slight predominance of pathological changes of polymorphic character in the left frontal and temporal leads. Reaction to photostimulation and hyperventilation is moderate.

Обсуждение. Своевременное комплексное лечение различных форм эпилепсии позволяет оптимизировать исход заболевания. Существенная роль принадлежит при этом не только точно подобранным антиконвульсантам, но и вспомогательным лекарственным средствам.

Особого внимания заслуживают пациенты, которым определены показания к хирургическому лечению. В этом аспекте показательным является пример пациентки Т.Н.А., 32 г., (рандомизационный номер в исследовании — 001/13).

Из особенностей наблюдения — у пациентки имелось длительное течение заболевания (больна в течение 18 лет). Ещё одной важной особенностью заболевания является то, что у пациентки имелись показания к хирургическому лечению, производилась операция — удаление эпилептического очага левой височной доли. Эффективность оперативного лечения была недостаточной, что связано, вероятнее всего, с распространением области патологических изменений на функционально значимые зоны; хирургическое вмешательство на этих структурах могло бы привести к развитию неврологического дефицита. В таких случаях большая роль отводится консервативному лечению. Применение ДИБУФЕЛОНА, в качестве дополнительного средства лечения эпилепсии, на фоне продолжающейся противосудорожной терапии, позволило добиться улучшения состояния пациентки и уменьшения частоты приступов.

Заключение. Опыт применения Дибуфелона в исследовательском центре показал его эффективность и благоприятный профиль переносимости в дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов у пациентов с различными формами структурной эпилепсии.

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

Работа выполнена в рамках Государственного Задания № 123021000127–7 «Разработка новой технологии нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии»

The work was carried out within the framework of the State Assignment No. 123021000127–7 "Development of new technology neurorehabilitation of patients after surgery treatment of drug-resistant epilepsy"

Работа выполнена при поддержке компании ПИК-ФАРМА. The work was supported by PIK-PHARMA.

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

Иванова Наталия Евгеньевна/ Ivanova Natalia Evgenievna
http://orcid.org/ 0000-0003-2790-0191

Кравцова Светлана Валентиновна/
Kravtsova Svetlana Valentinovna
http://orcid.org/ 0000-0003-1469-5926

Фадеева Татьяна Николаевна / Fadeeva Tatyana Nikolaevna
http://orcid.org/ 0000-0002-4737-7353

Деньгина Нина Олеговна / Dengina Nina Olegovna
http://orcid.org/ 0000-0003-2667-7717

Одинцова Галина Вячеславовна/
Odintsova Galina Vyacheslavovna
http://orcid.org/ 0000-0002-7186-0054

Литература/References

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512–521. https://doi.org/doi:10.1111/epi.13709.
2. Russia in Figures. 2016: Statistical Handbook. (Part IV). Moscow: Rosstat. 2016.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Хаузер В.А., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в России. 2011: 77–84. [Gusev E.I., Gekht A.B., Khauzer V.A., Mil'chakova L.E., Churilin Yu.Yu. Epidemiology of epilepsy in Russia. 2011: 77–84. (In Russ.)]
4. Котова О.В. Когнитивный дефицит при эпилепсии. РМЖ. 2011;30:1936. [Kotova O.V. Cognitive deficit in epilepsy. RMJ. 2011;30:1936. (In Russ.)]
5. Липатова Л.В., Алексеева Д.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии больных фармакорезистентной эпилепсией. Сборник методических рекомендаций. Санкт-Петербург. 2018. [Lipatova L.V., Alekseeva D.V. The use of antioxidants in the complex therapy of patients with pharmacoresistant epilepsy. Collection of methodological recommendations. St. Petersburg. 2018. (In Russ.)]
6. Петухова И.С. Особенности медикаментозной коррекции астенического синдрома у больных с симптоматической эпилепсией. Экспериментальная и клиническая медицина. 2016; 4:108–111. [Petukhova I.S. Features of drug correction of asthenic syndrome in patients with symptomatic epilepsy. Experimental and Clinical Medicine. 2016; 4:108–111. (In Russ.)]
7. Иванова Н.Е., Одинцова Г.В., Кравцова С.В. и др. Частота и особенности эпилептического статуса при темпоральной и экстратемпоральной эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2019; 119(4):30–36. [Ivanova N.E., Odintsova G.V., Kravtsova S.V., et al. Frequency and features of epileptic status in temporal and extratemporal forms of epilepsy. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2019; 119(4):30–36. (In Russ.)]
8. Дибуфелон® Инструкция по медицинскому применению препарата, 2019. (РУ № ЛП-005332) [Dibufelon® Instructions for the medical use of the drug, 2019. (RU No. LP-005332). (In Russ.)]

Дибуфелон® в практике эпилептолога

Эпилепсия. Новые подходы к терапии

Данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали вклад окислительного стресса в патогенез эпилепсии. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов на фоне окислительного стресса приводит к изменению структурной организации мембран, нарушению функций мембраносвязанных ферментов и рецепторов, что приводит к развитию пароксизмальных нарушений и нарушений психических функций, снижающих качество жизни пациентов [1]. Одним из современных и перспективных направлений лечения эпилепсии является комбинирование ПЭП с антиоксидантами, воздействующими на патогенетические аспекты данного заболевания. Таким антиоксидантом является новый противоэпилептический препарат **Дибуфелон®** (МНН: Фенозановая кислота) [2].

История разработки

Впервые фенозановая кислота была синтезирована в 70-х годах XX века. В начале 2000-х годов на ее основе была разработана лекарственная форма и запатентовано её применение в качестве противоэпилептического средства с ноотропным действием. В 2019 году **Дибуфелон®** был зарегистрирован как противоэпилептический препарат для применения в комбинированной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией. Препарат производится компанией ПИК-ФАРМА в соответствии с международными стандартами качества GMP.

Фармакологический профиль

Фенозановая кислота – синтетический антиоксидант из группы пространственно-затрудненных фенолов. Механизм действия фенозановой кислоты обусловлен её влиянием на интенсивность процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран головного мозга: корректируя показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны и регулируя активность аденилатциклазы и протеинкиназы С, фенозановая кислота нормализует процессы возбуждения в центральной нервной системе и предупреждает развитие судорожных припадков [3].

Применение препарата Дибуфелон® в клинической практике

Клиническая эффективность и безопасность комбинации препарата **Дибуфелон®** с базовыми ПЭП у пациентов с фокальными эпилептическими приступами доказана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Показано преимущество препарата перед плацебо в виде снижения частоты эпилептических приступов, увеличения длительности бесприступного периода, снижения уровня тревоги и депрессии, повышения общего качества жизни пациентов. Также отмечалась тенденция к улучшению когнитивных функций. **Дибуфелон®** в изученной лекарственной форме безопасен в применении и хорошо переносится пациентами. **Дибуфелон®** усиливает противосудорожное действие других ПЭП без развития негативных взаимодействий и ухудшения профиля безопасности. Применение препарата **Дибуфелон®** в составе комбинированной терапии с базовыми ПЭП перспективно в отношении улучшения контроля за эпилептическими приступами и положительного влияния на нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах [2].

Литература

1. Липатова Л.В., Алексеева Д.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии фармакорезистентной эпилепсии. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева МЗ РФ; 2018. 21 с.

2. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пантина Н.В., Рублева Ю.В., Пизова Н.В., Васильев С.В., Белова А.Н.,Воробьева О.В., Емельянова В.В., Жаднов В.А., Иванова Н.Е., Калинин В.В., Киссин М.Я., Котов С.В., Максимова Н.Е., Михайлов В.А., Новиков А.Е., Повереннова И.Е., Ямин М.А. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121 (10): 52–59.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата **Дибуфелон®**.

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_31

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ АССИСТЕНЦИЯ VS ОТКРЫТАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ

Н. А. Коновалов[1], А. В. Шток[1], А. Л. Погосян[1], М. Г. Башлачев[2], Д. С. Асютин[1], С. В. Капровой[1], Р. А. Оноприенко[1], Е. С. Бринюк[1]

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
4-я Тверская-Ямская ул., 16, Москва, 125047
[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Трубецкая ул., 8, стр. 2, Москва, 119992

РЕЗЮМЕ. Цель работы — сравнительная оценка эффективности хирургического лечения пациентов с синдромом запястного канала (СЗК) методом открытой декомпрессии и декомпрессии с эндоскопической ассистенцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов, оперированных по поводу СЗК с 2011 по 2021 г. Все пациенты были разделены на две группы. Первой группе пациентов (31 женщина и 3 мужчины; средний возраст — 57,12±2,86 года) в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России производилась декомпрессия срединного нерва с эндоскопической ассистенцией. Второй группе (5 мужчин и 35 женщин; средний возраст — 59,88±2,99 года) в Клиническом центре Первого МГМУ им. И. М. Сеченова выполнялась открытая декомпрессия. Результаты лечения оценивались по визуально-аналоговой шкале (ВАШ; 0–10 баллов), шкалам тяжести симптомов (SSS) и функциональных нарушений (FSS) Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома до операции, на момент выписки и через 1 год после лечения. Для обработки статистических данных использовались Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уменьшение выраженности болевого синдрома на момент выписки отмечалось как в 1-й ($p<0,001$), так и во 2-й группе ($p<0,05$); более выраженным оно было в группе с эндоскопической ассистенцией ($p<0,05$). Статистически значимого гендерного различия не наблюдалось. Также положительная динамика отмечена по шкалам SSS и FSS и была наиболее выраженной в 1-й группе.

ВЫВОДЫ. Хирургическое лечение СЗК (открытая декомпрессия, однопортальная декомпрессия с эндоскопической ассистенцией) показало свою эффективность и позволило в короткий срок вернуть пациентов к привычной повседневной и трудовой деятельности. Результаты исследования показали несколько большую эффективность эндоскопической методики в раннем послеоперационном периоде в виде более существенного снижения болевого синдрома и сокращения послеоперационной реабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. Синдром запястного канала, открытая декомпрессия, эндоскопическая ассистенция.

Для цитирования: *Коновалов Н. А., Шток А. В., Погосян А. Л., Башлачев М. Г., Асютин Д. С., Капровой С. В., Оноприенко Р. А., Бринюк Е. С. Современные аспекты хирургического лечения пациентов с синдромом запястного канала: эндоскопическая ассистенция vs открытая декомпрессия. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):31–37. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_31*

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CARPAL TUNNEL SYNDROME: ENDOSCOPIC ASSISTANCE VS OPEN DECOMPRESSION

N. A. Konovalov[1], A. V. Shtock[1], A. L. Pogosyan[1], M. G. Bashlachev[2], D. S. Asyutin[1], S. V. Kaprovoy[1], R. A. Onoprienko[1], E. S. Brinyuk[1]

[1]N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4-ya Tverskaya-Yamskaya st., 16, Moscow, 125047
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Trubetskaya st., 8–2, Moscow, 119992

SUMMARY. The aim of the study — a comparative assessment of the effectiveness of surgical treatment of patients with carpal tunnel syndrome using open decompression and median nerve decompression with endoscopic assistance.

MATERIALS AND METHODS. The article analyzes the results of surgical treatment of patients with carpal tunnel syndrome who underwent surgical treatment from 2011 to 2021. All patients were divided into two groups. Median nerve decompression with endoscopic assistance (Group 1) was performed in 31 women and 3 men (mean age — 57.12±2.86 years)

in N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery. Open decompression (Group 2) was carried out in 5 men and 35 women (mean age — 59.88±2.99 years) in the Clinical Center of the Sechenov First Moscow State Medical University. The results of surgical treatment were evaluated using Visual Analogue Scale (VAS; from 0 to 10 points), and Symptom Severity Scale (SSS) and Functional Status Scale (FSS) of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire before surgery, at discharge and 1 year after the surgery. Statistical data were processed using Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., USA) and Statistica 10 software package (StatSoft Inc., USA).

RESULTS. A statistically significant decrease in the severity of pain syndrome at discharge were registered both in the Group 1 ($p<0.001$) and in the Group 2 ($p<0.05$). No statistically significant differences by gender were found. Also, positive dynamics was registered for the Symptom Severity Scale and Functional Status Scale, which was the more pronounced in Group 1.

CONCLUSION. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome (open decompression, single-portal decompression with endoscopic assistance) is an effective treatment method contributing to the return of the patients to normal work activity. The results of the study indicate rather more effectiveness of the endoscopic technique in the early postoperative period in terms of more pronounced decrease of pain syndrome and shortening of postoperative rehabilitation period.

KEYWORDS: carpal tunnel syndrome, open decompression, endoscopic assistance.

For citation: *Konovalov N.A., Shtock A.V., Pogosyan A.L., Bashlachev M.G., Asyutin D.S., Kaprovoy S.V., Onoprienko R.A., Brinyuk E.S. Modern aspects of surgical treatment of patients with carpal tunnel syndrome: endoscopic assistance vs open decompression. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(1):31–37. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_31*

Введение. Среди всех туннельных невропатий верхних конечностей наиболее часто в клинической практике встречается компрессионно-ишемическая невропатия срединного нерва на уровне запястья. Она получила название синдрома запястного канала (СЗК) или синдрома карпального канала [1, 2, 3]. На его долю приходится порядка 90 % всех туннельных невропатий верхних конечностей. Риск развития данной патологии увеличивается в течение жизни, при этом пик заболеваемости приходится на возрастной диапазон 40–50 лет [2, 4].

Появление характерной клинической картины заболевания (болевых ощущений, парестезий, онемения в кистях) обусловлено сдавлением срединного нерва при его прохождении через запястный канал — анатомическое образование, соединяющее кисть и предплечье [5]. Появление указанных жалоб среди пациентов негативно отражается на качестве выполняемой работы и приводит к потере трудоспособности. Это в свою очередь сказывается на экономической составляющей рабочего процесса пациентов вследствие пропуска рабочих дней, сниженной производительности и т.д. [6].

В большинстве случаев лечение СЗК заканчивается выполнением оперативных вмешательств (открытых или эндоскопических), что дает практически полное избавление от симптомов заболевания и быстрое возвращение к профессиональной деятельности.

До настоящего времени актуальной является сравнительная оценка эффективности методов открытой декомпрессии и декомпрессии срединного нерва с эндоскопической ассистенцией в отношении скорости регресса основных клинических проявлений заболевания: болевых ощущений, нарушений чувствительности, функциональных нарушений до и после выполнения оперативного лечения.

Цель работы: оценка эффективности хирургического лечения пациентов с синдромом запястного канала методом открытой декомпрессии и декомпрессии срединного нерва с эндоскопической ассистенцией.

Материалы и методы. В работе проанализированы результаты хирургического лечения пациентов, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и в Клиническом центре Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова с 2011 по 2021 г. В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России производилась декомпрессия срединного нерва с эндоскопической ассистенцией, а в Клиническом центре Первого МГМУ им. И.М. Сеченова — открытая декомпрессия. Эндоскопическая ассистенция (1-я группа) была выполнена у 31 женщины и 3 мужчин; средний возраст — 57,12±2,86 года. Открытая декомпрессия (2-я группа) была проведена у 5 мужчин и 35 женщин; средний возраст — 59,88±2,99 года. Длительность заболевания составила более 6 месяцев.

Сторонность распространения патологического процесса представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Сторонность распространения патологического процесса среди мужчин и женщин в исследуемых группах.

Table 1. Sideness of the pathological process among men and women in the studied groups

Показатели	Женщины		Мужчины	
	абс.	%	абс.	%
Синдром запястного канала с двух сторон	10	15,15	1	12,5
Синдром запястного канала слева	19	28,79	4	50,0
Синдром запястного канала справа	37	56,06	3	37,5
Всего	66	100	8	100

На дооперационном этапе у всех пациентов был собран детальный анамнез жизни и заболевания с уточнением профессиональных особенностей; произведена оценка по Бостонскому опроснику по оценке карпального туннельного синдрома и визуально-аналоговой шкале (ВАШ; 0–10 баллов). Проведение клинического обследования включало изучение неврологического статуса и выполнение пациентами специфических диагностических тестов. Для инструментальной оценки применяли методы ультразвукового исследования и электронейромиографии. При затруднениях в диагностике выполняли компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию (по показаниям).

В качестве сравниваемых хирургических методик использовались декомпрессия срединного нерва в области карпального канала посредством применения эндоскопической ассистенции и открытая декомпрессия.

Техника выполнения открытой декомпрессии была следующей. После обработки операционного поля растворами йодопирона и спирта под местной анестезией sol. Lidocaini (2 % — 4,0 мл), с использованием бинокулярного увеличения и микрохирургической техники производили линейный разрез кожи (40 мм) от линии Каплана до складки запястья по оси 4-го пальца. При обнаружении утолщенного отечного срединного нерва, компримируемого утолщенной поперечной связкой запястья на уровне входа в запястный канал, производили рассечение связки. Выполняли гемостаз. Накладывали на кожу швы и асептическую наклейку.

Техника выполнения декомпрессии срединного нерва с эндоскопической ассистенцией была следующей. Положение пациента — лежа на спине; оперируемая рука отведена и ротирована в положение супинации, фиксирована бинтом к подставке. Местная анестезия выполнялась с применением 4 мл раствора наропина. Разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки (18 мм) осуществлялся по кожной средне-запястной складке. Подкожная жировая клетчатка препарована тупой диссекцией. Собственная фасция предплечья рассекалась поперечным разрезом. Под контролем эндоскопической видеоассистенции в рану введены микрохирургические ножницы для осуществления рассечения карпальной связки. При помощи микрохирургической техники она рассечена на всем протяжении. Дополнительно на всем протяжении связка иссекалась по латеральной и медиальной стенкам канала. Выполняли гемостаз. На кожу накладывались интрадермальный шов, асептическая наклейка.

Результаты хирургического лечения оценивались по ВАШ, Бостонскому опроснику по оценке карпального туннельного синдрома — шкалы тяжести симптомов (SSS, Symptom Severity Scale) и функциональных нарушений (FSS, Functional State Scale) — до операции, на момент выписки и через 1 год после проведения хирургического вмешательства [7].

Для структурирования и обработки статистических данных использовались программа Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и программный пакет для статистического анализа Statistica 10 (StatSoft Inc., США). В работе при анализе, обработке и группировке данных высчитывались среднеарифметические значения групп данных, осуществлялся расчет коэффициента корреляции, а также расчет t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Полученные результаты были записаны в виде M±m, а полученные результаты расценивались как статистически значимые при значениях $p<0,05$.

Результаты исследования

Анализ результатов по ВАШ (в баллах) до оперативного лечения и после него (на момент выписки, через 1 год) в соответствии с гендерным признаком приведен на Рисунке 1.

Соответственно полученным данным отмечается статистически значимое уменьшение степени выраженности болевых ощущений после проведенного хирургического вмешательства на момент выписки как в группе пациентов с эндоскопической ассистенцией ($p<0,001$), так и в группе открытой декомпрессии ($p<0,05$). Лучшие результаты на момент выписки достигнуты в 1-й группе ($p<0,05$) как среди мужчин, так и среди женщин (1,72±0,09 и 1,16±0,06 балла соответственно) по сравнению с мужчинами и женщинами во 2-й группе (4,5±0,23 и 4,4±0,22 балла соответственно).

Через 1 год после оперативного вмешательства наблюдается статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение степени выраженности болевых ощущений в группе пациентов с открытой декомпрессией как среди мужчин, так и среди женщин (1,60±0,08 и 1,44±0,07 балла соответственно). Различия с аналогичными показателями в группе пациентов с эндоскопической ассистенцией были статистически не значимы; при этом лучшие параметры отмечены во 2-й группе (1,29±0,06 и 1,13±0,05 балла у мужчин и женщин соответственно).

Динамика показателей до и после выполненного оперативного вмешательства по Бостонскому опроснику по оценке карпального туннельного синдрома (шкала SSS) представлена на Рисунке 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что после выполненного оперативного вмешательства на момент выписки в исследуемых группах пациентов был достигнут положительный результат ($p<0,05$ и $p<0,001$ для 1-й и 2-й групп соответственно).

При этом следует отметить, что наименьшие значения по шкале SSS были достигнуты среди пациентов как мужского, так и женского пола в группе эндоскопической ассистенции (1,24±0,06 и 1,27±0,06 балла соответственно) по сравнению с пациентами группы открытой декомпрессии (1,47±0,07 и 1,57±0,08 балла соответственно). Различия по гендерному признаку в обеих группах были статистически не значимы.

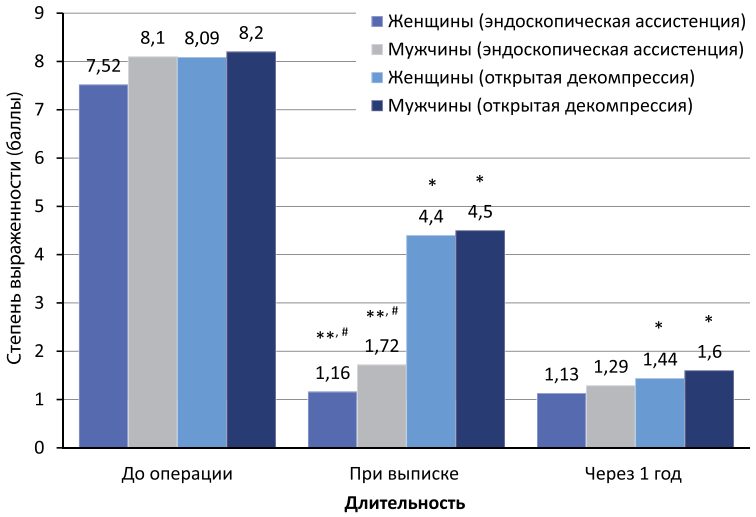


Рисунок 1. Сравнительная характеристика динамики показателей по ВАШ в исследуемых группах до оперативного вмешательства, при выписке и через 1 год соответственно гендерному признаку (средние баллы). Статистическая значимость различий между группами: * — p<0,05; ** — p<0,001. Статистическая значимость различий внутри групп: # — p<0,05.

Figure 1. Comparative characteristics of the dynamics of VAS indicators in the studied groups before surgery, at discharge (1 month after the surgery) and 1 year after the surgery according to gender (mean scores). Statistical significance of differences between groups: * — *p*<0.05; ** — *p*<0.001. Statistical significance of differences within the groups: # — *p*<0.05.

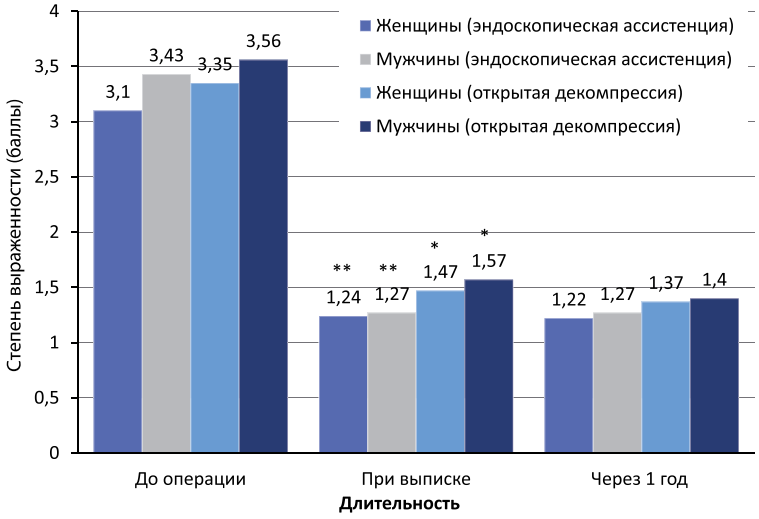


Рисунок 2. Сравнительная характеристика показателей по шкале тяжести симптомов Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома в исследуемых группах до оперативного вмешательства, при выписке и через 1 год соответственно гендерному признаку (средние баллы).

Статистическая значимость различий между группами: * — p<0,05; ** — p<0,001.

Figure 2. Comparative characteristics of the indicators of Symptom Severity Scale of Boston Carpal Tunnel Questionnaire in the studied groups before surgery, at discharge and 1 year after the surgery according to gender (mean scores).

Statistical significance of differences between groups: * — *p*<0.05; ** — *p*<0.001.

Через 1 год после оперативного вмешательства более значимая динамика была отмечена среди пациентов 2-й группы; при этом лучшие показатели зарегистрированы у женщин и мужчин 1-й группы (1,22±0,06 и 1,27±0,07 балла соответственно).

Динамика показателей до и после выполненного оперативного вмешательства по шкале FSS Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома представлена на Рисунке 3.

Представленные данные свидетельствуют о статистически значимом (p<0,05) улучшении результатов у пациентов двух групп на момент выписки и через 1 год после оперативного вмешательства. Лучшие показатели были отмечены у пациентов 1-й группы (1,51±0,08 и 1,45±0,07 балла у женщин и у мужчин соответственно) по сравнению с пациентами 2-й группы (1,70±0,09 и 1,50±0,08 балла соответственно). Статистически значимых различий между двумя группами выявлено не было.

Анализ количества пациентов, вернувшихся к труду, среди мужчин и женщин исследуемых групп в процентном соотношении представлен на Рисунке 4.

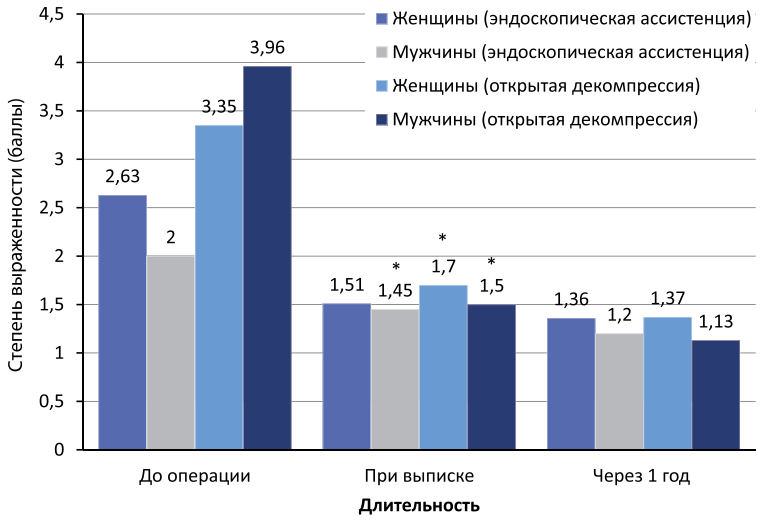


Рисунок 3. Сравнительная характеристика показателей по шкале функциональных нарушений Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома в исследуемых группах до оперативного вмешательства, при выписке и через 1 год соответственно гендерному признаку (средние баллы). Статистическая значимость различий между группами: * — p<0,05

Figure 3. Comparative characteristics of the indicators of Functional State Scale of Boston Carpal Tunnel Questionnaire in the studied groups before surgery, at discharge and 1 year after the surgery according to gender (mean scores). Statistical significance of differences between groups: * — *p*<0.05.

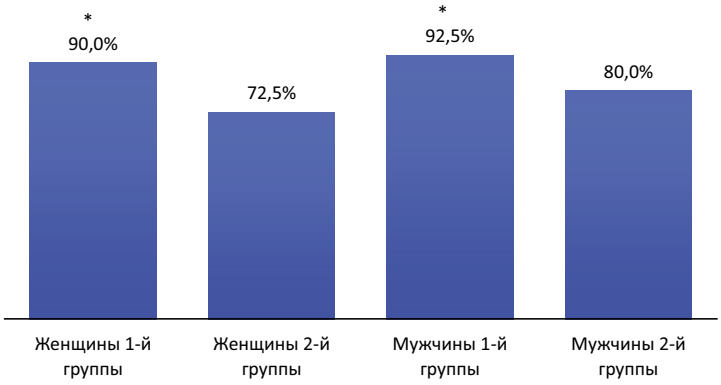


Рисунок 4. Сравнительная характеристика пациентов, которые вернулись к трудовой деятельности (в процентном соотношении). Статистическая значимость различия признака между группами: * — p<0,05.

Figure 4. Comparative characteristics of patients who returned to work (in percentage terms). Statistical significance of differences between groups: * — *p*<0.05.

Согласно полученным результатам, большинство пациентов в каждой из групп вернулись к профессиональной деятельности без смены места работы, при этом лучшие показатели отмечены у пациентов группы с эндоскопической ассистенцией.

Обсуждение результатов

СЗК уделяется достаточное внимание в современной литературе, поскольку его развитие сопровождается снижением качества жизни и потерей профессиональной трудоспособности [8, 9, 10]. Лечебные мероприятия, проводимые при данной патологии, направлены прежде всего на устранение болевых ощущений, клинической симптоматики (онемения, двигательных нарушений и др.). Ряд опросников (ВАШ, Бостонский опросник по оценке карпального туннельного синдрома со шкалами SSS и FSS), используемые в клинической практике, достаточно актуальны, согласно данным литературы, для оценки эффективности выполненного хирургического лечения СЗК [7, 11, 12].

В нашей работе было проведено сравнение открытой декомпрессии и однопортальной декомпрессии с применением эндоскопической ассистенции. Критерии эффективности оперативного вмешательства (боль в кисти, парестезия по ладонной поверхности I–III пальцев, снижение силы и ограничение объема движений в кисти), оцениваемые по ВАШ, в нашей работе свидетельствовали о достижении лучших результатов на момент выписки у пациентов первой группы (p<0,05) как среди мужчин, так и среди женщин (1,72±0,09 и 1,16±0,06 балла соответственно) по сравнению с мужчинами и женщи-

нами в группе с открытой декомпрессией (4,5±0,23 и 4,4±0,22 балла соответственно). Через 1 год лучшие показатели также фиксировались у женщин и мужчин 1-й группы (1,22±0,06 и 1,27±0,07 балла соответственно). Анализ результатов Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома также свидетельствует о том, что наименьшие значения были достигнуты среди пациентов как мужского, так и женского пола в группе эндоскопической ассистенции (1,24±0,06 и 1,27±0,06 балла соответственно) по сравнению с исследуемыми в группе открытой декомпрессии (1,47±0,07 и 1,57±0,08 балла соответственно).

Преимущества выполнения эндоскопической декомпрессии срединного нерва, по мнению ряда исследователей, определяются рядом факторов. Среди них особое значение имеют сокращенные длительность оперативного вмешательства и срок госпитализации, более раннее возвращение к прежней трудовой деятельности [7, 8, 11].

Статистически значимо ($p<0,05$) большее количество пациентов 1-й группы как среди мужчин, так и среди женщин (92,50 % и 90 % соответственно) вернулись к прежней профессиональной деятельности.

Таким образом, в нашем исследовании были отмечены преимущества выполнения у пациентов с СЗК однопортальной декомпрессии с применением эндоскопической ассистенции.

Выводы.

Оперативный метод лечения СЗК (открытая декомпрессия, однопортальная декомпрессия с применением эндоскопической ассистенции) является эффективным лечебным мероприятием, характеризующимся выраженным снижением болевых ощущений, клинической симптоматики и способствующим возвращению к привычной трудовой деятельности. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопической методики, применение которой позволяет добиться лучших результатов оперативного лечения данной патологии.

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:

Коновалов Николай Александрович/
Konovalov Nikolay Alexandrovich
https://orcid.org/0000-0003-0824-1848

Шток Александр Валентинович/
Shtock Alexander Valentinovich
https://orcid.org/0000-0002-5144-4213

Погосян Артур Леваевич/Pogosyan Artur Levaevich
https://orcid.org/0000-0003-1696-4050

Башлачев Михаил Григорьевич/
Bashlachev Mikhail Grigorievich
https://orcid.org/0000-0002-0442-4770

Асютин Дмитрий Сергеевич/Asyutin Dmitry Sergeevich
https://orcid.org/0000-0002-0015-1488

Капровой Станислав Вячеславович/
Kaprovoy Stanislav Vyacheslavovich
https://orcid.org/0000-0001-8813-2793

Оноприенко Роман Андреевич/
Onoprienko Roman Andreevich
https://orcid.org/0000-0002-8637-9079

Бринюк Евгений Сергеевич/Brinyuk Evgeniy Sergeevich
https://orcid.org/0000-0001-6184-7481

Литература/References

1. Котов А.С., Елисеев Ю. В. Туннельные синдромы. Русский медицинский журнал. 2014;22(22):1586–1588. [Kotov AS, Eliseev Yu V. Tunnel syndromes. Russkii meditsinskii zhurnal. 2014;22(22):1586–1588. (In Russ.)]
2. Bowman A, Rudolfer S, Weller P, Bland JDP. A prognostic model for the patient-reported outcome of surgical treatment of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2018;58(6):784–789. https://doi.org/10.1002/mus.26297
3. Henry BM, Zwinczewska H, Roy J, Vikse J, Ramakrishnan PK, Walocha JA, Tomaszewski KA. The prevalence of anatomical variations of the median nerve in the carpal tunnel: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(8): e0136477. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136477
4. Genova A, Dix O, Saefan A, Thakur M, Hassan A. Carpal tunnel syndrome: A review of literature. Cureus. 2020;12(3): e7333. https://doi.org/10.7759/cureus.7333
5. Chammas M, Boretto J, Burmann LM, Ramos RM, Dos Santos Neto FC, Silva JB. Carpal tunnel syndrome — Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). Rev Bras Ortop. 2014;49(5):429–436. https://doi.org/10.1016/j.rboe.2014.08.001
6. Zyluk A, Puchalski P. Inability to work before and after operation for carpal tunnel syndrome. Pol Orthop Traumatol. 2008;73(5):303–308.
7. Юсупова Д.Г., Супонева Н. А., Зимин А. А., Зайцев А. Б., Белова Н. В., Чечёткин А. О., Гуща А. О., Гатина Г. А., Полехина Н. В., Бундхун П., Ашрафов В. М. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России. Нервно-мышечные болезни. 2018;(1):38–45. [Yusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, Zaytsev AB, Belova NV, Chechotkin AO, Gushcha AO, Gatina GA, Polekhina NV, Bundhun P, Ashrafov VM. Validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in Russia. Nervno-myshechnye bolezni. 2018;(1):38–45. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-1-38-45
8. Faucher GK, Daruwalla JH, Seiler JG 3rd. Complications of surgical release of carpal tunnel syndrome: A systematic review. J Surg Orthop Adv. 2017;(26):18–24.

9. Nguyen C, Milstein A, Hernandez-Boussard T, Curtin CM. The effect of moving carpal tunnel releases out of hospitals on reducing United States health care charges. J Hand Surg Am. 2015;(40):1657–1662. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2015.04.023
10. Pourmemari MH, Shiri R. Diabetes as a risk factor for carpal tunnel syndrome: A systematic review and metaanalysis. Diabet Med. 2016;(33):10–16. https://doi.org/10.1111/dme.12855
11. Гильвег А.С., Парфенов В. А., Евзиков Г. Ю. Вопросы диагностики и лечения синдрома запястного канала. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):46–51. [Gilveg AS, Parfenov VA, Evzikov GYu. Carpal tunnel syndrome: issues of diagnosis and treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2019;11(2S):46–51. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14412/2074–2711–2019–2S-46–51
12. Юсупова Д.Г., Зимин А. А., Гришина Д. А., Белова Н. В., Вершинин А. В., Арестов С. О., Козлова А. В., Друина Л. Д., Чечёткин А. О., Гуща А. О., Супонева Н. А., Пирадов М. А. Карпальный туннельный синдром: оценка необходимости реабилитационно-восстановительного лечения после эндоскопической декомпрессии срединного нерва в позднем и отдаленном послеоперационных периодах. Нервно-мышечные болезни. 2019;9(4):34–43. [Yusupova DG, Zimin AA, Grishina DA, Belova N. V., Vershinin A. V., Arestov S. O., Kozlova A. V., Druina L. D., Chechetkin A. O., Gouscha A. O., Suponeva N.A., Piradov M.A. Carpal tunnel syndrome: assessment of the need for rehabilitation and recovery treatment after endoscopic decompression of the median nerve in the late and long-term postoperative periods. Nervno-myshechnye bolezni. 2019;9(4):34–43. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-4-34-43

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_38

СОТРЯСЕНИЕ И УШИБ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А. О. Норка[1,3], С. В. Воробьев[2,4], И. В. Кудрявцев[1,2,6], Р. Н. Кузнецова[1,3], М. К. Серебрякова[6], Д. Н. Монашенко[5], К. М. Шубина[7], Арег А. Тотолян[1,3]

[1] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Льва Толстого ул., 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия
[3] ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Мира ул., 14, Санкт-Петербург, 197101, Россия
[4] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия
[5] ГБУЗ «Городская больница № 26», Костюшко ул., 2, Санкт-Петербург, 196247, Россия
[6] ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Академика Павлова ул., 12, Санкт-Петербург, 197376, Россия
[7] СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Большой проспект Васильевского острова, 85, Санкт-Петербург, 199106, Россия

РЕЗЮМЕ. Повреждения головного мозга представляет собой значимую медико-социальную проблему. При этом основную долю в ее общей структуре занимает так называемая «нетяжелая» черепно-мозговая травма — сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести.

ЦЕЛЬ: исследование особенностей нейропсихологического статуса и состояния Т-клеточного иммунитета в остром периоде сотрясения и ушиба головного мозга легкой степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: 55 пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в возрасте от 18 до 55 лет. Проводилось нейропсихологическое обследование. В венозной крови определяли содержание субпопуляций Т-лимфоцитов, в цереброспинальной жидкости — уровень цитокинов и хемокинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: установлено, что основу когнитивных нарушений составляют нейродинамические и регуляторные расстройства. Наиболее значимыми показателями нарушения иммунного статуса является изменение содержания абсолютных значений «наивных» Th, Th CM, Th EM-клеток, абсолютного и относительного содержания TEMRA в сыворотке крови, а также провоспалительных цитокинов IL-6, IL-15, IL-1 RA, G-CSF, sCD 40L, и CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 хемокинов в ликворе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В остром периоде легкой черепно-мозговой травмы доминирует развитие когнитивных расстройств, связанных с поражением первого и третьего функциональных блоков. В периферической крови превалирует «провоспалительный» профиль цитокинов и хемокинов, что указывает на существенную роль иммунного воспаления в патогенезе травмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: черепно-мозговая травма, Т-лимфоциты, сотрясение головного мозга, когнитивные нарушения, цитокины, интерлейкины, субпопуляции лимфоцитов.

Для цитирования: *Норка А. О., Воробьев С. В., Кудрявцев И. В., Кузнецова Р. Н., Серебрякова М. К., Монашенко Д. Н., Шубина К. М., Тотолян Арег А. Сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести: нейропсихологические и иммунопатогенетические аспекты. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):38–45. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_38*

CONCUSSION AND MILD BRAIN INJURY: NEUROPSYCHOLOGICAL AND IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS

A. O. Norka[1,3], S. V. Vorobev[2,4], R. N. Kuznetsova[1,3], I. V. Kudryavtsev[1,2,6], M. K. Serebriakova[6], D. N. Monashenko[5], K. M. Shubina[7], Areg A. Totolian[1,3]

[1] "Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", 6–8, Leo Tolstoy st., Saint Persburg, 197022, Russia
[2] "Almazov National Medical Research Centre", 2, Akkuratova st., Saint-Petersburg, 197341, Russia
[3] "Saint-Petersburg Pasteur Institute", 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia
[4] "Saint-Petersburg State Pediatric Medical University", 2, Litovskaya st., Saint-Petersburg, 194100, Russia
[5] "Saint-Petersburg City Hospital No. 26", 2, Kosciuszko st., Saint-Petersburg, 196247, Russia
[6] "Institute of Experimental Medicine", 12, Academician Pavlova st., Saint-Petersburg, 197376, Russia
[7] "City Pokrovskaya Hospital", 85, Bolshoy Prospekt Vasilyevsky Island, Saint-Petersburg, 199106, Russia

RESUME. Brain damage is a significant medical and social problem. At the same time, the main share in its overall structure is occupied by the so-called "light" traumatic brain injury — concussion and bruising of the brain of mild severity.

OBJECTIVE: to study the features of the neuropsychological status and the state of T-cell immunity in the acute period of mild concussion and brain injury.

MATERIALS AND METHODS: 55 patients with mild traumatic brain injury aged 18 to 55 years. A neuropsychological examination was conducted. The content of T-lymphocyte subpopulations was determined in venous blood, the level of cytokines and chemokines was determined in cerebrospinal fluid.

RESULTS: it was found that the basis of cognitive disorders are neurodynamic and regulatory disorders. The most significant indicators of violations in immune status are changes in the absolute values of "naive" Th, Th CM, Th EM cells, absolute and relative TEMRA content in blood serum, as well as pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-15, IL-1 RA, G-CSF, sCD 40L, and CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 chemokines in liquor.

CONCLUSION: In the acute period of mild traumatic brain injury, the development of cognitive disorders associated with the defeat of the first and third functional blocks dominates. The "pro-inflammatory" profile of cytokines and chemokines prevails in peripheral blood, which indicates the essential role of immune inflammation in the pathogenesis of injury.

KEYWORDS: traumatic brain injury, T-lymphocytes, brain concussion, cognitive impairment, cytokines, interleukins, lymphocyte subpopulations.

For citation: *Norka A. O., Vorobev S. V., Kuznetsova R. N., Kudryavtsev I. V., Serebriakova M. K., Monashenko D. N., Shubina K. M., Totolian Areg A. Concussion and mild brain injury: neuropsychological and immunopathogenetic aspects. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):38–45. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_38*

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) продолжает оставаться значимой медицинской и социальной проблемой. Ее встречаемость достигает 100–749 человек на 100 тысяч населения [1; 2; 3]. В мире ежегодно фиксируется более 50 млн эпизодов травмы головного мозга [4]. При этом на долю легкой травмы приходится до 70–90 % [5]. К последней, согласно классификации, традиционно относятся сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести. Несмотря на кажущуюся их «легкость» необходимо отметить, что недооценка полученных повреждений приводит к затяжному течению травматической болезни, а также значительно повышает риск развития посттравматической энцефалопатии. Как известно к сотрясению головного мозга относиться такая травма, при которой повреждение мозга наблюдается на ультраструктурном, субклеточном уровне, что приводит к развитию ряда метаболических нарушений, нейромедиаторному, ионному дисбалансу. В тоже время для ушиба головного мозга легкой степени тяжести характерно незначительное структурное поражение мозгового вещества, которое может сопровождаться геморрагиями, переломами костей черепа [6]. Необходимо отметить, что в рамках патофизиологических и патохимических реакций, формирующихся в мозге в ответ на повреждение, значительное место занимает активация иммунной системы [7]. Именно характеристиками иммуноопосредованных реакций в значительной степени определяется дальнейшее развитие событий и прогноз течения заболевания. Это диктует необходимость изучения их особенностей при легких ЧМТ в корреляции с клиническими особенностями травматической болезни.

Целью нашего исследования явилось исследование особенностей нейропсихологического статуса и состояния Т-клеточного иммунитета в остром периоде сотрясения и ушиба головного мозга легкой степени тяжести.

Материалы и методы. Были обследованы 55 пациентов с легкой ЧМТ в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся на лечении в городской больнице № 26 города Санкт-Петербурга. Первую группу составили 25 больных (13 женщин и 12 мужчин) с сотрясением головного мозга. Во вторую группу вошли 30 пациентов (12 женщин и 18 мужчин) с ушибом головного мозга легкой степени тяжести. Третья группа (контрольная) была сформирована из 48 практически здоровых лиц (26 женщин, 22 мужчины) в возрасте от 18 до 55 лет, не имеющих актуальной неврологической и соматической патологии или состояний, сопровождающихся нарушением иммунного статуса. Обследование про-

водилось в день поступления. В основные группы брались больные, имевшие по шкале комы Глазго не менее 13 баллов. Комплексное обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, факторов риска легкой ЧМТ (согласно Европейской федерации неврологических обществ) [8], изучение неврологического статуса по стандартной методике, а также проведения нейропсихологического исследования. При этом были применены следующие методики: тест на ориентацию и амнезию (Galveston orientation and amnesia test) [9]; тест уровней когнитивных функций медицинского центра Ранхо Лос Амигос [10]; краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE); батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB); тест «10 слов»; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment — MoCA); тест рисования часов.

Объектом лабораторного исследования служила венозная кровь и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ). Подготовку образцов крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными Хайдуковым СВ. и соавторами [11]. Для выявления Т-хелперов — фенотип CD3+CD4+ — периферической крови использовали антитела против CD3 (клон UCHT1) и CD4 (клон 13B8.2). В рамках данной работы основное внимание было уделено Т-хелперам центральной (CM, CD45RA–CD62L+) и эффекторной (EM, CD45RA–CD62L–) памяти. В работе использовали антитела против CD3, CD4, CD45RA и CD62L, конъюгированные с APC-Alexa Fluor 750, Pacific Blue, FITC и PE, соответственно (Beckman Coulter, США), а антитела против CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 были конъюгированы с Brilliant Violet 510™, PE/Cy7, APC и PerCP/Cy5.5 (Biolegend, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Обработку цитофлуориметрических данных осуществляли при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.5 (Beckman Coulter, США). Оценку коэкпрессии хемокиновых рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 проводили тактикой «гейтирования», основанной на построении иерархических дендрограмм для CD45RA-негативных Th памяти, CM и EM клеток памяти, описанной ранее [12].

Оценка уровня цитокинов проводилась методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex). Определялся уровень 46 цитокинов: интерлейкины и некоторые провоспалительные цитокины (IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A/CTLA8, IFNα2, IFNγ, TNFα, TNFβ/Lymphotoxin-α(LTA)); противовоспалительные цитокины (IL-1Ra, IL-10); другие растворимые факторы (sCD40L); хемокины (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1α, CCL4/MIP-1β, CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL17/TARC, CCL20/MIP-3α, CCL22/MDC, CXCL1/GRO, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA-1, CX3CL1/Fractalkine). Использовались коммерческие тест-системы “Milliplex MAP” (Millipore) (США) с применением магнитных микросфер “Milliplex Mag” (США), согласно инструкциям фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе “Luminex MAGPIX” (Luminex) (США).

Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США).

Результаты и обсуждение. При оценке нейропсихологического статуса установлено, что в профиле когнитивных расстройств превалируют изменения, характерные для поражения первого функционального блока (нейродинамические нарушения). Они проявляются нарушением внимания, его повышенной истощаемостью, неустойчивостью, брадифренией (замедлением психической деятельности), а также увеличением времени, затрачиваемого на выполнения заданий по инструкции. Второй составляющей расстройств высших корковых функций являются регуляторные нарушения. Для них характерны снижение инициативы и мотивации к активной деятельности, торпидность психических процессов, снижение критики к своему состоянию, персеверации, трудности при необходимости перехода от решения одной задачи к другой. Третьей составляющей являются мнестические расстройства, носящие вторичный характер. При этом, характерно нарушение памяти на текущие события, проявляющееся с одной стороны забывчивостью при непосредственном воспроизведении заучиваемого материала, а с другой стороны трудностями с его отсроченным вспоминанием на фоне выполнения интерферирующего задания. На этом фоне подсказки обычно оказываются эффективны. Также у некоторых больных, в особенности перенесших ушиб головного мозга легкой степени тяжести, отмечены проявления ретроградной и конградной амнезии. Средний балл по тесту FAB составил в первой группе 14,7±1,3 балла, во второй группе 13,8±2,2 балла ($p>0,05$). Средний показатель по шкале MMSE у пациентов, перенесших сотрясение головного мозга, достигал 28,4±1,7 балла, а у пациентов с ушибом головного мозга легкой степени тяжести — 25,5±1,8 балла ($p<0,05$). Значения по шкале MoCA составили 27,7±2,1 и 24,4±2,7 балла в первой и второй группах соответственно ($p<0,05$). При выполнении теста рисования часов средний балл составил 9,1±0,9 при сотрясении и 7,7±1,3 при ушибе головного мозга легкой степени тяжести ($p<0,05$). Тест десяти слов продемонстрировал следующие результаты: непосредственное воспроизведение при сотрясении головного мозга 6,8±1,3 слов, при ушибе головного мозга легкой степени тяжести — 6,2±1,1 слова ($p>0,05$), отсроченное 7,1±0,8 и 6,6±0,9 ($p>0,05$) соответственно. Результаты теста на ориентацию и амнезию Гальвестона в первой группе соответство-

вали 95,0±4,3 баллам, во второй группе — 90,0±7,4 баллам (p>0,05). Средний уровень теста когнитивных функций медицинского центра Ранхо Лос Амигос для первой группы составил 7,5±0,6 балла, а для второй группы — 6,9±0,7 балла (p>0,05). Данные представлены в таблице 1.

При изучении иммунологического статуса проведено сравнение относительного и абсолютного содержания Th-клеток у пациентов с сотрясением (группа 1), ушибом головного мозга легкой степени тяжести (группа 2), а также практически здоровых лиц (группа 3) (таблица 2).

Таблица 1. Результаты нейропсихологического обследования больных, перенесших сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести (M±S).

Table 1. The results of neuropsychological examination of patients who have suffered concussion and brain injury of mild severity (M±S).

Использованные методики		Результаты	
		СГМ	УГМЛСТ
MMSE, баллы		28,4±1,7*	25,5±1,8
FAB, баллы		14,7±1,3	13,8±2,2
Тест «10 слов», количество слов	Непосредственное воспроизведение	6,8±1,3	6,2±1,1
	Отсроченное воспроизведение	7,1±0,8	6,6±0,9
MoCA, баллы		27,7±2,1*	24,4±2,7
Тест рисования часов, баллы		9,1±0,9*	7,7±1,3
Тест на ориентацию и амнезию Гальвестона, баллы		95,0±4,3	90,0±7,4
Тест когнитивных функций медицинского центра Ранхо Лос Амигос, уровень		7,5±0,6	6,9±0,7

СГМ — сотрясение головного мозга, УГМЛСТ — ушиб головного мозга легкой степени тяжести.
** — различия достоверны (p<0,05).*

Таблица 2. Относительное и абсолютное содержание основных субпопуляций Т-хелперов, находящихся на различных стадиях дифференцировки

Table 2. Relative and absolute content of the main subpopulations of T-helpers at various stages of differentiation

Популяция Т-хелперов	Фенотип		1	2	3	P=
			Med (Q25; Q75)	Med (Q25; Q75)	Med (Q25; Q75)	
Наивные	CD45RA+ CD62L+	%	13,1 (10,2–16,5)	11,4 (6,9–15)	13,8 (10,7–19,8)	p_{1-2} = 0,485 p_{1-3} = 0,326 p_{2-3} = 0,106
		кл/мкл	233,6 (160,6–340,4)	142,1 (50,7–290,5)	248,9 (175,7–369,7)	p_{1-2} = 0,083 p_{1-3} = 0,771 **p_{2-3} = 0,024**
CM	CD45RA– CD62L+	%	20,9 (18,2–25)	18,36 (0,26–26,47)	17,58 (15,8–21)	p_{1-2} = 0,271 p_{1-3} = 0,056 p_{2-3} = 0,739
		кл/мкл	390,7 (281,7–545)	351,5 (162,1–468,3)	308,7 (264,9–373,4)	p_{1-2} = 0,357 **p_{1-3} = 0,038** p_{2-3} = 0,941
EM	CD45RA– CD62L–	%	10,29 (6,7–13,3)	14 (8,8–13,8)	12 (8,7–15,5)	p_{1-2} = 0,020 p_{1-3} = 0,099 p_{2-3} = 0,4
		кл/мкл	174 (111,8–263,5)	158,8 (88,7–201,4)	206 (171,6–250,5)	p_{1-2} = 0,259 p_{1-3} = 0,392 **p_{2-3} = 0,012**
TEMRA	CD45RA+ CD62L–	%	0,25 (0,12–0,98)	1,72 (0,18–7,2)	0,21 (0,11–0,49)	**p_{1-2} = 0,0387** p_{1-3} = 0,6 **p_{2-3} = 0,0037**
		кл/мкл	3,91 (2,16–14,14)	5,11 (1,74–11,1)	4,2 (2–9,1)	p_{1-2} = 0,860 p_{1-3} = 0,784 **p_{2-3} = 0,029**

Различия достоверны: p_{1-2} — между группами пациентов с сотрясением головного мозга и ушибом легкой степени тяжести; p_{1-3} — между группами пациентов с сотрясением головного мозга и контрольной группой пациентов; p_{2-3} — между группами пациентов с ушибом легкой степени тяжести и контрольной группой пациентов.

В рамках пула «наивных» Th установлено понижение уровня их абсолютных значений (p=0,024) у пациентов с ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести. При анализе Th CM, определен повышенный уровень у пациентов с сотрясением головного мозга абсолютных значений (p=0,038). В рамках субпопуляции Th EM-клеток в группе с ушибом легкой степени тяжести обнаружено пониженное содержание данных клеток (p=0,012). В пуле TEMRA установлен повышенный уровень как относительного, так и абсолютного содержания у пациентов с ушибом головного мозга легкой степени тяжести (p=0,0037 и p=0,029, соответственно).

В ЦСЖ обследованных пациентов с ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести была достоверно повышена концентрация: IL-6, IL-15, IL-1 RA, G-CSF, sCD40L. Данные пептиды являются провоспалительными цитокинами и играют роль в развитии и поддержании воспаления в нервной ткани, тем самым влияя на исход заболевания, что согласуется с результатами других авторов [13, 14]. Помимо этого, достоверно повышенная концентрация IL-1 RA является проявлением компенсаторным механизмов, направленных на ограничение процессов повреждения нервной ткани.

В ЦСЖ обследованных пациентов с ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести была достоверно повышена концентрация: CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10. Хемокин MCP-1/CCL2 экспрессируется преимущественно моноцитами с фенотипом CD14++CD16+ [15]. После травмы головы MCP-1 MCP-1/CCL2 может продуцироваться также эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера. Основная функция MCP-1 заключается в активации миграции моноцитов в ответ на травму и как результат ухудшение исходов заболевания. CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 относятся к IFN-γ-зависимым хемокинам. Известно, что именно эти хемокины взаимодействуют с CXCR3 рецепторами на поверхности клеток микроглии и обеспечивают хоуминг CD4+T-лимфоцитов и моноцитов в очаг повреждения и дальнейшее поддержание процессов вторичного нейровоспаления в ткани головного мозга. [16].

Результаты исследования цитокинов и хемокинов в ЦСЖ представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Уровень цитокинов в цереброспинальной жидкости (пг/мл) у больных сотрясением и ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести

Table 3. The level of cytokines in cerebrospinal fluid (pg/ml) in patients with mild concussion and brain injury

Цитокины	Концентрация в спинномозговой жидкости, пг/мл		Значимость различий (p)
	Группа 1 Med (Q25; Q75)	Группа 2 Med (Q25; Q75)	
	Интерлейкины		
IL-1α	9,3 (3,9–16,5)	15,7 (5,2–18,2)	p_{1-2} = 0,504
IL-6	2,5 (1,1–3,7)	19,59 (8,4–46,5)	**p_{1-2} = 0,011**
IL-7	5,9 (3,4–7,2)	2,8 (1,63–4,0)	p_{1-2} = 0,361
IL-9	8,1 (7,0–9,5)	7,0 (5,0–8,9)	p_{1-2} = 0,176
IL-15	1,1 (0,8–1,4)	4,5 (0,2–9,7)	**p_{1-2} = 0,035**
IL-18	1,9 (0,6–6,6)	63,4 (19,6–65,2)	p_{1-2} = 0,924
IL-27	247,7 (147,7–360,8)	446,7 (124,5–517,8)	p_{1-2} = 0,058
TNFα	0,8 (0,4–6,6)	17,1 (6,0–21,8)	p_{1-2} = 0,362
Противовоспалительные цитокины			
IL-1 RA	3,4 (0,3–4,1)	28,4 (19,6–37,6)	**p_{1-2} = 0,0357**
IL-10	8,9 (3,2–19,2)	14,7 (5,2–14,7)	p_{1-2} = 0,945

Группа 1 — больные с сотрясением головного мозга; Группа 2 — больные с ушибом легкой степени тяжести; Различия достоверны: p_{1-2} — между группами пациентов с сотрясением головного мозга и ушибом легкой степени тяжести.

Таблица 4. Уровень хемокинов в цереброспинальной жидкости (пг/мл) у больных сотрясением и ушибом головного мозга лёгкой степени тяжести
Table 4. The level of chemokines in cerebrospinal fluid (pg/ml) in patients with mild concussion and brain injury

Хемокины	Концентрация в спинномозговой жидкости, пг/мл		Значимость различий (p)
	Группа 1 Med (Q25; Q75)	Группа 2 Med (Q25; Q75)	
	CC-хемокины		
CCL2/MCP-1	1306,0 (1027,0–1594,0)	1714,0 (1349,0–6325,0)	**p_{1-2} = 0,0316**
CCL3/MIP-1α	33,27 (29,4–38,5)	35,0 (28,1–43,0)	p_{1-2} = 0,730
CCL4/MIP-1β	4,6 (3,8–6,3)	5,8 (3,8–12,8)	p_{1-2} = 0,3
CCL22/MDC	9,3 (7–12,4)	11,7 (8,82–12)	p_{1-2} = 0,362
	CXC-хемокины		
CXCL1/GRO	5,43 (11,9–2,11)	20,3 (10,7–31,1)	p_{1-2} = 0,3842
CXCL8/IL-8	44,2 (18,7–64,8)	154,0 (18,2–227,5)	p_{1-2} = 0,0721
CXCL9/MIG	18,4 (8,2–53,3)	96,8 (25,3–514,5)	**p_{1-2} = 0,0371**
CXCL10/IP-10	393,1 (272,3–592,0)	679 (248,0–1125,0)	**p_{1-2} = 0,037**
CXCL1/GRO	5,43 (11,9–2,11)	20,3 (10,7–31,1)	p_{1-2} = 0,217

Группа 1 — больные с сотрясением головного мозга; Группа 2 — больные с ушибом легкой степени тяжести; Различия достоверны: p_{1-2} — между группами пациентов с сотрясением головного мозга и ушибом легкой степени тяжести.

Заключение.

Таким образом, в остром периоде легкой ЧМТ превалирующим является развитие когнитивных расстройств, связанных с поражением первого и третьего функциональных блоков, что отражается в появлении нейродинамических и регуляторных нарушений. Также значимым является развитие ухудшений памяти. При этом, выявленные клинико-нейропсихологические особенности этих нарушений свидетельствуют о вторичном характере мнестических расстройств, формирующихся за счет поражения блока воспроизведения информации, ухудшения внимания. В тоже время первичные механизмы, связанные с сохранением следа памяти, остаются интактны.

При изучении иммунного статуса в течение первых суток после ЧМТ по данным литературы наблюдается значительное снижение циркулирующих Т-клеток, как CD4+ Т-хелперов, так и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [17]. Однако, in vivo на моделях ЧМТ у крыс обнаружено увеличение уровня CD4+ Т-клеток на ранних сроках после начала эксперимента, тогда как на более поздних точках наблюдения уровень этих клеток в крови снижался, а динамика CD8+ Т-лимфоцитов была обратной таковой для Т-хелперов [18]. Также при использовании мышиной модели ЧМТ отмечены хроническая Т-лимфопения, инверсия соотношения CD4/CD8, инволюция тимуса и нарушения в содержании Т-клеток памяти, связанные со снижением доли «наивных» клеток и увеличением содержания эффекторов [19]. Нами у пациентов с ушибом легкой степени тяжести были получены сходные результаты, для которых характерным являлось снижение концентрации «наивных» Т-хелперов в периферической крови на фоне увеличения эффекторов популяции TEMRA как в относительных, так и абсолютных единицах. Снижение в циркулирующей крови уровня «наивных» Т-хелперов может косвенно указывать на нарушения в функционировании тимуса у данной группы больных на ранних сроках после получения травмы. Более того, дисфункция тимуса и «провоспалительный» профиль цитокинов и хемокинов в периферической крови данной когорты пациентов позволяет ставить вопрос об использовании иммунотропной терапии при ЧМТ, на что указывают как результаты наших клинических наблюдений, так и экспериментальные модели in vivo, описанные в литературе [20, 21].

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.*

Норка Анна Олеговна / Norka Anna Olegovna
https://orcid.org/0000-0001-6483-7043
e-mail: norka-anna@mail.ru.

Воробьев Сергей Владимирович / Vorobev Sergej Vladimirovich
https://orcid.org/0000–0002–4830–907X,
e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

Кудрявцев Игорь Владимирович / Kudryavtsev Igor' Vladimirovich
https://orcid.org/0000-0001-7204-7850;
e-mail: igorek1981@yandex.ru

Кузнецова Раиса Николаевна / Kuznetsova Raisa Nikolaevna
https://orcid.org/0000-0003-4932-6733;
e-mail: kuznetzova.rais@yandex.ru

Серебрякова Мария Константиновна / Serebriakova Mariya Konstantinovna
https://orcid.org/0000-0003-2596-4220;
e-mail: m-serebryakova@yandex.ru

Монашенко Дмитрий Николаевич / Monashenko Dmitry Nikolaevich
https://orcid.org/0000-0002-8571-1447;
e-mail: d.monashenko@yandex.ru

Шубина Кристина Максимовна / Shubina Kristina Maksimovna
https://orcid.org/0000-0002-7336-3860;
e-mail: krisschubina@yandex.ru

Тотолян Арег Артемович / Totolian Areg Artyomovich
https://orcid.org/0000-0003-4571-8799;
e-mail: totolian@pasteurorg.ru.

Литература/References

1. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M, Dowell A, Brown P, Parag V, Kydd R, Jones K, Jones A, Ameratunga S, BIONIC Study Group. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. Lancet Neurol. 2013;12:53–64. https://doi.org/10.1016/S 1474–4422 (12) 70262-4.
2. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, Kwon CS, Jette N, Frolkis AD, Atta C, Mah S, Dhaliwal H, Reid A, Pringsheim T, Dykeman J, Gallagher C. The international incidence of traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. Can. J. Neurol. Sci. 2016;43:774–785. https://doi.org/10.1017/cjn.2016.290.
3. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. Acta Neurochir. (Wien). 2015;157:1683–1696. https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7.
4. Jiang JY, Gao GY, Feng JF, Mao Q, Chen LG, Yang XF, et al. Traumatic brain injury in China. Lancet Neurol. 2019;18(3):286–295. https://doi.org/10.1016/S 1474–4422 (18) 30469-1.
5. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. The Lancet Neurology. 2017;16(12):987–1048. https://doi.org/10.1016/S 1474–4422(17)30371-X.
6. Потапов А.А., Лихтерман Л. Б., Кравчук А. Д., Охлопков В. А., Александрова Е. В., Филатова М. М., Маряхин А. Д., Латышев Я. А. Легкая черепно-мозговая травма: клинические рекомендации. М.: Ассоциация нейрохирургов России, 2016. 23 с. [Potapov AA, Lihterman LB, Kravchuk AD, Ohlopkov VA, Aleksandrova EV, Filatova MM, Maryahin AD, Latyshev YAA. Mild traumatic brain injury: clinical recommendations. Moscow: Association of Neurosurgeons of Russia, 2016. 23 p. (In Russ.)].
7. Норка А.О., Емелин А. Ю., Кузнецова Р. Н., Кудрявцев И. В., Серебрякова М. К., Коваленко С. Н. Комплексная оценка клинико-иммунологических нарушений у пациентов в остром периоде сотрясения головного мозга. Российский неврологический журнал. 2020;5:21–28. [Norka AO, Vorobev SV, Emelin AYu., Kuznetsova RN, Kudryavtsev IV, Serebriakova MK, Kovalenko SN. Comprehensive assessment of clinical and immune disorders in patients with acute concussion. Russian Neurological Journal. 2020;5:21–28. (In Russ.)] https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-5-21-28.
8. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, Ehler E, Gerstenbrand F, Muresanu DF, Potapov A, Stepan CA, Traubner P, Vecsei L, von Wild K, European Federation of Neurological Societies. Mild traumatic brain injury. Eur J Neurol. 2012;19(2):191–8. https://doi.org/10.1111/j.1468–1331.2011.03581.x.
9. Levin HS, O'Donnell VM, Grossman RG. The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. J Nerv Ment Dis. 1979;167(11):675–84. https://doi.org/10.1097/00005053-197911000-00004.
10. Hagen C, Malkmus D, Durham P. Rancho Los Amigos Levels of Cognitive Functioning Scale (LCFS): In book: A Compendium of Tests, Scales and Questionnaires: 42–44. https://doi.org/10.4324/9781003076391–10.
11. Хайдуков С.В., Байдун Л. А., Зурочка А. В., Тотолян А. А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». Российский иммунологический журнал. 2014;8(17)(4):974–992. [Khaydukov SV, Baydun LV, Zurochka AV, Totolyan AA. The standardized technique: «study subpopulations of peripheral blood lymphocytes by using flow cytometry». Russian Journal of Immunology. 2014;8(17)(4):974–992. (In Russ.)].
12. Кудрявцев ИВ, Борисов АГ, Кробинец ИИ, Савченко АА, Серебрякова МК, Тотолян АА. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции. Медицинская иммунология. 2016;18(3):239–250. [Kudryavtsev IV, Borisov AG, Krobinets II, Savchenko AA, Serebriakova MK, Totolian AA. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. Medical Immunology (Russia). 2016;18(3):239–250. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-239-250.
13. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. World Neurosurg. 2019;131:126–132. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039.
14. Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, Ramos L, Argueso M, Cáceres JJ, Solé-Violán J, Jiménez A, Borreguero-León JM, García-Marín V. Nonsurviving Patients with Severe Traumatic Brain Injury Have Maintained High Serum sCD 40L Levels. World Neurosurg. 2019;126: e1537-e1541. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.179.

15. França CN, Izar MCO, Hortêncio MNS, do Amaral JB, Ferreira CES, Tuleta ID, Fonseca FAH. Monocyte subtypes and the CCR 2 chemokine receptor in cardiovascular disease. Clinical Science. (Lond.). 2017;131(12):1215–1224. https://doi.org/10.1042/CS 20170009.
16. Groom JR, Luster AD. CXCR 3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. Immunol Cell Biol. 2011;89(2):207–15. https://doi.org/10.1038/icb.2010.158.
17. Schwulst SJ, Trahanas DM, Saber R, Perlman H. Traumatic brain injury-induced alterations in peripheral immunity. J Trauma Acute Care Surg. 2013;75(5):780–8. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318299616a.
18. Bai R, Gao H, Han Z, Huang S, Ge X, Chen F, Lei P. Flow Cytometric Characterization of T Cell Subsets and Microglia After Repetitive Mild Traumatic Brain Injury in Rats. Neurochem Res. 2017;42(10):2892–2901. https://doi.org/10.1007/s11064-017-2310-0.
19. Ritzel RM, Doran SJ, Barrett JP, Henry RJ, Ma EL, Faden AI, Loane DJ. Chronic Alterations in Systemic Immune Function after Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma. 2018;35(13):1419–1436. https://doi.org/ 10.1089/neu.2017.5399.
20. Bao W, Lin Y, Chen Z. The Peripheral Immune System and Traumatic Brain Injury: Insight into the role of T-helper cells. Int J Med Sci. 2021;18(16):3644–3651. https://doi.org/10.7150/ijms.46834.
21. Bouras M, Asehnoune K, Roquilly A. Immune modulation after traumatic brain injury. Front Med (Lausanne). 2022;9:995044. https://doi.org/ 10.3389/fmed.2022.995044.

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_46

КЛИНИКО-ЦИФРОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ШЕЙНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА

Е. А. Олейник[1], А. А. Олейник[1], А. Д. Олейник[2], Н. Е. Иванова[1], А. Ю. Орлов[1]

[1]«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ.
191014 г. Санкт-Петербург, улица Маяковского, 12
[2]Медицинский институт НИУ«БелГУ»,308015, г. Белгород, ул.Победы, д. 85

РЕЗЮМЕ. Многофакторный анализ информации о 457 больных шейным остеохондрозом дал возможность сформировать базу данных различных диагностических факторов для выявления показаний к хирургическому лечению и выразить их в цифровом количественном выражении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Улучшить результаты комплексного лечения неврологических осложнений шейного остеохондроза путем изучения вопросов клинических проявлений болезни на различных этапах лечения и своевременного выявления показаний к проведению хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Работа основана на анализе результатов комплексного клинического обследования, лечения и динамического наблюдения 457 пациентов, которым было предпринято хирургическое лечение по поводу шейного остеохондроза. Возраст больных от 22 до 64 лет. Мужчин было 186 (40,7 %), женщин — 271 (59,3 %). Длительность анамнеза до хирургического лечения составила от 2 до 11 лет, но в преобладающем большинстве (296 наблюдений 64,8 %) сроки заболевания были от 3 до 5 лет. Всем 457 больным были выполнены высокотехнологические оперативные вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На основе выявленных диагностических факторов разработан способ «Клинико-цифрового определения показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза» в зависимости от выраженности данных факторов. Способ проводится индивидуально путем выявления положительной, нулевой или отрицательной значимости цифрового суммарного количественного значения выражения клинического проявления шейного остеохондроза, включающего оценку клинико — нейровизуализационных проявлений болезни (МРТ — картина выраженности максимальной величины протрузии межпозвонкового диска или остеофита в очаге остеохондроза, интенсивность болевого синдрома, нарушения двигательных функций, длительность течения последнего обострения), функционально значимых нарушений жизнедеятельности (способность больного к самообслуживанию) и нарушения физиологических состояний больного (нарушения сна, отдыха).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Критерий положительного суммарного количественного цифрового значения всех диагностических факторов является показанием к хирургическому лечению шейного остеохондроза, критерий нулевого суммарного количественного цифрового значения всех диагностических факторов является относительным показанием к хирургическому лечению и требует динамического наблюдения, критерий отрицательного суммарного цифрового значения всех диагностических факторов является показанием к консервативному лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шейный остеохондроз, хирургическое лечение шейного остеохондроза, выявление показаний к различным способам лечения шейного остеохондроза.

Для цитирования: *Олейник Е. А., Олейник А. А., Олейник А. Д., Иванова Н. Е., Орлов А. Ю. Клинико-цифровые параметры опредления показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):46–50. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_46*

CLINICAL AND DIGITAL PARAMETERS DETERMINE THE SURGICAL APPOINTMENT OF CERVICAL OSTEOCHONDROSIS

E. A. Oleynik, A. A. Oleynik, A. D. Oleynik, N. E. Ivanova, A. Yu. Orlov

"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.
191014 St. Petersburg, Mayakovsky Street, 12. ek_oleynik@mail.ru +79119319677
Medical Institute of the National Research University "BelSU", 308015, Belgorod, Pobedy str., 85

RESUME. Multivariate analysis of information on 457 patients with cervical osteochondrosis made it possible to form a database of various diagnostic factors to identify indications for surgical treatment and quantify them.

PURPOSE OF THE STUDY: To improve the results of complex treatment of neurological complications of cervical osteochondrosis by studying the clinical manifestations of the disease at various stages of treatment and timely identification of indications for surgical treatment.

MATERIALS AND METHODS: The work is based on the analysis of the results of a comprehensive clinical examination, treatment and follow-up of 457 patients who underwent surgical treatment for cervical osteochondrosis. The age of patients is from 22 to 64 years. There were 186 men (40.7 %), women — 271 (59.3 %). The duration of the anamnesis before surgical treatment ranged from 2 to 11 years, but in the vast majority (296 observations 64.8 %) the duration of the disease was from 3 to 5 years. All 457 patients underwent high-tech surgical interventions.

RESULTS. Based on the identified diagnostic factors, a method was developed for "Clinical and digital determination of indications for surgical treatment of cervical osteochondrosis" depending on the severity of these factors. The method is carried out individually by identifying the positive, zero or negative significance of the digital total quantitative value of the expression of the clinical manifestation of cervical osteochondrosis, including the assessment of clinical and neuroimaging manifestations of the disease (MRI — a picture of the severity of the maximum amount of protrusion of the intervertebral disc or osteophyte in the focus of osteochondrosis, the intensity of the pain syndrome, impaired motor functions, the duration of the last exacerbation), functionally significant impairments in vital activity (the patient's ability to self-service) and violations of the patient's physiological conditions (sleep disorders, rest).

CONCLUSION. The criterion of a positive total quantitative numerical value of all diagnostic factors is an indication for surgical treatment of cervical osteochondrosis, the criterion of a zero total quantitative numerical value of all diagnostic factors is a relative indication for surgical treatment and requires dynamic monitoring, the criterion of a negative total numerical value of all diagnostic factors is an indication for conservative treatment.

KEYWORDS. Cervical osteochondrosis, surgical treatment of cervical osteochondrosis, identification of indications for various methods of treatment of cervical osteochondrosis.

For citation: *Oleynik E.A., Oleynik A.A., Oleynik A.D., Ivanova N.E., Orlov A. Yu. Clinical and digital parameters for determining indications for surgical treatment of cervical osteochondrosis. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(1):46–51. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_46*

Введение. Плановое хирургическое лечение клинических проявлений шейного остеохондроза не является заключительным этапом в лечении больных, представляет собой одно из звеньев большого комплекса реабилитационных мероприятий [1,2]. Важным вопросом при этом остается выбор показаний к хирургическому лечению данной патологии шейного отдела позвоночника [3,4]. Для решения вопросов (особенно в сомнительных случаях), которые могут возникнуть, как у неврологов и нейрохирургов, так у врачей общей практики при принятии решения о необходимости хирургического лечения необходимо владеть не только комплексом диагностических мероприятий выявления клинических проявлений шейного остеохондроза [5,6], но и методиками выявлений показаний к хирургическому лечению данной патологии шейного отдела позвоночника [7,8].

Цель. Улучшить результаты комплексного лечения неврологических осложнений шейного остеохондроза путем изучения вопросов клинических проявлений болезни на различных этапах лечения и своевременного выявления показаний к проведению хирургического лечения

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов комплексного клинического обследования, лечения и динамического наблюдения 457 пациентов, которым было предпринято хирургическое лечение по поводу шейного остеохондроза. Возраст больных от 22 до 64 лет. Мужчин было 186 (40,7 %), женщин — 271 (59,3 %). Длительность анамнеза до хирургического лечения составила от 2 до 11 лет, но в преобладающем большинстве (296 наблюдений 64,8 %) сроки заболевания были от 3 до 5 лет. Всем 457 больным были выполнены высокотехнологические оперативные вмешательства. В большинстве наблюдений уровень локализации оперативного вмешательства соответствовал уровню C_V–C_{VI}–192 наблюдение (42,0 %), несколько реже — C_{VI}–C_{VII}–179 наблюдения (39,2 %), C_{IV}–C_V — 45 наблюдений (9,8 %), C_{VII}–Th_I–41 наблюдений (9,0 %). Хирургическое вмешательство на двух уровнях было проведено в 31 наблюдениях (6,7 %). Всем больным проводилось комплексное обследование, включавшее общеклиническое, неврологическое и нейровизуализационное исследования. Для оценки болевого синдрома использовался способ «Количественного локационного отражения интенсивности болевого синдрома при шейном остеохондрозе» [9]. Оценка результатов лечения больных шейным остеохондрозом в отдаленном периоде проводилась через 6–24 месяца после хирургического лечения.

Результаты. Используя в практической работе общепринятые диагностические методики и учитывая общее состояние больных страдающих шейным остеохондрозом нами выявлены наиболее значимые для лечащего врача и для самого больного факторы, которые первостепенно необходимо принимать во внимание при определении показаний к хирургическому лечению данной патологии шейного отдела позвоночника. К этим факторам были отнесены клинико — нейровизуализационные проявления болезни (МРТ — картина очага остеохондроза, интенсивность болевого синдрома, нарушения двигательных

функций, длительность течения последнего обострения болезни), индивидуальные изменения в жизнедеятельности пациента и нарушения функционально значимых физиологических состояний больного, которые входят в клиническое проявление шейного остеохондроза и развиваются за счет реакции организма на присутствие болевого синдрома и проявляются нарушением способности больного к самообслуживанию, сна и отдыха, что значительно снижают качество жизни больного.

Способность больного к самообслуживанию отнесена к значимым факторам проявления шейного остеохондроза т.к. изучение нарушений способности больного к самообслуживанию при шейном остеохондрозе выявило, что данное нарушение отмечается у всех больных, но с различной выраженностью. В 86,4 % (395 пациента) способность больных к самообслуживанию выражалась в виде обслуживания себя на фоне болевого синдрома в замедленном темпе (которое больные оценивали, как умеренное нарушение данной способности). Следует отметить, что самообслуживания в виде нуждаемости в каждодневной помощи хотя бы, по одному вопросу (которое больные оценивали, как выраженное нарушение) или в виде отсутствия возможности самостоятельно одеться, встать с постели (которое больные оценивали, как резко выраженное нарушение) отмечены в 11,8 % (54 пациента).

Изучение нарушений сна при шейном остеохондрозе выявило, что данное нарушение отмечается также у всех больных, и также с различной степенью выраженности. В 96,1 % (441 пациент) отмечено нарушение сна в виде бессонницы, связанной с присутствием болевого синдрома — до часа, до 2 часов и до 3 часов, (данные нарушения больные оценивали, как незначительные, легкие или умеренные нарушения сна соответственно). Нарушения сна в пределах от часа до двух часов отмечено в подавляющем числе наблюдений 278 пациентов (60,8 %). В 3,5 % (13 пациентов) нарушение сна определяется больными в виде выраженного или полностью нарушенного сна. Принимая во внимание выявленные данные о нарушении сна и, что нарушение сна не выявлено только в 0,7 % (3 пациента) можно говорить, что нарушение данного физиологического состояния больных также как, и нарушение, жизнедеятельность больного в виде нарушения способности к самообслуживанию значительно оказывает свое влияние на течение и клиническое проявления шейного остеохондроза.

Изучение такого физиологического состояния больных, как отдых при наличии клинических проявлений шейного остеохондроза выявило, что нарушения данного состояния, также нарушается, причем также у всех больных, но с различной степенью выраженности. В 68,3 % наблюдений (312 пациентов) даже пассивный отдых при шейном остеохондрозе резко ограничен, при этом отдых не возможен совсем в 04 % (2 пациента). В 143 наблюдениях (31,3 %) отдых также нарушен, но в меньшей степени.

Принимая во внимание индивидуальное течение, проявление шейного остеохондроза и основываясь на данных комплексного клинического обследования, включая результаты лучевой диагностики, нами предложен способ «Клинико-цифрового определения показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза».

Способ сводится к тому, что определены диагностические факторы способные, влиять на определение показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза, каждый из них выражен в цифровом значении (выраженные нарушения каждого из диагностических факторов в положительном значении, умеренные нарушения в нулевом значении, легкие нарушения в отрицательном значении) после чего показания к хирургическому лечению определяются по суммарному количественному значению цифрового выражения клинического проявления шейного остеохондроза (в виде положительной, нулевой, или отрицательной значимости). При получении суммарного количественного значения со знаком плюс — заболевание протекает с преобладанием выраженных клинико — нейровизуализационных проявлений, выраженных нарушений жизнедеятельности и физиологических состояний больного, что и является индивидуальными показаниями к проведению хирургического лечения шейного остеохондроза у конкретного больного. При получении суммарного количественного значения с нулевым значением — заболевание протекает с преобладанием умеренно выраженных клинико — нейровизуализационных проявлений, умеренных нарушений жизнедеятельности и физиологических состояний больного, что является относительными показаниями к проведению хирургического лечения шейного остеохондроза и требует динамического наблюдения данного больного. При получении суммарного количественного значения со знаком минус — заболевание протекает с преобладанием легких клинико — нейровизуализационных проявлений, легких нарушений жизнедеятельности и физиологических состояний больного, что является показанием к проведению консервативного лечения шейного остеохондроза.

С этой целью выделены и оценены в различном количественном выражении (от минус 40 единиц до плюс 40 единиц) следующие диагностические факторы: МРТ — картина максимальной величины протрузии межпозвонкового диска или вторично измененных структур ПДС, интенсивность болевого синдрома (цервикалгии), нарушения двигательных функций, длительность течения последнего обострения болезни, способность больного к самообслуживанию, нарушения сна, нарушения отдыха.

Для индивидуального выявления показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза путем выявления положительной, нулевой или отрицательной значимости цифрового суммарного количественного значения выраженности клинического проявления шейного остеохондроза, произ-

водятся следующие оценочные и математические действия:

– Оценивается количественная цифровая значимость МРТ-картины максимальной величины протрузии межпозвонкового диска или вторично измененных структур ПДС в очаге остеохондроза.

– Оценивается количественная цифровая значимость интенсивности болевого синдрома (цервикалгии),

– Оценивается количественная цифровая значимость нарушения двигательных функций,

– Оценивается количественная цифровая значимость длительности течения последнего обострения болезни.

– Оценивается количественная цифровая значимость способности больного к самообслуживанию,

– Оценивается количественная цифровая значимость нарушения сна,

– Оценивается количественная цифровая значимость нарушения отдыха,

– Определяется цифровое суммарное количественное значение всех диагностических факторов, т.е. определяется цифровое количественное значение всех проявлений составляющих комплекс клинического проявления шейного остеохондроза (для этого количественная значимость цифрового значения выявленных диагностических факторов складывается в единую количественную значимость. Полученный результат Х является индивидуальным суммарным количественным цифровым диагностическим фактором, т.е. суммарным выражением выраженности всех проявлений клинического проявления шейного остеохондроза на момент исследования).

Выявление показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза, путем выявления положительной, нулевой или отрицательной значимости цифрового суммарного количественного значения выражения клинического проявления шейного остеохондроза производится по формуле:

$$Х = А + Б + В + Г + Д + Ж + З$$

Обозначения в формуле: А — МРТ–проявления количественной значимости максимальной величины протрузии межпозвонкового диска или вторично измененных структур ПДС в очаге остеохондроза. Б — Клинические проявления интенсивности болевого синдрома (цервикалгии), В — Клинические проявления нарушения двигательных функций, Г — Клинические проявления длительности течения последнего обострения болезни (без положительного лечебного эффекта). Д — Клинические проявления способности больного к самообслуживанию, Ж — Клинические проявления нарушения сна, З — Клинические проявления нарушения отдыха, Х — Индивидуальное количественное цифровое выражение суммарного количественного значения всех диагностических факторов, т.е. цифровое количественное значение всех проявлений составляющих комплекс клинического проявления шейного остеохондроза.

Полученное положительное суммарное цифровое значение всех диагностических факторов (выраженности проявлений болезни), является индивидуальным показанием к хирургическому лечению шейного остеохондроза.

Полученное нулевое суммарное цифровое значение всех диагностических факторов (выраженности проявлений болезни), является относительным показанием к хирургическому лечению шейного остеохондроза и требует динамического наблюдения.

Полученное отрицательное суммарное цифровое значение всех диагностических факторов (выраженности проявлений болезни), является показанием к консервативному лечению шейного остеохондроза.

Заключение.

Плановое хирургическое лечение клинических проявлений шейного остеохондроза является одним из этапов в лечении данной патологии позвоночника. Важным вопросом при этом остается своевременное определение показаний к хирургическому лечению. Опыт работы с больными, страдающих шейным остеохондрозом, показал, что арсенал применяемых методик диагностики и лечения в настоящее время не всегда позволяет достичь желаемого результата. Это заставляет постоянно изучать и разрабатывать новые способы диагностики и лечения которые могли бы способствовать своевременному выявлению, а затем и лечению клинических проявлений заболевания на различных этапах течения болезни. Методика клинико-цифрового определения показаний к различным (консервативному или хирургическому) способам лечения шейного остеохондроза, дает возможность осуществлять профилактику дальнейшего развития заболевания и совершенствовать систему реабилитационного лечения. Предлагаемый способ выявления показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза может служить составной частью комплексного предоперационного обследования больных с данной патологией позвоночника. В результате использования разработанного диагностического способа появляется дополнительная возможность своевременного выявления показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза и ориентирования хирурга на индивидуальный адекватный комплекс оперативных мероприятий с наиболее перспективным результатом.

Выводы.

Многофакторный анализ информации о больных шейным остеохондрозом дал возможность сформировать базу данных различных диагностических факторов для выявления показаний к хирургическому лечению данной патологии шейного отдела позвоночника и выразить их в цифровом количественном выражении. На основе выявленных диагностических факторов разработан способ «Клинико-цифрового определения показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза» в зависимости от выраженности данных факторов.

Способ «Клинико-цифрового определения показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза» проводится индивидуально путем выявления положительной, нулевой или отрицательной значимости цифрового суммарного количественного значения выражения клинического проявления шейного остеохондроза, включающего оценку клинико-нейровизуализационных проявлений болезни (МРТ-картина выраженности максимальной величины протрузии межпозвонкового диска или остеофита в очаге остеохондроза, интенсивность болевого синдрома, нарушения двигательных функций, длительность течения последнего обострения), функционально значимых нарушений жизнедеятельности (способность больного к самообслуживанию) и нарушения физиологических состояний больного (нарушения сна, отдыха).

Критерий положительного суммарного количественного цифрового значения всех диагностических факторов (выраженности клинических проявлений болезни) является показанием к хирургическому лечению шейного остеохондроза, критерий нулевого суммарного количественного цифрового значения всех диагностических факторов (выраженности клинических проявлений болезни) является относительным показанием к хирургическому лечению шейного остеохондроза и требует динамического наблюдения, критерий отрицательного суммарного цифрового значения всех диагностических факторов (выраженности клинических проявлений болезни), является показанием к консервативному лечению шейного остеохондроза.

Использование разработанного способа «Клинико-цифрового определения показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза» дает дополнительные возможности для своевременного выявления показаний к хирургическому лечению шейного остеохондроза и ориентированию хирурга на индивидуальный адекватный комплекс оперативных мероприятий с наиболее перспективным результатом.

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*

Работа выполнена в рамках государственного задания. Разработка дифференцированных алгоритмов хирургического лечения нейрогенных опухолей спинного мозга и нервных сплетений.

The work was carried out within the framework of the state assignment
Development of differentiated algorithms for the surgical treatment of neurogenic tumors of the spinal cord and nerve plexuses.

ORCID авторов / ORCID of authors

Олейник Екатерина Анатольевна /
Oleynik Ekaterina Anatolyevna
ORCID 0000-0001-7559-1499

Олейник Анна Анатольевна /
Oleynik Anna Anatolyevna
ORCID 0000-0002-0848-5706

Олейник Анатолий Анатольевна /
Oleynik Anatoly Dmitrievich
ORCID 0000-0001-8178-9792

Иванова Наталия Евгеньевна /
Ivanova Natalia Evgenievna
ORCID 0000-0003-2790-0191

Орлов Андрей Юрьевич /
Orlov Andrey Yuryevich
ORSID 0000-0001-6597-3733

Литература/References

1. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (Вертеброневрология): Руководство для врачей. / Я. Ю. Попелянский.— 7-е издание. М.: МЕДпресс-информ, 2020. 672 с. [Popelyanskij YA.YU. Ortopedicheskaya nevrologiya (Vertebronevrologiya): Rukovodstvo dlya vrachej. / YA. YU. Popelyanskij.— 7-e izdanie. M.: MEDpress-inform, 2020. 672 s. (In Russ.).]
2. Брётц Д., Веллер М. Диагностика и лечение поражений межпозвонковых дисков / Д Брётц., М Веллер. — Москва, Издв-во «МЕДпресс-информ», 2021.-288 с. [Bryotc D., Veller M. Diagnostika i lechenie porazhenij mezhpozvonkovyh diskov / D Bryotc., M Veller. — Moskva, Izdv-vo «MEDpress-inform», 2021. — 0151288 s. (In Russ.).]
3. Михайлов А. Н. Дегенеративно — дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника / А. Н. Михайлов. — Минск; изд-во БЕЛМАПО; 2020,— 373 с. [Mihajlov A. N. Degenerativno — distroficheskie zabolevaniya shejnogo otdela pozvonochnika / A. N. Mihajlov. — Minsk; izd-vo BELMAPO; 2020,— 373 s. (In Russ.).]
4. Холин А. В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях и травмах центральной нервной системы / А. В. Холин, — Издательство МЕДпресс; 2019,— 256 с. [Holin A. V. Magnitno-rezonansnaya tomografiya pri zabolevaniyah i travmah central'noj nervnoj sistemy / A. V. Holin, — Izdatel'stvo MEDpress; 2019,— 256 s. (In Russ.).]
5. Гуща А.О., Опыт минимально инвазивной хирургии и современный взгляд на лечение дегенеративных поражений позвоночника. / А. О. Гуща, А. Р. Юсупова. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2021; 85(1): — С 5–9. [Gushcha A. O., Opyt

minimal'no invazivnoj hirurgii i sovremennyj vzglyad na lechenie degenerativnyh porazhenij pozvonochnika. / A. O. Gushcha, A.R. YUsupova. Voprosy nejrohirurgii im. N. N. Burdenko. 2021; 85(1): — S 5–9. (In Russ.).]

6. Скляренко О. В., Кошкарёва З. В., Сороковиков В. А. Некоторые аспекты консервативного лечения больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника / О.В Скляренко., З.В Кошкарёва., В.А Сороковиков, Acta biomedica scientifica.— 2016. — Т. 1, № 4. — С. 72–77. [Sklyarenko O. V., Koshkaryova Z. V., Sorokovikov V.A. Nekotorye aspekty konservativnogo lecheniya bol'nyh s osteohondrozom shejnogo otdela pozvonochnika / O.V Sklyarenko., Z.V Koshkaryova., V.A Sorokovikov, Acta biomedica scientifica.— 2016. — T. 1, № 4. — S. 72–77. (In Russ.).]
7. Гуща А. О., Герасимова Е. В., Вершинин А. В. Методы интервенционного лечения болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника / А.О Гуща, Е.В. Герасимова, А. В. Вершинин, Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020; 14(1): — С 78–88. [Gushcha A. O., Gerasimova E. V., Vershinin A. V. Metody intervencionnogo lecheniya bolevogo sindroma pri degenerativno-distroficheskih izmeneniyah pozvonochnika / A.O Gushcha, E.V. Gerasimova, A. V. Vershinin, Annaly klinicheskoj i eksperimental'noj nevrologii. 2020; 14(1): — S 78–88. (In Russ.).]
8. Гуща А. О., Коновалов Н. А., Гринь А. А. Хирургия дегенеративных поражений позвоночника. Национальное руководство / А.О Гуща., Н.А Коновалов., А.А Гринь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019, 480 с. [Gushcha A. O., Konovalov N. A., Grin' A. A. Hirurgiya degenerativnyh porazhenij pozvonochnika. Nacional'noe rukovodstvo / A.O Gushcha., N.A Konovalov., A.A Grin'. M.: GEOTAR-Media, 2019, 480 s. (In Russ.).]
9. Олейник, Е. А. Количественное локационное отражение интенсивности болевого синдрома при шейном остеохондрозе / Е. А. Олейник, А. А. Олейник, Ю. В. Беляков и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора АЛ. Поленова, Том XIV,№ 2 (2022). — СПб. — С. 105–107. [Olejnik, E. A. Kolichestvennoe lokacionnoe otrazhenie intensivnosti bolevogo sindroma pri shejnom osteohondroze / E. A. Olejnik, A. A. Olejnik, YU. V. Belyakov i soavt. // Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal imeni professora AL. Polenova, Tom XIV,№ 2 (2022). — SPb. — S. 105–107. (In Russ.).]

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_52

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБЪЕМА АКТИВИРОВАННОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НАПРАВЛЕННОЙ ГЛУБИННОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА

В. А. Песков, А. И. Холявин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук
ул. Академика Павлова, дом 9, Санкт-Петербург, 197376

РЕЗЮМЕ. Использование сегментированных электродов в системах глубинной стимуляции мозга (DBS) в стереотаксисе доказало свою эффективность для борьбы с нежелательными побочными эффектами путем изменения вектора стимуляции. Появление современных алгоритмов расчёта объема активированной ткани (VTA) вокруг активного контакта электрода позволило лучше понять, как стимуляция влияет на активность целевых структур мозга. Мы оценили результаты моделирования VTA при использовании сегментированных электродов для глубинной стимуляции, имплантированных в бледный шар и субталамическое ядро. Активация системы DBS в режиме направленной стимуляции при одинаковых значениях амплитуды позволила задействовать большее количество структур в направлении стимуляции, чем при ненаправленном режиме, при этом снизив вовлечение структур вокруг неактивных контактов. При субоптимальной позиции электрода добиться вовлечения требуемой стереотаксической мишени объемом активации можно только при значительном увеличении амплитуды; работа в режиме направленной стимуляции может улучшить результаты, однако точность имплантации электродов все равно играет ключевую роль в эффективности операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: объем активированной ткани, VTA, DBS, сегментированные электроды, направленная стимуляция.

Для цитирования: *Песков В. А., Холявин А. И. Моделирование объема активированной ткани при использовании направленной глубинной стимуляции мозга. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):52–55. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_52*

MODELING THE VOLUME OF TISSUE ACTIVATED USING DIRECTIONAL DEEP BRAIN STIMULATION

V.A. Peskov, A.I. Kholyavin

N. P. Bekhtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences,
9, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia

SUMMARY. The use of segmented electrodes in deep brain stimulation (DBS) systems in stereotaxis has proven to be effective against undesirable side effects by changing the stimulation vector. Appearance of modern algorithms for calculating the volume of tissue activated (VTA) around the active contact of the electrode allowed better understanding how stimulation affects the activity of target brain structures. We evaluated the results of VTA modeling using segmented electrodes for deep stimulation implanted in the Globus Pallidum and the Subthalamic nucleus. Activation of the DBS system in the directional stimulation mode at the same amplitude values allowed using more structures in the direction of stimulation than in the non-directional mode, while reducing the involvement of structures around inactive contacts. With a suboptimal position of the electrode, it is possible to achieve the involvement of the required stereotactic target by the activation volume only with a significant increase in amplitude; operation in the directed stimulation mode can improve the results, but the accuracy of electrode implantation still plays a key role in the effectiveness of the operation.

KEY WORDS: volume of tissue activated, VTA, DBS, segmented electrodes, directional stimulation.

For citation: *Peskov V.A., Kholyavin A.I. Modeling the volume of tissue activated using directional deep brain stimulation. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(1):52–55. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_52*

Введение. Технология глубинной стимуляции мозга (DBS) у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями применяется уже в течение нескольких десятилетий, и в настоящее время считается одним из наиболее эффективных методов лечения таких больных [1, 2]. На основании клинического анализа при лечении болезни Паркинсона были выявлены области максимальной эффективности стимуляции (так называемые Sweet Spot areas) для каждой из стереотаксической мишеней — внутреннего сегмента бледного шара

(GPi) и субталамического ядра (STN) [3]. Имплантация стандартных электродов с цилиндрическими контактами в эти зоны требует высокой точности их позиционирования, т.к. до 50 % всех неэффективных процедур DBS связаны с неоптимальной позицией электрода [4]. Небольшое отклонение от целевой области значительно снижает эффективность процедуры, а изменения параметров стимуляции не всегда позволяет улучшить результаты [5]. Нередко бывает невозможно предотвратить нежелательное распространение стимуляции на соседние структуры, в частности пирамидный тракт, медиальную петлю.

С развитием систем направленной стимуляции, которые основаны на активации сегментированных контактов, появилась возможность стимулировать структуры в определенном направлении по отношению к оси электрода [6,7]. В течение последних нескольких лет в России также стали активно использоваться такие системы. Их применение имеет ряд сложностей, в первую очередь, связанных с удлинением этапа подбора параметров стимуляции и выбора активного контакта.

Существуют математические модели, показывающие, как отдельные параметры DBS (например, выбор активного контакта, амплитуда напряжения/тока, частота стимуляции и т.д.) будут влиять на ткань мозга или тракты [8]. С помощью интерактивных инструментов моделирования и визуализации объема активированной ткани (VTA) становится более понятно, как DBS влияет на целевую структуру. Применение таких моделей может помочь при работе с сегментированными электродами.

Цель работы: оценить результаты моделирования объема активированной ткани при использовании сегментированных электродов для глубинной стимуляции мозга в различных режимах.

Материалы и методы. Смоделированы объемы активированной ткани вокруг активного контакта электродов у двух пациентов с болезнью Паркинсона, которым была проведена двусторонняя имплантация системы направленной стимуляции Boston Scientific Vercise PC в стандартные стереотаксические мишени — внутренний сегмент бледного шара (GPi) и субталамическое ядро (STN). Все этапы нейровизуализационного анализа были выполнены с использованием набора инструментов Lead-DBS в Matlab R 2020b (The MathWorks Inc.).

В послеоперационном периоде пациентам осуществлялось выполнение компьютерной томографии (КТ) головного мозга срезами толщиной 0,625 мм в режиме спирального сканирования без межсрезового промежутка, с последующим совмещением томограмм с дооперационной МРТ. В качестве основной модальности, с которой совмещались все остальные томограммы, была использована последовательность T1-взвешенных 3D МРТ-изображений. Для отчетливой визуализации стереотаксических мишеней в предоперационном периоде также получали томограммы в режиме T2-взвешенных изображений, T2 3D MPRAGE, FLAIR сагиттальными срезами толщиной 0,7 мм, Proton Density, FGATIR.

Данные нейровизуализации линейно регистрировались к основной модальности (т.е. осуществляли совмещение томограмм), используя набор инструментов SPM 12 (https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/).

Послеоперационную КТ высокого разрешения линейно регистрировали, используя набор инструментов Advanced Normalization Tools (http://stnava.github.io/ANTs/). Все этапы регистрации проходили визуальную проверку с использованием встроенных инструментов, позволяя в ручном режиме оценить наложение маски зарегистрированных данных нейровизуализации на основную модальность.

Следующим этапом проводили нелинейную регистрацию основной модальности к усредненному стереотаксическому атласу головного мозга человека MNI (http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009), используя алгоритмы Ants SyN registration [9].

Процесс определения положения контактов по отношению к структурам головного мозга пациента состоял из автоматического этапа локализации положения электродов и мануальной коррекции [10]. В результате получали изображения электродов и их контактных поверхностей по отношению к целевым структурам-мишеням головного мозга пациента в пространстве стереотаксического атласа (рис. 1).

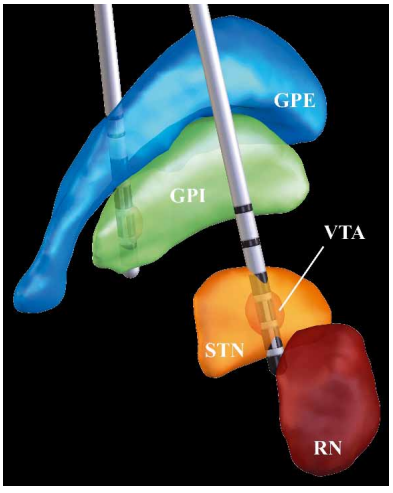


Рис. 1. Положение сегментированных электродов в пространстве MNI.
Pic. 1. Position of segmented electrodes in MNI space.

GPE и GPi — наружный и внутренний сегмент бледного шара соответственно, STN — субталамической ядро, RN — красное ядро, VTA — рассчитанный объем активации ткани. На рисунке объединены частные примеры положения электрода при разных стереотаксических мишенях: STN и GPi.

Проводился расчет VTA при различных параметрах стимуляции с использованием набора инструментов SimBio and FieldTrip [11].

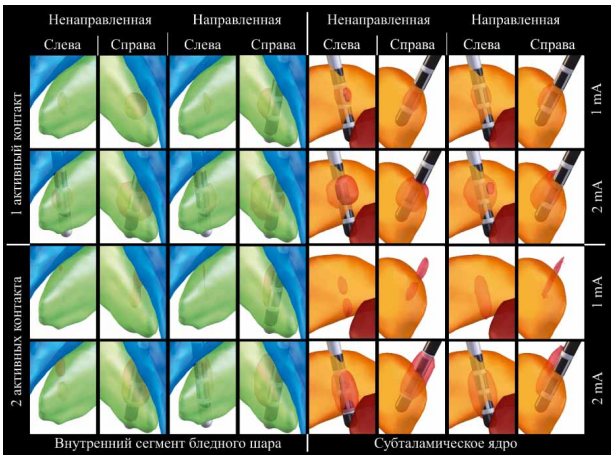


Рис. 2. Зависимость объема активации ткани (VTA) от параметров стимуляции. Pic. 2. Dependence of tissue activation volume (VTA) on stimulation parameters.

Результаты. Проведено сравнение рассчитанных объемов активации ткани при ненаправленной стимуляции на одном уровне; ненаправленной стимуляции с активацией 2-х смежных контактов; направленной стимуляции на одном уровне; направленной стимуляции с активацией 2-х смежных по вертикали контактов при амплитуде 1 мА и 2 мА. Отмечены следующие закономерности:

1) Объем активации ткани зависит не только от параметров стимуляции, но и от положения контакта электрода (серое вещество, белое вещество, цереброспинальная жидкость, расположения контакта внутри структуры-мишени), направления и локализации прилегающих трактов.
2) Учитывая анизотропность объема активации ткани, при одних и тех же параметрах стимуляции объем активации может быть значительно изменчивым, а увеличение амплитуды стимуляции не позволяет получать достаточно большой объем активации, что может означать снижение клинической эффективности при субоптимальной позиции электрода.
3) При включении режима стимуляции на два рядом располагающихся по вертикали контакта, при тех же параметрах стимуляции объем активации значительно снижается.
4) Активация системы DBS в режиме сегментированного электрода позволяет увеличить объем активации ткани в направлении стимуляции.

Приведены два частных примера расчёта VTA при двусторонней имплантации электродов в STN и Gpi (рис. 2). Отмечено, что при субоптимальном положении электрода (GPi слева) объем активации значительно меньше по сравнению с оптимально расположенным электродом в правом полушарии при одних и тех же параметрах стимуляции.

Выводы. Современные программные инструменты позволяют рассчитывать объем активации ткани для сегментированных электродов, в зависимости от их положения в головном мозге. Активация системы DBS в режиме направленной стимуляции дает возможность вовлечь большее количество структур в направлении стимуляции, чем при ненаправленном режиме стимуляции при одинаковых параметрах амплитуды, при этом снизив вовлечение структур вокруг неактивных контактов. При субоптимальной позиции электрода добиться вовлечения требуемой стереотаксической мишени объемом активации можно только при значительном увеличении амплитуды стимуляции. Работа в режиме направленной стимуляции может улучшить результаты, однако данные, полученные по результатам моделирования у пациентов, говорят о том, что точность имплантации электродов в мишени все равно играет ключевую роль в эффективности операций.

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

Холявин Андрей Иванович / Kholyavin Andrey Ivanovich. https://orcid.org/0000-0003-1934-545

Песков Виктор Александрович / Peskov Viktor Alexandrovich https://orcid.org/0000-0002-2918-2771

Литература/References

1. Гамалея А.А., Томский А. А., Бриль Е. В., Шабалов В. А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования. Нервные болезни. 2012;4:55–62. [Gamaleya A. A., Tomskii A. A., Bril' E.V., Shabalov V. A. Elektrostimulyatsiya glubokikh struktur golovnogo mozga pri ekstrapiramidnykh zabolevaniyakh. Printsipy programmirovaniya. Nervnye bolezni. 2012;4: 55–62. (in Russ)]
2. Нездоровина В.Г., Нездоровин О. В., Александров М. В., Андреева Е. С., Олейник Е. А. DBS при экстрапирамидных заболеваниях. Первый опыт работы. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2016;8(S): 226. [Nezdorovina V. G., Nezdorovin O. V., Alexandrov M. V., Andreeva E. S., Oleynik E. A. DBS pri extrapiramidnykh zabolevaniyakh. Pervyj opyt raboty. Rossiyskiy neirokhirurgicheskiy zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2016;8(S): 226 (in Russ)]

3. Dembek T.A., Baldermann J.C., Petry-Schmelzer J.N., Jergas H., Treuer H., Visser-Vandewalle V., Dafsari H.S., Barbe M.T. Sweetspot Mapping in Deep Brain Stimulation: Strengths and Limitations of Current Approaches. Neuromodulation. 2021;25(6):877–887. https://doi.org/10.1111/ner.13356
4. Okun M., Tagliati M., Pourfar M., Fernandez H., Rodriguez L., Alterman L., Foote K. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. Arch Neurol. 2005; 62(8):1250–5. https://doi.org/10.1001/archneur.62.8.noc40425
5. Schüpbach W.M.M., Chabardes S., Matthies C., Pollo C., Steigerwald F., Timmermann L., Visser Vandewalle V., Volkmann J., Schuurman P.R, Directional Leads for Deep Brain Stimulation: Opportunities and Challenges: Directional Leads For DBS. Mov Disord. 2017;32 (10):1371–1375. https://doi.org/10.1002/mds.27096.
6. Pollo C., Kaelin-Lang A., Oertel M.F., Stieglitz L., Taub E., Fuhr P., Lozano A.M., Raabe A., Schüpbach M. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. Brain. 2014;137(7):2015–2026. https://doi.org/10.1093/brain/awu102.
7. Холявин А.И., Песков В.А., Стерликова Н.В., Обляпин А.В., Можаев С.В. Опыт применения направленной глубинной стимуляции мозга при хирургическом лечении пациентов с экстрапирамидной патологией. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2021;13(S 1):187. [Kholyavin A.I., Peskov V.A., Sterlikova N.V., Oblyapin A.V., Mozhaev S.V. Opyt primeneniya napravlennoy glubinnoy stimulyatsii mozga pri khirurgicheskom lechenii patsientov s extrapiramidnoy patologiey. Rossiyskiy neirokhirurgicheskiy zhurnal im. professora A.L. Polenova. 2021;13(S 1):187 (in Russ)]
8. Horn A., Li N., Dembek T.A., Kappel A., Boulay C., Ewert S., Tietze A., Husch A., Perera T., Neumann W.J., Reisert M., Si H., Oostenveld R., Rorden C., Yeh F.C., Fang Q., Herrington T.M., Vorwerk J., Kühn A.A. Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. Neuroimage. 2019; 1;184:293–316. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.068
9. Avants B., Tustison N., Song G., Cook P.A., Klein A., Gee J.C. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. NeuroImage. 2011; 1;54(3):2033–2044. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025
10. Husch A.V., Petersen M., Gemmar P., Goncalves J., Hertel F. PaCER — A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation. Neuroimage Clin. 2017;17:80–89. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.004
11. Vorwerk J., Oostenveld R., Piastra M.C., Magyari L., Wolters C.H. The FieldTrip-SimBio pipeline for EEG forward solutions. Biomed Eng Online. 2018;17(1):37. https://doi.org/10.1186/s12938–018–0463-y

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_56

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

Н. О. Рахимов[1,2], Х. Дж. Рахмонов[1,2], Н. О. Рахимов[2], Р. Н. Бердиев[1], С. Н. Шоев[2], М. Б. Холматов[2]

[1] ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»;
Республика Таджикистан, 734003, г. Душанбе, пр. Рудаки, д. 139
[2] ГУ Национальный медицинский центр Республики Таджикистан «Шифобахш».
Республика Таджикистан, Душанбе, пр. И. Сомони, д. 59

РЕЗЮМЕ. В статье представлены результаты диагностики и хирургического лечения пациентов с нетравматическими внутричерепными гематомами с использованием современных технологий. Основными причинами возникновения внутричерепных гематом являются: гипертоническая болезнь (55,2 %), аневризма церебральных сосудов (15,7 %), артериовенозная сосудистая мольфармации (21,5 %) и другие причины (ангиопатия, васкулопатия, амилоидоз — 7,8 %).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внедрение методов микрохирургии, нейроэндоскопии, нетравматическое внутричерепное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, аневризма, артериовенозная мальформация, гипертензивных гематом, диагностика, хирургическое лечение.

Для цитирования: *Рахимов Н. О., Рахмонов Х. Дж., Рахимов Н. О., Бердиев Р. Н., Шоев С. Н., Холматов М. Б. Современные подходы и опыт хирургического лечения нетравматических внутричерепных кровоизлияний. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):56–62. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_56*

MODERN APPROACHES AND EXPERIENCES OF SURGICAL TREATMENT OF NON-TRAUMATIC INTRACRANIAL HEMATOMAS

N. O. Rakhimov[1,2], Kh. J. Rakhmonov[1], N. O. Rakhimov[2], R. N. Berdiev[1], S. N. Shoev[1], M. B. Holmatov

[1] SEI "Avicenna Tajik State Medical University",
Republic of Tajikistan, 734003, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
[2] SI National Medical Center of the Republic of Tajikistan "Shifobakhsh",
Republic of Tajikistan, Dushanbe, I. Somoni Ave., 59

SUMMARY. The article presents the results of diagnostics and surgical treatment of patients with non-traumatic intracranial hematomas using modern technologies. The main causes of intracranial hematomas are: hypertension (55.2 %), cerebral aneurysm (15.7 %), arteriovenous vascular malformations (21.5 %) and other causes (angiopathy, vasculopathy, amyloidosis — 7.8 %).

KEY WORDS: introduction of methods of microsurgery, neuroendoscopy, non-traumatic intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, aneurysm, arteriovenous malformation, hypertensive hematomas, diagnosis, surgical treatment.

For citation: *Rakhimov N. O., Rakhmonov Kh. J., Rakhimov N. O., Berdiev R. N., Shoev S. N., M. B. Holmatov. Modern approaches and experiences of surgical treatment of non-traumatic intracranial hematomas. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):56–62. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_56*

Введение. Проблема лечения пациентов с заболеваниями церебральных сосудов и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) относится к числу наиболее актуальных в области нейрохирургии. Нетравматические внутричерепные гематомы (НВЧГ) могут проявляться в виде спонтанных субарахноидальных кровоизлияний (САК), внутримозговых гематом (ВМГ), спонтанных эпидуральных и субдуральных гематом, внутрижелудучковых кровоизлиянии либов виде комбинаций данных патологических состояний [5–18]. Возраст пациентов, у которых диагностируется САК в среднем составляет 50 лет [2,3–6]. Нетравматическое кровоизлияние в субарахноидальное пространство головного мозга САК чаще всего возникает вследствие разрыва артериальных аневризм (АА) (50–70 %). АА, согласно результатам аутопсий, встречаются от 0,8 % до10,0 % случаев [1–4]. Распространенность АВМ, согласно ряду исследователей, составляет в среднем 1–2 случая на 100 тыс. жителей в год [12–15]. По данным российских авторов, этот показатель варьирует от 2 до 6 случаев на 100 тыс. жителей в год [12]. АВМ

чаще встречается среди мужчин (55 % наблюдений), чем среди женщин. Около 10–20 % впервые диагностированных больных с данной патологией составляют дети [14–15].

В других случаях развитию нетравматических САК могут способствовать разрывы артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга, артериальная гипертензия, патологии, сопровождающиеся нарушением свертывающей системы крови, сосудистые заболевания, прием некоторых лекарственных средств (антикоагулянтые препараты, амфетамины) и др. [11, 13–29].

В структуре основных причин смертности по всему миру инсульт занимает вторую — третью позицию, занимая при этом лидирующее место среди причин инвалидности человека [1–2]. Основными факторами развития ВЖК являются церебральные артериовенозные мальформации (13–40 % случаев), медиальные гематомы (встречается до 10 % случаев) и артериальные аневризмы. В свою очередь, внутрижелудочковые кровоизлияния могут привести к развитию острой окклюзионной формы гидроцефалии, возникновению гемотампонады IV желудочка, появлению вторичных ишемических нарушений в структурах головного мозга, что негативно может отразиться на исходе заболевания [3, 4–5].

Диагностика. Дифференциальная диагностика нетравматических внутричерепных гематом является актуальной проблемой в нейрорадиологии на настоящий момент.

По данным современной литературы визуализация АА, АВМ и нетравматических внутричерепных гематом возможна тремя лучевыми методами диагностики: дигитальной субтракционной ангиографией (ДСА), магнитно-резонансной ангиографией (МРА) и компьютерно-томографической ангиографией (КТА). Современная трехмерная КТА с 3D-реконструкцией (КТ-3D-А) обладает высокую чувствительностью в пределах от 87 до 97 % и специфичностью от 95 до 100 % [10].

Для оценки степени тяжести больных принято использовать шкалу комы Глазго и Hunt–Hess (1974, 1968 гг); у пациентов с АВМ — шкала R. Spetzler, N. Martin (1986 г) для определения размеров, локализации и характера дренирования в глубокие вены мозга; шкалу Fisher (1980 г) используют во всех случаях с наличием САК, по данным нейровизуализационных методов исследования.

Артериальные аневризмы можно обнаружить использованием методов дигитальной субтракционной ангиографии (ДСА), КТ-ангиографии и МРТ-ангиографии. С помощью КТ-ангиографии с 3D при реконструкции изображения можно исследовать пространственное взаимное расположение артериальной аневризмы и церебральных сосудов рядом с располагающимися костными структурами, что делает данный метод исследования наиболее предпочтительным для планирования и проведения открытых хирургических вмешательств. С помощью 4D–КТ и 4D–МРТ можно оценить состояние гемодинамики в артериальной аневризме и определить наличие гемодинамических факторов риска, которые могут оказать неблагоприятное влияние на исход заболевания: риск увеличения и разрыва аневризмы.

Были изучены результаты лечения 38 больных с внутричерепными кровоизлияниями, которые были госпитализированы в период с января 2020 по май 2022 года в нейрохирургическое отделение ГУ НМЦ – «Шифобахш», являющимся клинической базой кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». Возраст наблюдаемых пациентов варьировал от 30 до 60 лет. Женщин с данной патологией было 14 (36,9 %), мужчин — 24 (63,1 %). Среди больных преобладали лица наиболее трудоспособного возраста — 75,2 % пациентов.

Хирургическая тактика. Совершенствование методов нейровизуализациии нейрофизиологии, широкое внедрение методов микрохирургии, нейроэндоскопии, нейронавигации и интраоперационных методов контроля радикальности операций в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний, развитие нейроанестезиологии и нейрореанимации открыли новые возможности в лечении аневризм, АВМ головного мозга и гипертензивных гематом. При своевременной диагностике и правильном выборе методов лечения нетравматических внутричерепных кровоизлияний достигаются хорошие функциональные исходы при минимальной летальности.

Кооперативные исследования, направленные на определение оптимальных сроков проведения хирургического лечения больных после разрыва АА, показали, что выполнение ранних операций (в течение 3 суток после САК) дает возможность добиться лучших результатов лечения, так как предотвращает повторные кровоизлияния из АА [10–20]. Неблагоприятными сроками для проведения операции считаются 4–10 сутки после кровоизлияния, так как в этот период сосудистый спазм достигает максимального развития и высока вероятность ишемических осложнений.

Хирургическая тактика также определяется в зависимости от анатомической формы внутричерепного кровоизлияния. При наличии выраженного внутрижелудочкового кровоизлияния во время операции помимо клипирования АА выполняют наружное дренирование желудочков головного мозга; при гемотампонаде желудочков мозга после клипирования АА возможно использование локального фибринолиза сгустков крови путем интратекального введения фибринолитических препаратов через катетер, установленный во время операции в желудочки мозга [8].

Многие авторы считают, что внутрижелудочковое кровоизлияние является несомненным предиктором плохого исхода геморрагического инсульта [6–12]. Так, например, летальность и инвалидизация при внутрижелудочковых кровоизлияниях из-за разрыва аневризм головного мозга составляет 67–83 % [3–12], а наличие внутрижелудочкового кровоизлияния при

внутримозговом кровоизлиянии снижает частоту благоприятных исходов с 31 % до 15 % по данным STICH [18]. По данным В. В. Крылова и соавт., [5–6] хирургическое лечение НВМГ оправдано, если летальность при латеральных гематомах не превышает 30 %, субкортикальных — 20 %, кровоизлияниях в мозжечок — 12–15 %.

Хирургия гипертензивных внутримозговых гематом. В настоящее время при ВМГ нетравматического характера широко используются миниинвазивные нейрохирургические способы вмешательства. К таковым малоинвазивным вмешательствам можно отнести мини-краниотомию, пункционно-аспирационные методы лечения, хирургические вмешательства с использованием эндоскопического оборудования, а также местный фибринолиз при глубоко расположенных паренхиматозных гематомах [3, 4, 5–6]. По данным В. В. Крылова и соавт. [3], для удаления субкортикальных гематом рекомендуется использовать открытый способ, поскольку риски применения локального фибринолиза непропорционально высоки.

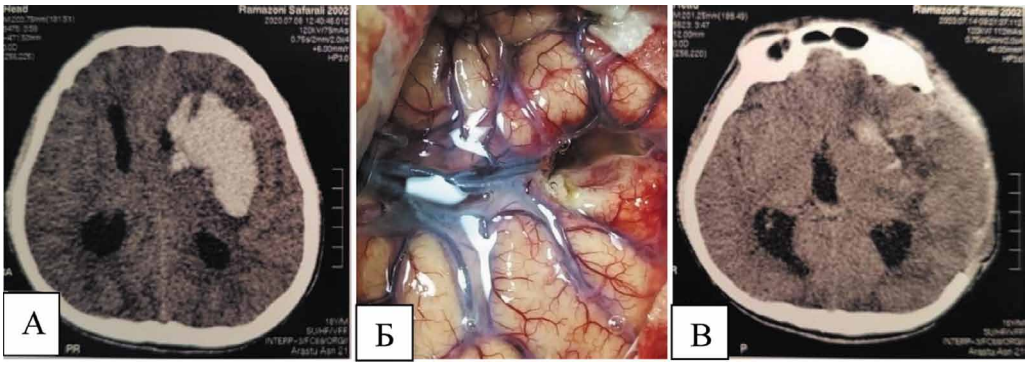


Рисунок 1. КТ головного мозга; А — обширная гематома базального ядра, лобно–островковая локализация (объем 100 см^3), Б — интраоперационное фото (микрохирургическое удаление с использованием транссильвиевого доступа), В –КТ после операции, гематома удалена.

Figure 1. CT scan of the brain; A — extensive hematoma of the basal nucleus, fronto-insular localization (volume 100 cm^3), B — intraoperative photo (microsurgical removal using transsylvian access), G-CT after surgery, the hematoma was removed.

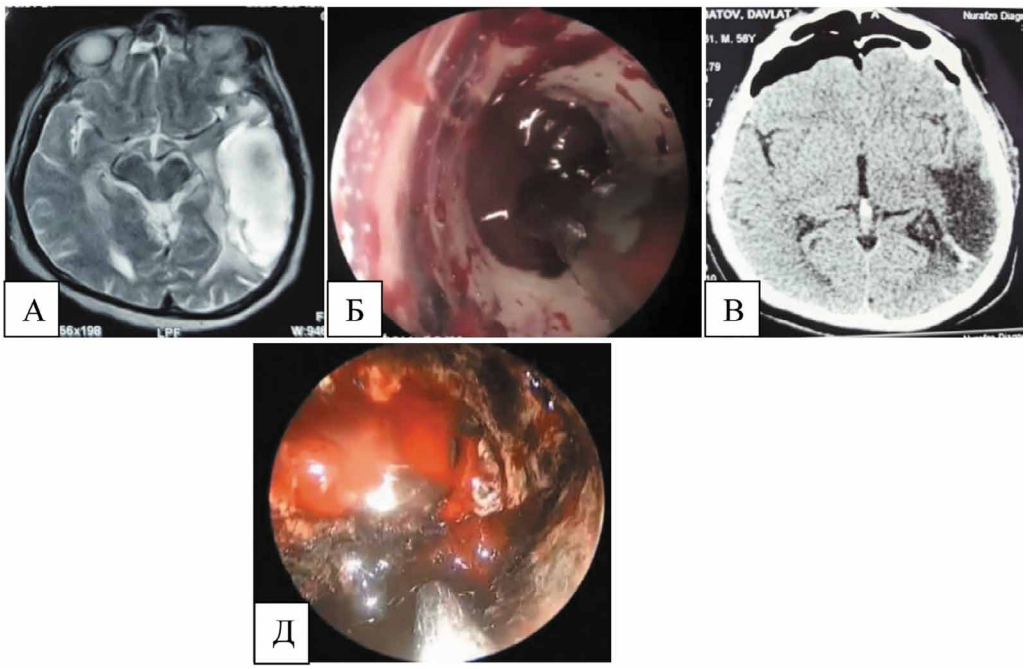


Рисунок 2. Эндоскопическое удаление гипертензивной гематомы левого полушария головного мозга:
А — МРТ субкортикальной гематомы левого полушария головного мозга объемом 75 см в подострой стадии; Б — вид полости гематомы и сгустка крови через эндоскоп; В — компьютерная томограмма головного мозга после операции: внутримозговая гематома удалена; Д — вид полости после удалённой гематомы через эндоскоп.

Figure 2. Endoscopic removal of a hypertensive hematoma of the left hemisphere of the brain: A — MRI of a subcortical hematoma of the left hemisphere of the brain with a volume of 75 cm in the subacute stage; B — view of the cavity of the hematoma and blood clot through the endoscope; C — CT scan of the brain after surgery: intracerebral hematoma removed; D — view of the cavity after the removal of the hematoma through the endoscope.

Хирургическое лечение артериальных аневризм. При выборе способа лечения артериальных аневризм головного мозга необходимо учитывать отдельные параметры, такие как расположение аневризмы, её размеры и форма, наличие или отсутствие разрыва, состояние больного и его возраст [2,7,8, 9–21]. При проведении сравнительного анализа результатов лечения во время использования прямого и эндоваскулярного способов оперативного лечения не были обнаружены преимущества эндоваскулярного способа над микрохирургическим [1]. Но, принимая во внимание малую инвазивность и хорошую эффективность эндоваскулярного способа лечения, целесообразным является активное его внедрение в клиническую практику.

Следует отметить, что при неразорвавшихся артериальных аневризмах высоких риск внезапного возникновения внутричерепного кровоизлияния, которое может привести к летальному исходу в 30 % случаев в течение первых 24 часов и в 50 % случаев в течение 30 дней после состоявшегося разрыва [1–9].

Для прогнозирования риска разрыва артериальной аневризмы оценивают имеющиеся факторы риска. К таковым относятся большой размер артериальной аневризмы >7 мм, аневризмы, имеющие продолговатую форму, обнаружение дивертикулов купола, локализация аневризмы в области боковой стенки сосуда и с углом отклонения артериальной аневризмы от сосудистой оси >112° [1–2].

Хирургическая **тактика** определяется с учетом анатомических особенностей внутричерепной гематомы. При наличии внутримозговой гематомы, размерами свыше 30 см^3 необходимо её удалить во время проведения клипирования артериальной аневризмы. При более крупных гематомах, размеры которых превышают 60 см^3, следует выполнить срочное оперативное вмешательство [8–16]. Удаление кровяных сгустков из базальных церебральных цистерн во время выполнения клипирования артериальной аневризмы, введение в базальные церебральные цистерны фибринолитических средств, а также растворов $MgSO_4$, папаверина либо антагонистов кальция в некоторых случаях помогают предупредить развитие ишемических осложнений, либо снизить их количество.

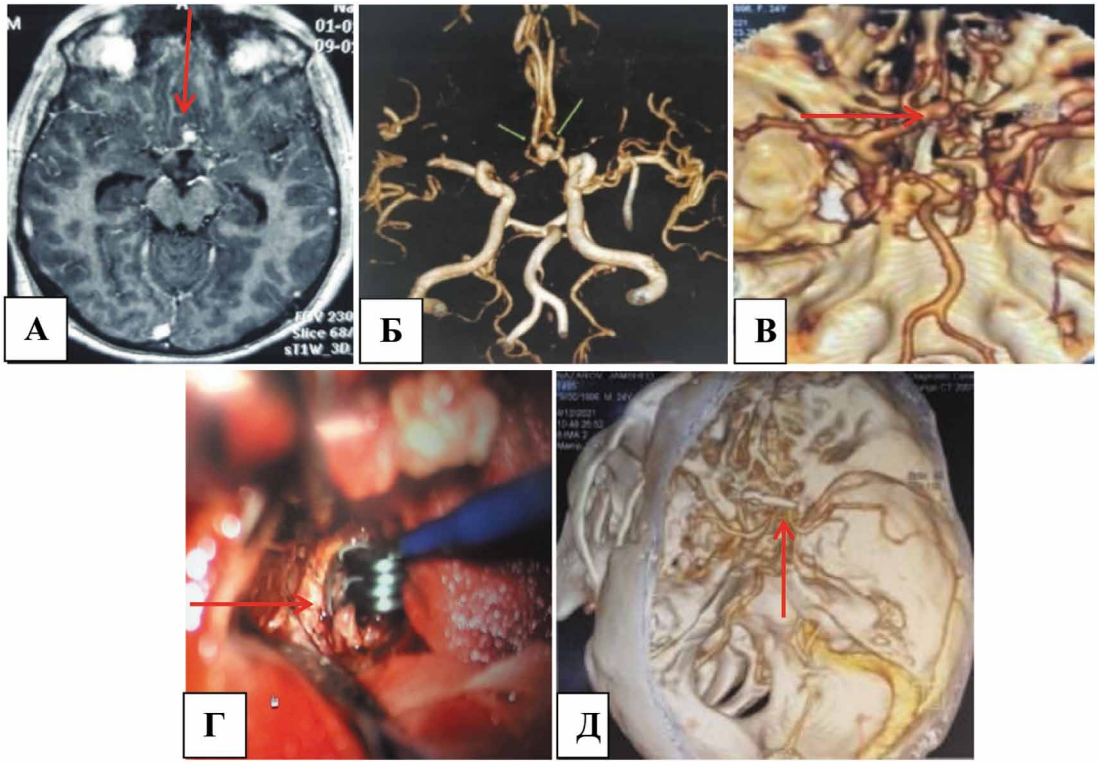


Рисунок 3. Построение аневризм магистральных артерий головного мозга на основании методов 3D-КТА и 4D-МРТА сосудов головного мозга. А — МРТ головного мозга (ПСА); Б — 4D-МРТА сосудов головного мозга, аневризм ПСА; В — 3D-КТА: аневризма ПСА; В — 3D компьютерно-томографическая ангиография аневризм округлёна; Г — интраоперационная фотография — аневризма клипирована; Г — 3D-КТА после операции.

Примечание: ПСА — аневризма передней соединительной артерии.

Figure 3. Construction of aneurysms of the main arteries of the brain based on the methods of 3D-CTA and 4D-MRI of cerebral vessels. A — MRI-brain (ACA); B — 4D-MRI of cerebral vessels, ACA aneurysms; C — 3D-CTA: ACA aneurysm; B — 3D computed tomography angiography of the aneurysms is rounded; D — intraoperative photography — the aneurysm is clipped; D — 3D-CTA after surgery.

Note: ACA — aneurysm of the anterior communicating artery.

Хирургия артериовенозных мальформаций. Выбор способа лечения артериовенозных мальформаций зависит от их величины и расположения [11, 13–15].

Степень операционного риска при артериовенозных мальформациях зависит от их размеров, расположения в функционально важных сегментах головного мозга и наличия дренирующих с АВМ венозных сосудов [19]. При возникновении кровоизлияния (Рис. 4–А, Б) из артериовенозной мальформации, приведшей к развитию ВМГ либо окклюзионной гидроцефалии, выполняются экстренные хирургические вмешательства, в противном случае проведение операции следует отсрочить на 2–3 недели до момента уменьшения выраженности отека головного мозга.

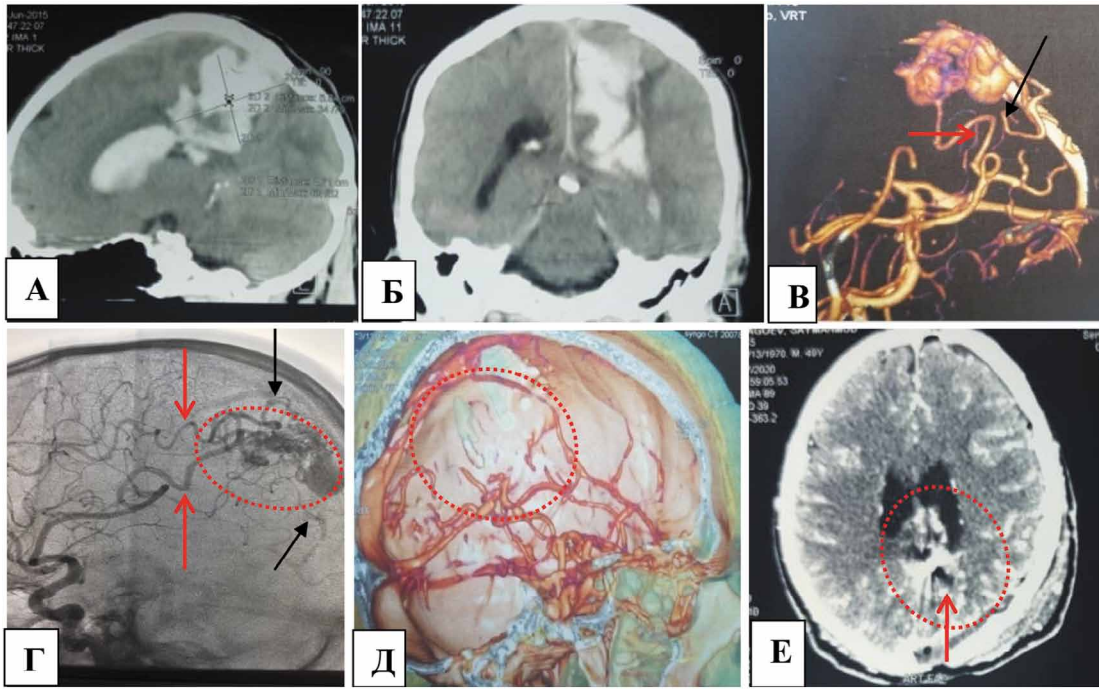


Рисунок 4. АВМ левой теменной доли головного мозга: А, Б — КТ головного мозга кровоизлияния из АВМ, сопровождающего формированием ВМГ с прорывом в желудочковую систему; В — 3DKTA АВМ левой теменной доли, афферентные сосуды (указаны стрелкой), черной стрелкой обозначены дренирующие вены; Г — каротидная ангиограмма: АВМ левой теменной доли (красные стрелки — афференты, черные — дренирующие вены); Д — 3DKTA боковая проекция (после операции): зона удаленной АВМ; Е — КТ– (после операции)

Figure 4. AVM of the left parietal lobe of the brain: A, B — CT scan of the brain of a hemorrhage from the AVM, accompanied by the formation of the ICH with a breakthrough into the ventricular system; B — 3DKTA AVM of the left parietal lobe, afferent vessels (indicated by an arrow), draining veins are indicated by a black arrow; D — carotid angiogram: AVM of the left parietal lobe (red arrows — afferents, black-draining veins); E — CT– (after surgery

Обсуждение (собственный опыт). Основываясь на нашем опыте, можно констатировать, что основными причинами развития внутричерепных гематом являются: гипертоническая болезнь — в 21 (55,2 %) случае, артериальные аневризмы — в 6 (15,7 %) случаях, артериовенозная мальформация — 8 (21,5 %) случаях и другие причины (ангиопатия, васкулопатия, амилоидоз) у 3 (7,8 %) пациентов. Таким образом, ВМГ были обнаружены у 38 больных, при этом латеральный (или путаменальный) у 20 (52,6 %) больных, медианный (или таламический) тип гематомы был диагностирован у 8 (21,5 %) пациентов, субкортикальные (или лобарные) гематомы были выявлены у 4 (10,5 %) больных, а выраженное базальное САК наблюдалось у 6 (15,7 %) больных. При этом у 6 (15,7 %) больных причиной развития субарахноидального кровоизлияния являлись АА. Все больные подверглись хирургическому вмешательству. Из них в остром периоде были прооперированы 24 (63,15 %) пациентов впервые два дня по экстренным показаниям. Из них, у 18 (47,3 %) пациентов размеры ВМГ варьировали в пределах 60–110 см^3. В связи с наличием внутрижелудочковый кровоизлияний у 5 (13,1 %) больных вмешательство завершилось наружным вентрикулярным дренированием, а в 1 случае, когда обнаружено выраженное базальное субарахноидальное кровоизлияние произведены удаление кровяных сгустков из базальных церебральных цистерн, введение в базальные церебральные цистерны фибринолитиков растворов сульфата магния, папаверина антагонистов кальция, что предотвращало ишемические осложнения. Открытые микрохирургические операции проведены 6 (15,7 %) пациентам, при произведено клипирование передней соединительной артерии (ПСА) и в 1 случае средней мозговой артерии (СМА) по поводу АА. У 1 (2,6 %) больного на фоне кровоизлияния АВМ,

сопровождающего формированием ВМГ с прорывом в желудочковую систему, оперативное вмешательство проведено на 21 сутки после стабилизации состояния. В остальных наблюдениях оперативное лечение проведено в плановом порядке с использованием микрохирургической техники. При наличии стабильного состояния неврологического статуса больного и без нарушения жизненно важных функций предпочтение отдавалось отсроченным операциям. Операции на 10–14 сутки выполнены у 4 (10,5 %) больных с объемом гематомы подострой стадии (50–80см^3) с использованием нейроэндоскопической техники. В остальных случаях проводились открытые операции–декомпрессивная трепанация черепа (ДТЧ). Среди оперированных больных летальность наблюдалась в 2 (5,2 %) случаях. Случаи смерти наступили у 2 пациентов 18 и 20 летного возраста, у которых тяжесть их состояние расценивалось по ШКГ 8б и ниже. Однако решение об оперативным вмешательство было принято для спасения молодых и единственных детей в этих семьях по настоянную родителей, что противоречить современным подходам. В остальных случаях отмечались удовлетворительные результаты.

Заключение.

1. Внедрение в повседневную практику клинических и лабораторно-инструментальных исследований, КТА–3D, МРТА–4D реконструкцию мозговых сосудов, прямую субтракционную ангиографию сосудов головного мозга, шкалы комы Глазго, Hunt–Hess и R. Spetzler, N. Martin значительно улучшает своевременную диагностику, характер и распространенность ВМГ, АА, АВМ.

2. Раннее оперативное вмешательство устранение дислокации головного мозга является оптимальным тактическим подходом, предостерегающим тяжелые осложнения и высокую смертность.

3. При наличии стабильного состояния неврологического статуса больного, отсутствия нарушения жезненно-важных функции организма у больных ВМГ оправдано проведением отсроченных (10–14 дней) операции, у части больных (10,5 %) при глубинных и таламических расположениях показано нейроэндоскопические вмешательство.

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

Рахимов Нарзулло Одинаевич/
Narzullo Odinaevich Rakhimov
https://orcid.org/0000-0002-8471-1808

Рахмонов Хуршед Джамшедович/
Khurshed Gamshedovich Rakhmonov
https://orcid.org/0000-0002-6782-2979

Рахимов Насрулло Одинаевич/
Nacrullo Odinaevich Rakhimov
https://orcid: 0000-0002-6990-2789

Шоев Саъдулло Назуллоевич/Sadullo Nazulloevich Shoev
https://orcid: 0000-0002-6789-2777

Бердиев Рустам Намозович/Rustam Namozovich Berdiev
https://orcid.org/0000-0002-4804-1931

Холматов Мухаммаджон Басирхонович/
Kholmatov Muhammadjon Basirhonovich
https://orcid.org/0000–0001–9916–722X

Литература/References

1. Molyneux AJ., Kerr RS., Yu LM., Clarke M., Sneade M., Yarnold J.A., Sandercock P. International subarachnoida neurysmtrial (ISAT) of neurological clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effect of survival, dependency, seizures, rebreeding, subgroups and aneurysm occlusion. Lancet. 2005; 366(9488):809–817. Doi: 10.1016/S0140–6736 (05) 67214-5.
2. Gaberel T., Magheru C., Parienti J.J., Huttner H.B., Vivien D., Emery E. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. Stroke. 2011; 42(10):2776–81. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615724.
4. Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Зависимость развития инсульта от артериальной гипертензии и вопросы выбора антигипертензивной терапии. Фарматека. 2014; 13(286):8–13. [Meshkova K.S., Gudkova V.V., Stakhovskaya L.V. Dependence of stroke development on arterial hypertension and issues of choice of antihypertensive therapy. Farmateka. 2014; 13(286):8–13 (In Russ.).]
4. Дашьян В.Г., Коршикова А.Н., Годков И.М., Крылов В.В. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014;114(3–2):7–13. [Dash'yan V.G., Korshikova A.N., Godkov I.M., Krylov V.V. Endoscopic surgery for hemorrhagic stroke. Journal of Neurology and Psychiatry. Zhurnal nevrologii I psikhiatriim. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2014; 114 (3–2):7–13 (In Russ.).]
5. Крылов В.В., Буров С.А., Дашьян В.Г., Галанкина И.Е. Метод локального фибринолиза в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний. Вестник РАМН. 2013; 7:24–31. [Krylov V.V., Burov S.A., Dash'yan V.G., Galankina I. Ye. Method of local fibrinolysis in surgery of non-traumatic intracranial hemorrhage. Vestnik RAMN. 2013; 7:24–31 (In Russ.).]
6. Крылов В.В., Природов А.В. Факторы риска хирургического лечения аневризм средней мозговой артерии в остром периоде кровоизлияния. Нейрохирургия. 2011; 1:31–41. [Krylov V.V., Prirodov A.V. Risk factors for surgical treatment of middle cerebral

artery aneurysms in the acute period of hemorrhage. Neyrokhirurgiya. 2011; 1:31–41 (In Russ.)]

7. Микрохирургия аневризм головного мозга / под ред. В.В. Крылова. — М.: Новое время, 2011.— 536с. [Microsurgery of cerebral aneurysms / ed. V.V. Krylov. — M.: Novoe vremy, 2011.— 536 c (In Russ.).]
8. Крылов В.В., Годков И.М. Применение видеоэндоскопии в микрохирургии аневризм головного мозга. Эндоскопическая хирургия. 2014;20(5):31–36. [Krylov V.V., Godkov I.M. Application of video endoscopy in microsurgery of cerebral aneurysms. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2014; 20(5):31–36 (In Russ.).]
9. Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C. Jr., et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results// J. Neurosurg.— 1990. — Vol. 73, N. 1. — P. 18–36.
10. Сенько И.В. Хирургия аневризм передней мозговой и передней соединительной артерии в остром периоде кровоизлияния. Нейрохирургия. 2011; 4:74–79. [Sen'ko I.V. Surgery of aneurysms of the anterior cerebral and anterior communicating arteries in the acute period of hemorrhage. Neyrokhirurgiya. 2011; 4:74–79 (In Russ.).]
11. Крылов В.В., Климов А.Б., Полунина Н.А. Диагностика и лечение больных с гигантскими аневризмами сосудов головного мозга. Нейрохирургия. 2010; 3:14–24. [Krylov V.V., Klimov A.B., Polunina N.A. Diagnostics and treatment of patients with giant cerebral aneurysms. Neyrokhirurgiya. 2010; 3:14–24 (In Russ.).]
12. Крылов В.В., Дмитриев А.Ю., Факторы риска хирургического лечения артериовенозных мальформаций головного мозга в сочетании с внутримозговыми гематомами. Нейрохирургия. 2012; 3:26–33. [Krylov V.V., Dmitriyev A. Yu. Risk factors for surgical treatment of cerebral arteriovenous malformations in combination with intracerebral hematomas. Neyrokhirurgiya. 2012; 3:26–33 (In Russ.).]
13. Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В., Домбровский В.И., Суханова О.П., Блинов И.М. Развитие внутримозговых сосудов и артериовенозные мальформации. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015;4(4):18–25. Doi: 10.18499/2225-7357-2015-4-4-18-25. [Kaplunova O.A., ChaplyginaYe.V., Dombrovskiy V.I., Sukhanova O.P., Blinov I.M. Development of intracerebral vessels and arteriovenous malformations. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2015; 4(4):18–25. Doi: 10.18499/2225-7357-2015-4-4-18-25 (In Russ.).]
14. Gaab M.R. Intracerebral hemorrhages from cerebral arteriovenous malformations: prognostic grading. World Neurosurgery. 2016; 93:471–473. Doi: 10.1016/j.wneu.2016.05.068.
15. Spetzler R.F., Martin N.A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J. Neurosurg.1986; 65(3):476–83. Doi:10.3171/jns.1986.65.4.0476.
16. Solomon R.A., Connolly E.S., Arteriovenous malformations of the Brain. N. Engl. J. Med.2017; 376:1859–1866. doi: 10.1056/NEJMra1607407.
17. Gaab M.R. Intracerebral hemorrhages from cerebral arteriovenous malformations: prognostic grading. World Neurosurgery. 2016; 93:471–473. Doi: 10.1016/j.wneu.2016.05.068.
18. Spetzler R.F., Martin N.A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J. Neurosurg. 1986; 65(3):476–83. Doi:10.3171/jns.1986.65.4.0476.
19. Solomon R.A., Connolly E.S. Arteriovenous malformations of the Brain. N. Engl. J. Med.2017; 376:1859–1866. Doi: 10.1056/NEJMra1607407.
20. Бобинов В.В., Петров А.Е., Горощенко С.А., Иванова Н.А., Рожченко Л.В., Синицын П.С., Иванов А.А., Воронов В.Г., Иванов А.Ю. Исторические аспекты хирургического лечения церебральных аневризм. Часть I. Российский нейрохи-рургический журнал,— 2020, вып. 1, стр. 5–11. [Bobinov V.V., Petrov A.E., Goroshchenko S.A., Ivanova N.A., Rozhchenko L.V., Sinitsyn P.S., Ivanov A.A., Voronov V.G., Ivanov A. Yu. Istoricheskie aspekty khirurgicheskogo lecheniya tserebral'nykh anevrizm. Chast' I. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal,— 2020, vyp. 1, str. 5–11. (In Russ.)]
21. Дубовой А.В., Гулай Ю.С., Овсянников К.С., Старикова О.В. Интраинтракраниальные микроанастомозы: идеологическая дилемма и тенический вызов. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2018;10(2):25–35. [Dubovoi A.V., Gulai Yu.S., Ovsyannikov K.S., Starikova O.V. Intra-intrakranial'nye mikroanastomozy: ideologicheskaya dilemma i tenicheskii vyzov. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2018;10(2):25–35. (In Russ.).]

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_63

ЗНАЧЕНИЕ ГРАДИЕНТОВ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ ЛОКАЛИЗАЦИИ КОРТИКОТРОПИНОМЫ

И. А. Рудаков[1], А. В. Савелло[2], В. Ю. Черебилло[3], А. А. Пальцев[1], У. А. Цой[1], Е. Н. Гринева[1], Н. В. Курицына[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, 197341.
[2]Военно–медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6, 194044.
[3]ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, 197022.

РЕЗЮМЕ: МРТ гипофиза с контрастным усилением является стандартным методом нейровизуализации, но, к сожалению, она может быть неинформативна в 30–50 % случаев при уточнении не только наличия, но и локализации кортикотропиномы. Катетеризация нижних каменистых синусов является методом выбора в дифференциальной диагностике болезни Иценко–Кушинга, а кроме того, может применяться с целью латерализации аденомы гипофиза. Однако чувствительность латерализации по последним данным колеблется от 54 % до 100 %, и эти данные вполне могут послужить отправной точкой в выборе нейрохирургом стороны интервенции, особенно в тех случаях, когда кортикотропинома не визуализируется по результатам МРТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка диагностической точности градиентов латерализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: когортное одноцентровое ретро-проспективное исследование 53 пациентов с АКТГ продуцирующей аденомой гипофиза. С целью оценки локализации кортикотропиномы выполнялся расчет ряда показателей (градиент латерализации и пролактин-скорректированный межсинусный градиент АКТГ). Оценка результатов катетеризации проводилась в сравнении с данными МРТ гипофиза с контрастным усилением и интраоперационными данными.

РЕЗУЛЬТАТЫ: исследование градиента латерализации и пролактин-скорректированного межсинусного градиента АКТГ показало их низкую диагностическую точность. Правильная латерализация кортикотропиномы в нашем исследовании при оценке градиентов не превышала 56,9 %, что по своей сути не отличается от случайного угадывания. В тоже время МРТ гипофиза с контрастным усилением позволила корректно установить локализацию в 77,4 % случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: градиенты латерализации кортикотропиномы не могут применяться в качестве самостоятельных предикторов локализации опухолевого узла и выбора стороны интервенции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Болезнь Иценко–Кушинга, катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов, градиент латерализации, пролактин-скорректированный межсинусный градиент АКТГ.

Для цитирования: *И. А. Рудаков, А. В. Савелло, В. Ю. Черебилло, А. А. Пальцев, У. А. Цой, Е. Н. Гринева, Н. В. Курицына. Значение градиентов латерализации в качестве предикторов локализации кортикотропиномы. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):63–67. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_63*

THE SIGNIFICANCE OF LATERALIZATION GRADIENTS AS PREDICTORS OF CORTICOTROPINOMA LOCALIZATION

I. A. Rudakov[1], A. V. Savello[2], V. Yu. Cherebillo[3], A. A. Paltsev[1], U. A. Tsoy[1], E. N. Grineva[1], N. V. Kuritsyna[1]

[1] Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Akkuratov St. 2, 197341
[2]Military Medical Academy named after S. M. Kirov MO RF, Saint Petersburg, Academician Lebedeva st. 6, 194044.
[3]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6–8, 197022

SUMMARY: Pituitary MRI with contrast enhancement is a standard method of neuroimaging, but, unfortunately, it can be uninformative in 30–50 % of cases when clarifying not only the presence, but also the localization of corticotropinoma. Inferior petrosal sinus sampling is the method of choice in the differential diagnosis of Cushing's disease, and in addition, it can be used for the purpose of lateralization of pituitary adenoma. However, the lateralization sensitivity according to the latest data ranges from 54 % to 100 %, and these data may well serve as a starting point in choosing the side of intervention by a neurosurgeon, especially in cases where corticotropinoma is not visualized by MRI.

PURPOSE OF THE STUDY: to evaluate the diagnostic accuracy of lateralization gradients.

MATERIALS AND METHODS: cohort single–center retro/prospective study of 53 patients with Cushing's disease. In order to assess the localization of corticotropinoma, a number of indicators were calculated (lateralization and prolactin-adjusted ACTH intersinus gradient). Catheterization results were evaluated in comparison with contrast-enhanced pituitary MRI data and intraoperative data.

RESULTS: the study of the lateralization and prolactin-adjusted ACTH intersinus gradient showed their low diagnostic accuracy. The correct lateralization of corticotropinoma in our study when assessing gradients did not exceed 56.9 %, which in essence does not differ from random guessing. At the same time, an MRI of the pituitary with contrast enhancement allowed to correctly establish localization in 77.4 % of cases.

CONCLUSIONS: lateralization cannot be used as independent predictors of tumor node localization and choice of intervention side.

KEYWORDS: Cushing's disease, catheterization of cavernous and inferior petrosal sinuses, lateralization, prolactin-adjusted ACTH intersinus gradient.

For citation: *I.A. Rudakov, A.V. Savello, V. Yu. Cherebillo, A.A. Paltsev, U.A. Tsoy, E.N. Grineva, N.V. Kuritsyna. The significance of lateralization gradients as predictors of corticotropinoma localization. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(1):63–67. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_63*

Список сокращений:

ГЛ — градиент латерализации

КС — кавернозные синусы

НКС — нижние каменистые синусы

ПСМГ АКТГ — Пролактин-скорректированный межсинусный градиент АКТГ

Введение. Болезнь Иценко-Кушинга является основной причиной развития АКТГ-зависимого гиперкортицизма [1, 2, 3]. Поскольку 90 % кортикотропином представляют собой микроаденомы (наибольший диаметр не превышает 10 мм), а 70 % имеют диаметр ≤5 мм [4], МРТ гипофиза с контрастным усилением даже с применением модифицированных протоколов может быть неинформативна в 30–50 % случаев [5, 6, 7]. В настоящее время катетеризация нижних каменистых синусов является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого синдрома гиперкортицизма. Также данный метод может применяться с целью латерализации аденомы относительно стороны гипофиза, позволяя выбрать хирургу «угол атаки» [4, 8].

По последним данным чувствительность латерализации при проведении катетеризации нижних каменистых синусов колеблется от 54 % до 100 % [9, 10, 11]. Эти наблюдения вполне могут послужить отправной точкой в выборе стороны интервенции, особенно в тех случаях, когда опухоль гипофиза не определяется по данным нейровизуализации. Однако при незначительных размерах микроаденом вероятность отрицательного или ошибочного результата латерализации возрастает, увеличивая также вероятность выбора ошибочной стороны интервенции [11].

Цель исследования: оценка диагностической точности градиентов латерализации кортикотропиномы.

Материалы и методы: Проведено когортное одноцентровое ретро- / проспективное исследование 53 пациентов с подтвержденным АКТГ-зависимым синдромом Кушинга за период с 2013 по 2019 год. Диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма устанавливался согласно международным рекомендациям [12]. В исследование были включены пациенты с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ или с аденомой гипофиза менее 8 мм, а также случаи расхождения лабораторных тестов (большая проба Лиддла) и данных МРТ гипофиза с контрастным усилением (независимо от размера новообразования). Исключались из исследования пациенты с двусторонней адреналэктомией, тяжелой сопутствующей патологией и осложнениями основного заболевания, требующих специализированного обследования и лечения.

Всем пациентам исследуемой группы выполнена билатеральная одномоментная катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов по авторской методике (патент на изобретение № 2725853 от 06.08.2019 г.), с забором проб венозной крови и оценкой уровня АКТГ и пролактина.

Описание методики катетеризации: катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов включала выполнение пункции и катетеризация правой и левой бедренных вен под местной анестезией. После чего через интродьюсеры, установленные с каждой стороны, направляющие катетеры заводились соответственно в правую и левую внутренние яремные вены, микрокатетеры с помощью микропроводников устанавливались в задние отделы правого и левого кавернозных синусов. Выполнялась контрольная синусография с оценкой правильности установки кончиков микрокатетеров и анатомического строения синусов основания черепа, с последующим одновременным забором проб крови из пещеристых синусов с обеих сторон. Затем микрокатетеры низводились в нижние каменистые синусы соответствующей стороны, промывались физиологическим раствором и затем осуществлялся забор проб крови. После чего микрокатетеры и интродьюсеры удалялись из сосудистого русла. Гемостаз осуществлялся ручным прижатием в области пункции бедренных вен, с наложением давящей повязки. Во время выполнения исследования гепаринизация осуществлялась с учетом веса пациента (60 Ед/кг). Полученные образцы крови собирались в охлажденные пробирки, содержащие ЭДТА и в срочном порядке транспортировались в лабораторию для определения уровня АКТГ и пролактина.

Оценка результатов катетеризации: с целью уточнения локализации кортикотропиномы была выполнена оценка ряда показателей.

Градиент латерализации (ГЛ) — соотношение уровня АКТГ между кавернозными или нижними ка-

менистыми синусами. Градиент ≥1,4 считается предиктором локализации аденомы гипофиза.

Пролактин-скорректированный межсинусный градиент АКТГ (ПСМГ АКТГ) представляет собой соотношение АКТГ к Пролактину между кавернозными или нижними каменистыми синусами ((АКТГ/ Пролактин левого кавернозного синуса) / (АКТГ/ Пролактин правого кавернозного синуса)). Значение градиента ≥1,4 также считалось предиктором расположения аденомы гипофиза.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» МЗ РФ. Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на участие.

Окончательный диагноз устанавливался по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования материала, полученного в ходе оперативного вмешательства.

Результаты: В исследование было включено 53 пациента (8 мужчин и 45 женщин) с болезнью Иценко-Кушинга, подтвержденной на основании результатов катетеризации кавернозных (КС) и нижних каменистых синусов (НКС), а также гистологического и иммуногистохимического заключения. Возраст пациентов варьировал от 19 до 72 лет (средний возраст 41,8 ± 12,8 лет).

На этапе диагностического поиска и во время предоперационной подготовки по результатам МРТ с контрастным усилением была выполнена оценка размеров (Таблица 1.) и локализации аденом гипофиза.

Таблица 1. Распределение кортикотропином в зависимости от их размера по данным МРТ с контрастным усилением. (Table 1. Distribution of pituitary corticotroph adenomas by size according to MRI data with contrast enhancement.)

Размер аденомы	Абсолютное число	%
не визуализируется	12	22,6
аденомы ≤10 мм	40	75,5
– из них ≤5 мм	21	39,6
аденомы > 10 мм	1	1,8

Результаты катетеризации. В ходе проведения билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов нами не было зарегистрировано каких — либо осложнений и летальных исходов, также не потребовалось дополнительного нейрохирургического вмешательства и/или проведения интенсивной терапии.

Оценка градиентов латерализации. Учитывая недостаточную информативность МРТ гипофиза в предоперационном планировании, мы дополнительно оценивали результаты катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов с данным, полученным в ходе хирургического вмешательства.

Оценка градиента латерализации на уровне кавернозных синусов позволила определить корректную локализацию кортикотропиномы у 29/51 (56,9 %) пациентов, ложный результат получен в 13/51 (25,5 %) случаях, отрицательное значение градиента (не было достигнуто прогностическое значение ≥1,4) выявлено у 9/51 (17,6 %) пациентов.

На уровне нижних каменистых синусов корректная локализация кортикотропиномы определена в 27/53 (50,9 %) наблюдениях, ошибочный результат получен в 16/53 (30,2 %) случаях, отсутствие градиента отмечено у 10/53 (18,9 %) пациентов. Оценка латерализации одновременно на двух уровнях не улучшила результативность градиента (Таблица 2).

Таблица 2. Результаты оценки градиента латерализации в зависимости от уровня катетеризации. (Table 2. Results of lateralization assessment depending on the level of sampling.)

Уровень	Верно	Ошибочно	Отрицательно
КС*	56,9 %	25,5 %	17,6 %
НКС*	50,9 %	30,2 %	18,9 %
КС+НКС*	49 %	41,2 %	9,8 %

Примечание: КС — расчет выполнялся от 51 полученного лабораторного результата; НКС и КС+НКС — расчет выполнялся от 53 полученных лабораторных результатов. (Note: CS — the calculation was performed from 51 of the laboratory results; IPS and CS+IPS — the calculation was performed from 53 of the laboratory results.)

Анализ пролактин-скорректированного межсинусного градиента АКТГ на двух уровнях выявил идентичные результаты: латерализация аденомы гипофиза была определена верно у 26/49 (53,1 %) пациентов, ошибочно у 16/49 (16,7 %) пациентов и отрицательный результат градиента получен у 7/49 (14,3 %) обследуемых (Таблица 3). Анализ ПСМГ АКТГ одновременно на двух уровнях также не улучшил результативность предиктора.

Таблица 3. Результаты оценки пролактин-скорректированного межсинусного градиента АКТГ. (Table 3. Results of evaluation of the prolactin-adjusted ACTH intersinus gradient.)

Уровень	Верно	Ошибочно	Отрицательно
КС / НКС*	53 %	32,7 %	14,3 %
КС+НКС*	54,1 %	41,7 %	4,2 %

Примечание: КС / НКС и КС+НКС — расчет выполнялся от 49 полученных лабораторных результатов. (Note: CS / IPS and CS+IPS — the calculation was performed from 49 of the laboratory results.)

Одновременная оценка двух градиентов латерализации (ГЛ и ПСМГ АКТГ) не позволила увеличить частоту правильной латерализации кортикотропи-

ном. Корректная локализация определена у 25/51 (49 %) пациентов, а расхождение данных по двум градиентам отмечено в 24/51 (47,1 %) наблюдениях.

Обсуждение. Определение локализации кортикотропиномы является важной частью диагностического поиска и предоперационной подготовки, но данная задача нередко трудноразрешима. МРТ гипофиза с контрастным усилением является стандартным исследованием пациентов с АКТГ зависимым гиперкортицизмом, однако чувствительность исследования варьирует от 50 до 80 % [5, 6, 7]. Указанную проблему могла бы помочь решить катетеризация синусов основания черепа, однако в литературе до сих пор обсуждается вопрос преимущества отбора проб венозной крови из кавернозных [13] или нижних каменистых синусов [14], при этом мнения авторов расходятся и общего тренда не наблюдается.

В нашем исследовании преимуществ в заборе крови на каком-то определенном уровне не было выявлено, что также нашло отражение в опубликованных ранее работах [14, 15]. Чувствительность градиента латерализации в представленном исследовании не превысила 56,9 %, что явно недостаточно для уверенного использование указанного предиктора в предоперационной подготовке пациента [16]. Чувствительность ПСМГ АКТГ в оценке латерализации оказалась ниже.

В небольшом количестве статей описывается увеличение чувствительности латерализации на 20 % при дополнительной оценке ПСМГ АКТГ [17], а применение МРТ в сочетании с градиентами может увеличить диагностическую точность латерализации до 82 % [4].

Проведенный анализ ПСМГ АКТГ не улучшил результативность латерализации, что также согласуется с литературными данными [16]. Совместная оценка градиентов и МРТ гипофиза с контрастированием в исследуемой группе позволила увеличить точность латерализации до 86,8 % (46/53 пациентов). Однако следует уточнить, что в нашей выборке только у 5/12 пациентов с отсутствием нейровизуализации аденомы гипофиза была верно определена латерализация на основании градиентов, в остальных же 7/12 случаях градиенты были ошибочными. Для уточнения истинной чувствительности такого комбинированного анализа, требуется проведение более крупного проспективного исследования.

Высказывалось предположение, что на точность латерализации положительно влияет симметричность дренировании крови в синусах [11], а асимметрия НКС может послужить причиной ложно-отрицательного результата в 30 % случаев [15]. Однако проведенное проспективное исследование 501 пациента показало, что анатомические особенности НКС не влияют на результат катетеризации [19].

Нами было обнаружено несколько работ, в которых описывалось возможное влияние гемодинамических особенностей синусов на результат латерализации [19], к сожалению, данный вопрос не был раскрыт и более нигде не затрагивался.

В анализируемой литературе отмечено, что кортикотропиномы не всегда локализуются строго латерализовано, создавая таким образом трудности в оценке и интерпретации предикторов [20]. Так в ряде работ [4, 15] значение градиентов латерализации ₤ 1,4 расценивалось как центральное расположение аденомы, однако такой подход исключает отрицательный результат и не учитывает возможные гемодинамические особенности синусов.

Хотя в нашей выборке пациентов все кортикотропиномы располагались преимущественно латерализовано, нельзя забывать о том, что градиенты имеют вспомогательную роль при уточнении локализации кортикотропиномы и в случае отрицательного результата МРТ нейрохирург в первую очередь должен ориентироваться на анатомические и структурные изменения во время ревизии содержимого турецкого седла.

Недостатками нашего исследования является относительно небольшая группа пациентов, ретро — / проспективный дизайн исследования, отсутствие оценки влияния гемодинамики синусов на результат латерализации и неполный объем оценки градиентов латерализации у пациентов исследуемой группы, что было обусловлено техническими сложностями, возникшими у лабораторной службы при исследовании проб крови.

Заключение. Градиенты латерализации кортикотропиномы не могут применяться в качестве самостоятельных предикторов локализации опухолевого узла и выбора стороны интервенции.

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

Финансирование. *Исследование проводилось в рамках клинической апробации.* ***Financing.*** *The study was conducted as part of a clinical trial.*

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

Иван Анатольевич Рудаков / Ivan Anatolevich Rudakov
https://orcid.org/0000-0003-1483-7656

Александр Викторович Савелло / Aleksandr Viktorovich Savello
https://orcid.org/0000-0002-1680-6119

Владислав Юрьевич Черебилло / Vladislav Yuryevich Cherebillo
https://orcid.org/0000-0001-6803-9954

Артем Александрович Пальцев / Artem Aleksandrovich Paltsev
https://orcid.org/0000-0002-9966-2965

Ульяна Александровна Цой / Uliana Aleksandrovna Tsoy
https://orcid.org/0000-0003-4013-4831

Елена Николаевна Гринёва / Elena Nikolaevna Grineva
https://orcid.org/0000-0003-0042-7680

Наталья Валерьевна Курицына / Natalia Valeryevna Kuritsyna
https://orcid.org/0000-0003-1337-1719

Литература/References

1. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, et al. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. Endocrine. 2018;62(3):712–720. https://doi.org/10.1007/s12020–018–1709-y
2. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(2):451–462. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.008
3. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab (Seoul). 2018;33(2):139–146. https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139
4. Moszczyńska E, Marczak E, Szalecki M, et al. The Effects of Sampling Lateralization on Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling for Pediatric Cushing's Disease — A Single Endocrinology Centre Experience and Review of the Literature. Frontiers in Endocrinology. 2021;19;12. http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.650967
5. Cebula H, Baussart B, Villa C, et al. Efficacy of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for Cushing's disease in 230 patients with positive and negative MRI. Acta Neurochirurgica. 2017;9;159(7):1227–36. http://dx.doi.org/10.1007/s00701-017-3140-1
6. Chatain, Grégoire P., Nicholas Patronas, et al. Potential Utility of FLAIR in MRI-Negative Cushing's Disease. Journal of Neurosurgery 2018;129(3):620–28. https://doi.org/10.3171/2017.4.jns17234
7. Vitale G, Tortora F, Baldelli R, et al. A.B.C. Group. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. Endocrine. 2017;55(3):691–696. https://doi.org/10.1007/s12020–016–1038-y
8. Ghorbani M, Akbari H, Griessenauer CJ, et al. Lateralization of inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease correlates with cavernous sinus venous drainage patterns, but not tumor lateralization. Heliyon. 2020;22;6(10): e05299. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05299
9. Cavalcante LBCP, Freitas TC, Musolino NRC, et al. High accuracy of bilateral and simultaneous petrosal sinus sampling with desmopressin for the differential diagnosis of pediatric ACTH-dependent Cushing's syndrome. Pituitary. 2020;25;23(5):507–14. http://dx.doi.org/10.1007/s11102-020-01051-1
10. Chen S, Chen K, Lu L, et al. The effects of sampling lateralization on bilateral inferior petrosal sinus sampling and desmopressin stimulation test for pediatric Cushing's disease. Endocrine 2019;63(3):582–91. https://doi.org/10.1007/s12020–018–1779-x
11. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, et al. Accuracy of Bilateral Inferior Petrosal or Cavernous Sinuses Sampling in Predicting the Lateralization of Cushing's Disease Pituitary Microadenoma: Influence of Catheter Position and Anatomy of Venous Drainage. The Journal of Clinical Endocrinology & amp; Metabolism. 2003;88(1):196–203. http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002–020374
12. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, et al. Cushing's disease. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009;23(5):607–23. https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001
13. Teramoto A, Yoshida Y, Sanno N, et al. Cavernous sinus sampling in patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome with emphasis on inter- and intracavernous adrenocorticotrophic hormone gradients. J Neurosurg. 1998;89(5):762–8. https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.5.0762
14. Doppman JL, Nieman LK, Chang R, et al. Selective venous sampling from the cavernous sinuses is not a more reliable technique than sampling from the inferior petrosal sinuses in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1995;80(8):2485–2489. https://doi.org/10.1210/jc.80.8.2485
15. Mamelak AN. Venous angiography is needed to interpret inferior petrosal sinus and cavernous sinus sampling data for lateralizing adrenocorticotropin-secreting adenomas. Journal of Clinical Endocrinology & amp; Metabolism. 1996;1;81(2):475–81. http://dx.doi.org/10.1210/jc.81.2.475
16. Jarial KDS, Bhansali A, Mukherjee KK, et al. Prolactin-adjusted ACTH Ratio in Predicting Lateralization of ACTH Source During Simultaneous Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling in Patients with Cushing's Disease. Indian J Endocrinol Metab. 2019;23(1):56–59. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_486_18
17. Qiao X, Ye H, Zhang X, et al. The value of prolactin in inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in Cushing's disease. Endocrine. 2014;17;48(2):644–52. http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0338-3
18. Mulligan GB, Faiman C, Gupta M, et al. Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the localization of pituitary adenomas in Cushing's disease. Clin Endocrinol. 2012;77(2):268–74. https://doi.org/10.1111/j.1365–2265.2012.04339.x
19. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, et al. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2285–93. https://doi.org/10.1210/jc.2012–3943
20. Andereggen L, Mariani L, Beck J, et al. Lateral one-third gland resection in Cushing patients with failed adenoma identification leads to low remission rates: long-term observations from a small, single-center cohort. Acta Neurochirurgica. 2021;3;163(11):3161–9. http://dx.doi.org/10.1007/s00701-021-04830-2

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_68

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ БИОВИЗУАЛИЗАЦИИ НЕРВОВ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, К. К. Куканов, С. В. Пустовой, Ю. М. Забродская

«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

РЕЗЮМЕ. Одной из главных целей различных хирургических операций является сохранение нервов, поскольку непреднамеренное повреждение может привести к появлению неврологического дефицита у пациента, включая онемение, боль, локальный паралич и другие. Идентификация нерва во время операции зависит от множества параметров, включая анатомию, текстуру, цвет и взаимосвязь с окружающими структурами с использованием освещения белым светом. Использование флуоресцентной маркировки нервов может усилить контраст между нервами и прилегающими тканями во время операции, что может привести к улучшению результатов.

ЦЕЛЬ. Анализ результатов пилотных исследований в области флуоресцентной биовизуализации нервов применительно к нейрохирургической практике.

МАТЕРИАЛЫ. В анализ включены публикации сообщающие о результатах применения методик флуоресцентной биовизуализации нервов с разными индукторами флуоресценции.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На данный момент перспективными фотосенсибилизаторами, обладающими большинством желаемых характеристик для флуоресцентной хирургии нервов под визуальным контролем *in vivo* являются флуоресценты GE3126, оксазин 4, Cy5-NP41.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В идеальных условиях флуоресцентная визуализация нервных волокон *in vivo* превосходит другие методы из-за возможности получения сигнала в реальном времени, высокого пространственного разрешения, высокой чувствительности, простоты в эксплуатации и низкой стоимости. Хотя методы флуоресцентной визуализации не используются широко в клинической идентификации нервов, они демонстрируют исключительные перспективы, позволяющие существенно снизить риск неврологического дефицита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: флуоресценция нервов, хирургия, результаты, биовизуализация.

Для цитирования: *Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М., Куканов К. К., Пустовой С. В., Забродская Ю. М. Возможности интраоперационной флуоресцентной биовизуализации нервов в нейрохирургической практике. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):68–83. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_68*

A POSSIBILITIES OF INTRAOPERATIVE NERVE FLUORESCENT BIOVISUALIZATION IN NEUROSURGICAL PRACTICE

A. Yu. Rynda, V. E. Olyushin, D. M. Rostovtsev, K. K. Kukanov, S. V. Pustovoi, Yu. M. Zabrodskaya

"Russian Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenov" — a branch of "the National Medical Research Center named after V. A. Almazov" Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia, 191014, st. Mayakovskaya, 12. E-mail: fmrc@.almazovcentre.ru

ABSTRACT. One of the main purpose of various surgical operations is to preserve the nerves, since unintentional damage can lead to neurological deficits in the patient, including numbness, pain, local paralysis, and others. Nerve identification during surgery depends on a variety of parameters, including anatomy, texture, color, and relationship to surrounding structures using white light illumination. The use of fluorescent labeling of nerves may enhance the contrast between nerves and adjacent tissues during surgery, which may lead to improved outcomes.

PURPOSE OF THE STUDY. Analysis of the results of pilot studies in the field of fluorescent biovisualization of nerves in relation to neurosurgical practice.

MATERIALS. The analysis includes publications reporting on the results of the application of methods of fluorescent biovisualization of nerves with different fluorescence inducers.

RESULTS. Currently, promising photosensitizers that have most of the desired characteristics for in vivo image-guided fluorescent nerve surgery are fluorescents GE3126, oxazine 4, Cy5-NP41.

CONCLUSION. Under ideal conditions, *in vivo* fluorescence imaging of nerve fibers is superior to other methods due to its real-time signal acquisition, high spatial resolution, high sensitivity, ease of operation, and low cost. Although fluorescence imaging techniques are not widely used in the clinical identification of nerves, they show exceptional promise for significantly reducing the risk of neurological deficits.

KEY WORDS: nerve fluorescence, nerve surgery, results, surgery, bioimaging.

For citation: *Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Kukanov K. K., Pustovoi S. V., Zabrodskaya Yu. M. Possibilities of intraoperative fluorescent bioimaging of nerves in neurosurgical practice. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2023;15(1):68–83. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_68*

Введение.

Одной из фундаментальных целей множества хирургических операций является сохранение функции нерва для сведения к минимуму неврологического дефицита у пациента. Текущая идентификация нерва во время операции использует не поддающиеся количественной оценке критерии, такие как анатомия, текстура, цвет и связь с окружающими структурами. В случаях травмы, опухолевой инвазии или инфекции идентификация нерва с использованием вышеуказанных критериев может быть еще более сложной задачей. Используя коэффициент отражения белого света, визуальная разница между нервами, особенно небольшими нервами, такими как вегетативные нервы, и соседними тканями может быть незаметной. Непреднамеренное повреждение этих тонких или скрытых ветвей нервов является одним из наиболее болезненных, но непреднамеренных последствий хирургического вмешательства, которое может привести к потере функции, онемению и вызванной хирургическим вмешательством нейропатической боли [1–5].

Нынешние методы визуализации нервов, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и ультразвук высокого разрешения, не могут предоставить хирургам рекомендации в реальном времени во время хирургических операций. Таким образом, даже если местонахождение нерва подтверждено, у хирурга нет прямого визуального контроля, чтобы определить длину или ориентацию нервных волокон. Раньше, интраоперационное распознавание нервов в основном зависело от опыта хирурга. Но теперь методы оптической визуализации, в которых используется флуоресцентный режим, позволяют напрямую интраоперационно визуализировать интересующие области на операционном поле, что может улучшить идентификацию нервов в реальном времени во время операций [1, 3, 6–9].

За последние несколько лет произошел взрыв клинических испытаний в области флуоресцентной визуализации опухолей (злокачественных и доброкачественных), сосудов и нервов для улучшения диагностики и точных операций [2, 4, 10–14]. Хирургия под флуоресцентным контролем быстро набирает обороты благодаря возможности оценки нормальных и пораженных тканей в режиме реального времени. Экспоненциальный рост интереса к этой области был продемонстрирован увеличением количества опубликованных статей за последние десятилетия [1, 7, 11, 14, 15]. По сравнению с другими методами, упомянутыми ранее, флуоресцентная визуализация обладает преимуществами охвата широкого поля, высокого пространственного разрешения и скорости оптической визуализации без ионизирующего излучения, а также меньшей потенциальной неопределенности во время работы [1, 3, 4, 6, 8].

Использование флуоресцентов с целью маркировки нервных волокон, участков их поражения или важных хирургических структур позволяет хирургу визуализировать сигналы, которые скрыты под мышцами и жиром, в режиме реального времени во время диссекции [1, 4, 8]. В этом обзоре мы обобщили разработанные в настоящее время методики флуоресценции для нацеливания на нервы и сосредоточились на методах оптической визуализации нервов *in vivo* с применением прямого интраоперационного контроля.

Материалы.

Первой попыткой окрашивания нервов путем ретроградной маркировки с помощью флуоресцентного метода было использование красителя Evans Blue, что вызвало значительный сдвиг в области флуоресцентных красителей для окрашивания нервов и применения в других областях [15]. Эти флуоресценты в настоящее время в значительной степени вытеснены более современными флуорофорами такие как: FG (Fluoro-Gold), FB (Fast Blue), вирусами, токсинами, белками/пептидами и синтезированными органическими молекулами [15–18].

Современные методы окрашивания нервов определяют две стратегии:

1) ретроградное или антероградное отслеживание отдельных аксональных трактов с использованием нейротропных вирусных индикаторов или невирусных индикаторов [3,17].

Так одним из методов данной технологии является введение флуоресцентных веществ непосредственно в нерв рассеченного периферического нерва (ПН) или нанесение индикаторов на край рассечения рассеченного нерва [1–3, 19–21].

2) отображение всех нервов с использованием флуоресцентов или целевых комплексов флуоресцент/нерв для проникновения через гемато-нейрональный барьер (ГНБ) (т. е. доставка флуоресцентных веществ через сосуды и отображении всех нервов/ПН после системного введения).

Есть два пути доставки флуоресцентов этим методом; во-первых, конъюгировать флуоресцент со специфичной для нерва молекулой-мишенью, чтобы они могли избирательно накапливаться в нервных волокнах; второй использует небольшие органические флуоресцентные молекулы для просачивания в нервные ткани из микрососудов внутри нервных волокон [1, 2, 22].

Преимущество метода заключается в том, что ГНБ предотвращает утечку всех биомолекул во внутриневральную ткань, кроме самых маленьких

и обычных флуоресцентных агентов визуализации, тем самым обычно предотвращая любое неспецифическое накопление [1–3].

В настоящий момент существуют в основном три пути доставки флуоресцентных веществ, нацеленных на нерв.

1. Вещества, нацеленные на аксоны

Как правило, это нейротропные вирусы, которые представляют собой набор вирусных векторов, которые заражают нейроны и распространяются по нейронным связям, такие как вирус псевдобешенства, вирус бешенства, вирус леса Семлики и аденоассоциированные вирусы [17]. Использование сконструированного вируса, несущего определенные репортерные гены, например, люциферазу, пероксидазу и зеленый флуоресцентный белок (GFP), позволяет отслеживать пространственное и временное развитие инфекции *in vivo* в режиме реального времени. Однако данная методика флуоресцентной биовизуализации не может работать последовательно для разных моделей, особенно из-за отсутствия эффективных инструментов отслеживания вирусов для млекопитающих. Кроме того, используемые в настоящее время инструменты отслеживания вирусов ограничены для клинических исследований из-за их патогенности и вирулентности [1–3].

Многие невирусные индикаторы, в том числе биотин декстранамин (BDA), FG, FB, Dio, и бактериальные токсины, теперь доступны в доклинических моделях [15, 16, 19]. Эти флуоресценты обладают преимуществами безопасности и простоты использования по сравнению с вирусными трассерами. Однако они по-прежнему страдают другими недостатками, среди которых ключевой проблемой является сильное затухание сигнала с каждым синаптическим шагом. Кроме того, ретроградная или антероградная доставка требует локальной инъекции флуоресцента в нейрональный тракт или терминальное поле иннервации [4, 5, 23–28]. Недостатком этого метода является то, что каждый раз маркируется только одно нервное волокно, а маркировка аксонов может занять несколько дней из-за медленного аксонального транспорта [4, 6].

Существуют исключения для агентов, нацеленных на аксоны, которые не ограничиваются только местной инъекцией, например, нейронные антитела и пептиды. Так например, антитело к тубулину β-III (TUJ-1) представляет собой нейрональный маркер, который связывается с микротрубочками нейрона и может использоваться для мечения как в ЦНС, так и ПН; антитело к агриновому белку связывается с аксонами моторных нейронов и может быть использовано для специфического мечения ПН; антитело к тирозингидроксилазе связывается с адренергическими нервами и может использоваться для мечения симпатических волокон; и везикулярный транспортер ацетилхолина, специфически связывающийся с холинергическими нервами, может быть использован для мечения парасимпатических волокон. Антитела имеют преимущества, в том числе высокое сродство и селективность по отношению к нейронам, но также сообщается, что им требуется длительное время циркуляции для накопления в нужных местах и выведения для оптимального контраста нерв/мышца. Так для быстрого мечения нервов были отобраны и применены некоторые нервные пептиды. Пептид Hsp1a, полученный из яда перуанского птицееда, является сильнодействующим и селективным по подтипу ингибитором потенциал зависимых натриевых каналов подтипа 1.7, который можно использовать в качестве мишени для ПН, в естественных условиях [4, 16, 28,].

2. Флуоресценты, нацеленные на миелин

Гемато-нейрональный барьер избирательно ограничивает обмен веществ между кровью и ПНС, подобно ГЭБ. Для отображения флуоресцентами всех нервов необходимо, чтобы флуоресценты пересекали ГНБ после внутривенной инъекции. Так была разработана серия небольших флуоресцентных органических молекул, нацеленных на миелиновую оболочку, и они использовались для выделения нервов *in vivo*. Например, было показано, что флуоресценты *styryl pyridinium* (FM) метят органы мышечного веретена, вкусовые рецепторы и ноцицепторы, такие как ганглии задних корешков и ганглии тройничного нерва [16, 23–25]. Производные стильбена 4,4’-диамино-транс-стильбен (DAS) и производное кумарина, производное кумарина 3-(4-аминофенил)-2H-хромен-2-он (CMC), обладают специфичностью к миелину и проявляют сигнал флуоресценции в ткани головного мозга [23]. Дистирилбензольные флуорофоры (DSB), такие как, 1,4-бис(п-аминострил)-2-метоксибензол (BMB), 1,4-бис(4-аминостирил)-2-диметоксибензол (BDB) и GE выделяют все нервные ткани после системного введения [25]. Gibbs S. L. с соавторами предположили, что общая конфигурация трехкольцевой системы является доминирующей чертой, влияющей на специфичность флуоресцентной визуализации нерва. Однако ни одна из вышеупомянутых молекул не является оптимальным выбором для идентификации нервов с помощью флуоресцентной визуализации из-за коротких длин волн этих соединений, на которые легко влияет аутофлуоресценция других тканей, не относящихся к нервам. Кроме того, эти молекулы обладают высокой липофильностью и зарядом, а также высоким сродством к жировым тканям, что приводит к низкому SNR (отношение сигнал-шум) [5, 14].

3. Флуоресценты, нацеленные на эндоневрий

В имеющихся исследованиях сообщается, что различные небольшие молекулы и олигопептиды могут связываться с эндоневрием волокон ПН и могут быть использованы для мечения нервов *in vivo* [12, 19, 20–23, 26–39]. Например, недавно было продемонстрировано, что оксазиновый флуорофор демонстрирует как флуоресценцию в ближней инфракрасной области, так и сильную нервную специфичность, которая может окрашивать все нервы *in vivo* после

системного введения [12]. Группа Gibbs S. L. с соавторами создала обширную библиотеку флуорофоров оксазина на основе структуры оксазина 1 и оксазина 4 и провела скрининг четырех производных оксазина (LGW01–08, LGW05–75, LGW04–31 и LGW03–76) с помощью тестирования флуоресценции нервов *in vivo* [14, 33].

Так же другой группой исследователей изучающих флуоресценты нацеленные на эндоневрий было доказано, что нервный пептид 41 (NP41) и нервный пептид 401 (NP401), предпочтительно связываются с ПН, а не с не нервными тканями, среди которых NP401 проявляет более высокое сродство к нервам человека [20–22]. Лектины, такие как агглютинин зародышей пшеницы (WGA), лектин арахиса (PNA), лектин томата (LEL) и лектин красной фасоли (PHA-L), представляют собой белки, способные прочно связываться с углеводами, и также иметь специфическое сродство связи с периферическими нервами [4, 26].

Другие флуоресценты для маркировки нервов

Существуют и другие флуоресценты, которые использовались для выделения ПН. Например, было доказано, что 4–(4-диэтиламиностририл)–N–метилпиридиний йодид полезен при местном применении для окрашивания нервных окончаний, но также сообщалось, что он токсичен для нервов из-за его связывания с митохондриями в нервных окончаниях. Индоцианиновый зеленый (ICG), излучающий в ближней ИК-области, и который был одобрен Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), также использовался для непрямой визуализации нервов при хирургических операциях. ICG не проявляет специфического нацеливания на нервы, но может оставаться ограниченно в сосудистом русле, тем самым усиливая *vaso nervorum* внутри нервов. Но визуализация нервов с помощью ICG была неадекватной, когда нервы были скрыты другими окружающими тканями, особенно в анатомических областях с большим количеством сосудов. Поэтому были разработаны и применены для визуализации ПН несколько аналогов ICG с излучением NIR (ближняя инфракрасная зона), таких как LS 601 и 3,3'-диэтилтиатрикарбоцианин йодид (DBT) [28, 31].

В таблице ниже представлены основные флуоресцентные вещества, которые использовались для флуоресцентной идентификации нервов *in vivo* (таблица 1).

Таблица 1. Флуоресцентные вещества, использованные для визуализации нервов *in vivo.*
Table 1. Fluorescent substances used for nerve imaging *in vivo*

Вещество	Класс	Антиген цель	Путь распространения	Возбуждение, длина волны, нм	Эмиссия, длина волны, нм	Визуализация нерва
Fluorogold [15]	карбоцианиновый краситель	аксон	интракохлеарное	361	536	VIII ч.м.н.
Fast blue [15]	карбоцианиновый краситель	аксон	интракохлеарное	365	420	VIII ч.м.н.
BMB-PM [9, 16]	малые молекулы	миелин	внутрисосудистое	393	503	плечевое сплетение, II, V ч.м.н., седалищный нерв
GE 3126 [5, 25]	малые молекулы	миелин	внутрисосудистое	395	583	плечевое сплетение, II, V ч.м.н., седалищный нерв
GE 3111 [5, 25]	малые молекулы	миелин	внутрисосудистое	396	594	плечевое сплетение, II, V ч.м.н., седалищный нерв
GE 3082 [5, 25]	малые молекулы	миелин	внутрисосудистое	414	584	плечевое сплетение, II, V ч.м.н.
Dio [27]	карбоцианиновый краситель	аксон	интракорпоральное	484	501	кавернозные нервы
FastDio [18]	карбоцианиновый краситель	аксон	внутримышечное	484	501	VII ч.м.н.
NeuroTrace [19]	малые молекулы	эндоневрий	внутримышечное	500	525	гастро-энтеральные сплетения
Dylight550-GT1b 2b-550 [24]	моноклональные антитела	миелин	внутрисосудистое	563	576	ЦНС, сплетения ЖКТ, предстательной железы, седалищный нерв, спинной мозг, шейные ганглии, сплетения мочеполовой системы
оксазин 4 [12]	малые молекулы	эндоневрий	внутрисосудистое	616	635	плечевое сплетение, II, V, VII, VIII ч.м.н., возвратный гортанный нерв, седалищный нерв
Лектин арахиса (PNA) [26]	олигосахарид	эндоневрий	внутримышечное	640	680	седалищный нерв
Лектин красной фасоли (PHA-L) [26]	олигосахарид	эндоневрий	внутримышечное	640	680	седалищный нерв
Лектин томата (LEL) [26]	олигосахарид	эндоневрий	внутримышечное	640	680	седалищный нерв
Лектин зародыша пшеницы (WGA) [26]	олигосахарид	эндоневрий	внутримышечное	640	680	седалищный нерв
CMC [23]	малые молекулы	миелин	внутрисосудистое	345, 407, 655	479, 551, 674	ЦНС, седалищный нерв
FAM-NP41 [20, 21, 22]	олигопептиды	эндоневрий	внутрисосудистое	450-490	500-550	плечевое сплетение, седалищный нерв, VII ч.м.н.
ICG (индоциановый зеленый) [28]	цианиновый краситель	Vaso nervorum	внутрисосудистое	780-805	820-835	VII ч.м.н., периферические нервы
Холерный токсин B (CTb-488) [27, 35]	конъюгат бактериального токсина	ретроградный аксональный транспорт	внутримышечное, интракорпоральное	495	519	VII ч.м.н., периферические нервы

Результаты.

Оптическая визуализация нервов с использованием флуоресцентных методов.

Отображение всех волокон ПН *in vivo* с помощью конъюгатов флуоресцента и пептида.

Специфичные для нервов белки/пептиды являются мощными инструментами для выполнения мечения нервов. Так в репрезентативной работе Nguyen L. и его коллеги разработали серию пептидов с помощью фаговой визуализационной методики и выделили нервный пептид (NP41), который предпочтительно связывается с нервной тканью ПН по сравнению с соседними не нервными тканями. Олигопептид NP41 был получен путем селекции *in vitro* с использованием вырезанных у мышей ПН или очищенного миелинового белка и селекции *in vivo* после инъекции фага живым мышам и дальнейшим изъятием нервов для выделения фага. NP41 специфически связывается с ламинином вдоль эпиневрия, обеспечивая возможность усиленного интраоперационного мечения нервов. Путем конъюгации флуоресцеин-5(6)-карбонильной группы (FAM) или флуорофора Cy5 с пептидом и системного введения конъюгатов удалось выделить все ПН, и даже были ярко помечены ветви нервов диаметром до 50 мкм. При этом в ЦНС не наблюдалось никакой флуоресценции, поскольку NP41 не проникал через ГЭБ (рис. 1) [4].

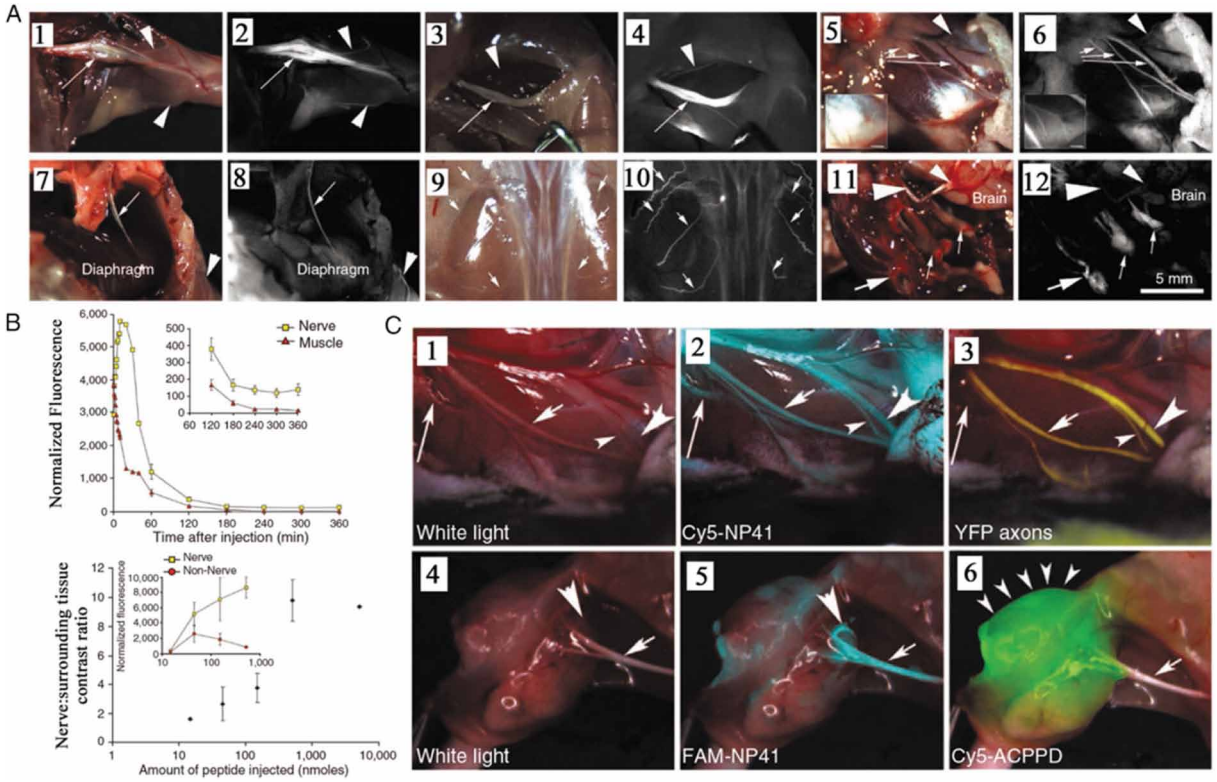


Рисунок 1.

A) Исследование нервов у мышей после системного введения флуоресцентного пептида FAM-NP41. 1,2 — нативное изображение и изображение флуоресценции плечевого сплетения; 3,4 — нативное изображение и изображение флуоресценции седалищного нерва; 5,6 — нативное изображение и изображение флуоресценции лицевого нерва; 7,8 — нативное изображение и изображение флуоресценции диафрагмального нерва; 9,10 — нативное изображение и изображение флуоресценции дорсальных кожных нервов; 11,12 — нативное изображение и флуоресцентное изображение нервов основания черепа в дорсальной проекции.

B) Время флуоресценции (верхний график) и зависимость флуоресценции от дозы (нижний график) связывания FAM-NP41 с нервной и не нервной тканью.

C) Выявление скрытых ветвей нерва при введении флуоресцента NP41, невидимые при стандартном освещении и в сравнении с желтым флуоресцентным белком (YFP). 1–3 Правый лицевой нерв и его разветвления у трансгенной мыши, меченной желтым флуоресцентным белком, которой вводили Cy5-NP4 (4–6). (L. Nguyen et al.)[4].

Figure 1.

A) Examination of nerves in mice after systemic administration of the fluorescent peptide FAM-NP41. 1,2 — native image and fluorescence image of the brachial plexus; 3,4 — native image and fluorescence image of the sciatic nerve; 5,6 — native image and fluorescence image of the facial nerve; 7,8 — native image and phrenic nerve fluorescence image; 9,10 — native image and fluorescence image of the dorsal cutaneous nerves; 11,12 — native image and fluorescent image of the nerves of the base of the skull in the dorsal projection.

B) Fluorescence time (upper graph) and fluorescence versus dose (lower graph) of FAM-NP41 binding to neural and non-nervous tissue.

C) Identification of hidden nerve branches with NP41 fluorescent, invisible under standard illumination and compared to yellow fluorescent protein (YFP). 1–3 Right facial nerve and its ramifications in a yellow fluorescent protein labeled transgenic mouse injected with Cy5-NP4 (4–6). (L. Nguyen et al.) [4].

В других работах группа Nguyen L. также обнаружили, что поглощение флуоресцентного NP41 наблюдалось в эпиневрии лицевых нервов мышей. А дегенерирующие ветви лицевого нерва можно было пометить флуоресцентным NP41 в течение 9 месяцев после пересечения основной ветви нерва. После этого та же группа объявила о разработке другого пептида NP401 с более высоким сродством к ПН. Кроме того, пептид NP401 показал высокую контрастность нерва и мышцы на местных срезах ткани человека *ex vivo*. Также сообщалось, что антитела к нервным волокнам, меченным флуорофорами, могут избирательно накапливаться в ПН *in vivo* [36].

Например, группа Sheikh K.A. разработала методику позволяющую отображать ПН с помощью антиганглиозидного антитела, меченного Dylight550, и идентифицировать сегменты нервов с дегенерацией и регенерацией аксонов с помощью макроскопии *in vivo* у живых животных [28].

В некоторых случаях специфическая для нерва мишень неизвестна. При использовании обычных стратегий молекулярной визуализации, нацеленных на рецепторы, обычно ищут внеклеточно экспрессируемые мишени. В этом смысле нулевой миелиновый белок (MPZ или P0), большой гомотипический белок, состоящий из 124 аминокислотных остатков, который составляет 80 % содержания белка в периферическом миелине, и который расположен на внешней мембране шванновских клеток, образующих миелиновую оболочку, наверняка будет мишенью, которую стоит изучать. Уникально то, что P0 специфичен для ПНС и не экспрессируется в ЦНС. В ЦНС формированию миелиновой оболочки способствуют адгезивные свойства протеолипидного белка миелина (PLP) [1, 20, 22].

Так Buckle T. с соавторами использовали укороченные гомотипические пептидные последовательности на основе белка P0 с цианиновым красителем Cy5 (соединение Cy5-$P0_{101–125}$) для флуоресценции тканей *in vitro* и *ex vivo*. Cy5-$P0_{101–125}$ позволил провести *in vivo* флуоресцентную визуализацию седалищного нерва после местного внутривенного введения и продемонстрировал совместимость с клиническим флуоресцентным лапароскопом во время оценки на модели животного, подвергающейся роботизированной хирургии. Данные биораспределения показали, что при внутривенном введении Cy5-$P0_{101–125}$ не проникает в центральную нервную систему (рис. 2) [1].

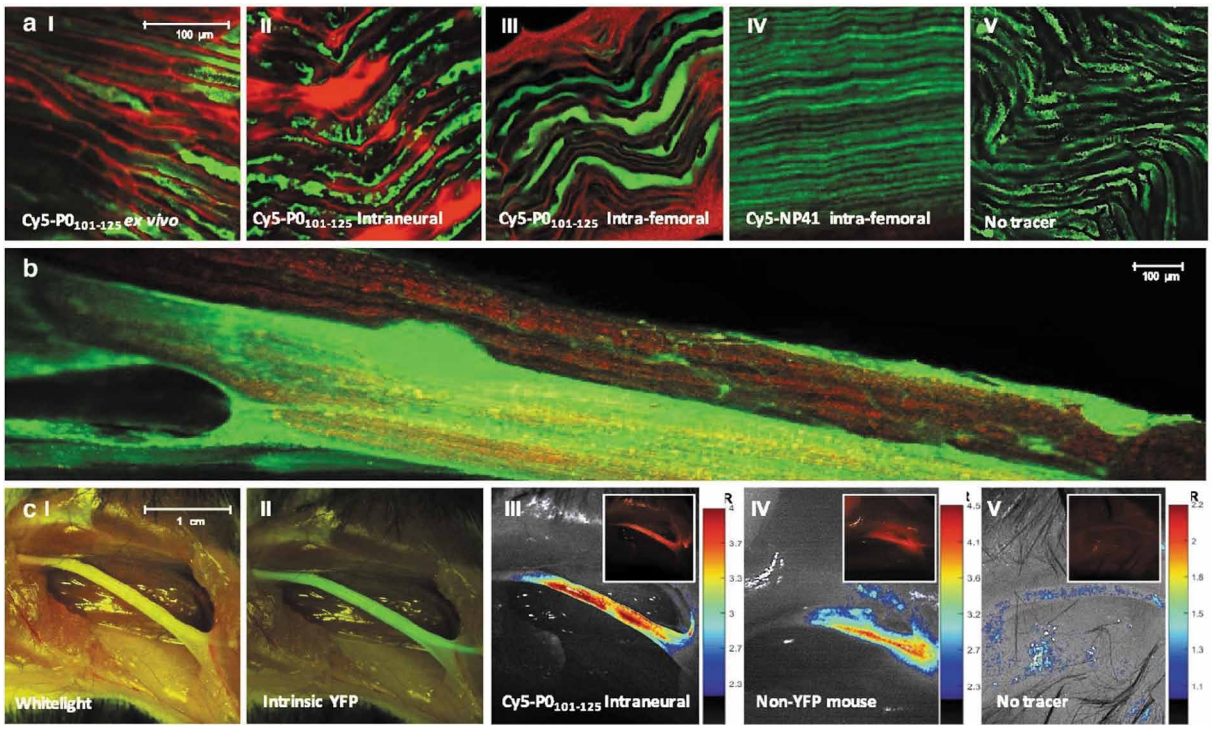


Рисунок 2. *Ex vivo* **и** *in vivo* **визуализация седалищного нерва мышей.**
A. 63-кратное увеличение седалищного нерва после (I) инкубации *ex vivo*, **(II) внутриневрального введения или (III) внутривенного введения (v. femoralis) Cy5-$P0_{101–125}$. (IV) Флуоресцентное конфокальное изображение седалищного нерва F после внутривенного введения (v. femoralis) Cy5-NP41 или (V), когда индикатор не применялся.**
B. *In vivo* **флуоресцентное конфокальное изображение седалищного нерва в большом поле зрения у трансгенной мыши, меченной желтым флуоресцентным белком Thy-1 YFP (YFP — желтый флуоресцентный белок) через 1 ч после внутривенного введения (v. femoralis) Cy5-$P0_{101–125}$. Cy5 выделен красным, а YFP, расположенный в аксонах мышей Thy-1 YFP, выделен зеленым.**
C. Изображения микроскопии *in vivo*, **показывающие (I) изображение седалищного нерва в белом свете и (II) собственный сигнал YFP у мыши Thy-1 YFP. Обработка изображения после освещения седалищного нерва после внутриневрального введения Cy5-$P0_{101–125}$ у (III) мыши Thy-1 YFP, (IV) у мыши без YFP и (V) без применения индикатора. На вставках показано необработанное флуоресцентное изображение. Масштабная линейка представляет собой отношение нерва к фону. (T. Buckle et al.) [1].**

Figure 2. *Ex vivo* **and** *in vivo* **visualization of the sciatic nerve of mice.**
A. 63-fold enlargement of the sciatic nerve after (I) *ex vivo* **incubation, (II) intraneural injection, or (III) intravenous injection (v. femoralis) of Cy5-P0$_{101–125}$. (IV) Fluorescent confocal image of the sciatic nerve F after intravenous (v. femoralis) Cy5-NP41 or (V) when the indicator was not applied.**
B. *In vivo* **large field of view fluorescent confocal image of the sciatic nerve in a transgenic mouse labeled with the yellow fluorescent protein Thy-1 YFP (YFP is a yellow fluorescent protein) 1 h after intravenous (v. femoralis) Cy5-P0$_{101–125}$. Cy5 is highlighted in red and YFP located in the axons of Thy-1 YFP mice is highlighted in green.**
C. *In vivo* **microscopy images showing (I) white light image of the sciatic nerve and (II) native YFP signal in a Thy-1 YFP mouse. Image processing after illumination of the sciatic nerve after intraneural administration of Cy5-P0$_{101–125}$ in (III) a Thy-1 YFP mouse, (IV) in a mouse without YFP, and (V) without the use of an indicator. The insets show the raw fluorescent image. The scale bar represents the ratio of nerve to background. (T. Buckle et al.) [1].**

Как указывают авторы P0$_{101–125}$ оказался мощным нервно-специфическим агентом, способным нацеливаться на P0/миелин в условиях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, не создавая угрозы токсичности, связанной с ЦНС [1].

В дополнение к красителям для выделения нервов при хирургии под флуоресцентным визуальным контролем предполагается использование коротких пептидов, связывающихся с нервами, в качестве носителей терапевтических агентов. Такие сопряженные системы могут способствовать восстановлению/регенерации поврежденных нервов как в периферической нервной системе, так и в спинном мозге. Небольшой размер нервных пептидов, таких как NP401, также делает их идеальными для покрытия наночастиц или дендримеров для доставки большого количества лекарств или агентов визуализации в нервную систему. NP41 служит полезным агентом для отслеживания нервов у живых животных, требующих быстрого связывания и клиренса флуоресцентного агента. Поэтому следует ожидать, что NP401 или его оптимизированный вариант могут оказать огромное влияние на результаты лечения пациентов, помогая хирургам идентифицировать нервы до их обнажения во время операции [20–22].

Наночастицы (НЧ) в качестве флуоресцентных меток для отображения волокон ПН *in vivo.*

Благодаря быстрому развитию нанотехнологий в последние десятилетия люминесцентные наноматериалы стали привлекать внимание, благодаря их превосходным оптическим свойствам, стабильности и биосовместимости. В последнее время эта концепция применялась при визуализации ПН после комбинации флуоресцентных нейропептидов со специфическими для нерва мишенями. Например, группа Lin Q. разработала метод маркировки седалищного нерва путем конъюгации флуоресцентных наноточек Au (AuND) с холерным токсином B (CTB). При анализе эндоцитоза AuNDs-CTB с помощью просвечивающей электронной микроскопии они обнаружили, что наночастицы флуоресцента в основном располагались в лизосомах в цитоплазме. После локального введения флуорофора AuND-CTB крысам вещество ретроградно транспортировались в спинной мозг на расстояние более 5 см. Благодаря длительному удерживанию наночастиц внутри клеток этот флуорофор может удерживаться в нерве до 2-х суток [35].

В других работах сообщалось, что в дополнение к длительному удержанию в месте нацеливания наноматериалы могут излучать флуоресценцию в спектре NIR-II, что может обеспечить визуализацию глубоких анатомических структур с беспрецедентной степенью четкости [29, 37].

Так группа Zhang X. с соавт. синтезировала флуоресцент QD PbS (квантовые точки на основе сульфида свинца), испускающие в спектре NIR-II, и конъюгировала QD с пептидом NP41 через сшивающий линкер, содержащий несколько N – гидроксисукцинимидных сложно эфирных малеимидных групп. Они показали, что после внутривенного введения флуоресцента мышам плечевое сплетение и седалищный нерв неинвазивно подсвечивались в спектре NIR-II. Визуализирующие агенты NP41-QD позволяли отображать пересеченные и повторно сшитые нервы, предполагая, что эта методика потенциально может применяться в качестве руководства при лечении ятрогенных повреждений нервов во время первоначального повреждения (рис. 3) [29].

В последнее время с целью визуализации нервов также сообщалось о совмещении NP41 с другими оптическими метками, такими как магнитные нанопептиды. Учитывая это, группа Tian J. пометила суперпарамагнитные наночастицы (НЧ) оксида железа (SPIO НЧ) с помощью NP41 и визуализировала плотность нервов в опухолевой ткани (рис. 4) [32].

Отображение всех нервных волокон *in vivo* с помощью малых органических молекул.

Флуоресцентная визуализация нервов *in vivo* с помощью низкомолекулярных флуоресцентов также проводилась в последние несколько лет. В отличие от активных целевых биомолекул, синтетические органические молекулы связываются с нервами посредством пассивной утечки из кровеносных сосудов внутри нервных волокон. Для достижения такого пассивного нацеливания молекулы должны быть достаточно маленькими и иметь достаточную липофильность для пересечения ГНБ. Теоретически органические молекулы должны быть менее 500 Да, и иметь коэффициент распределения от 0,5 до 3,0 (логарифм D при pH 7,4) [9, 12, 15, 16, 19, 23].

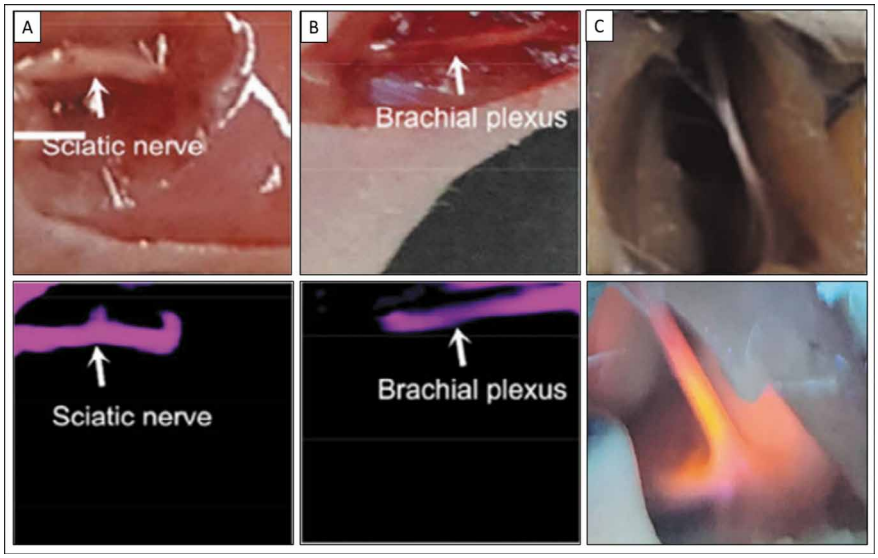


Рисунок 3. Сравнение светлопольных и флуоресцентных изображений седалищного нерва A. и плечевого сплетения B. после введения QD Pb S. C. Флуоресцентное изображение седалищного нерва после инъекции AuNDs-CTB. (X. Zhang et al.) [29, 35].
Figure 3. Comparison of bright-field and fluorescent images of the sciatic nerve A. and the brachial plexus B. after QD PbS injection. C. Fluorescent image of the sciatic nerve after AuNDs-CTB injection. (X Zhang et al.) [29, 35].

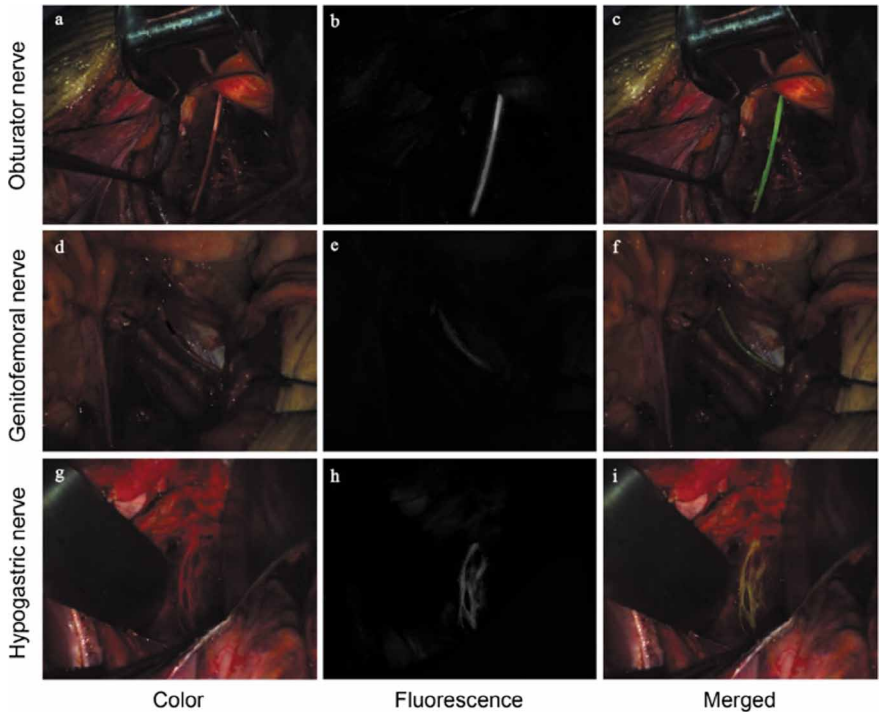


Рисунок 4. Репрезентативные изображения флуоресценции с помощью SPIO НЧ-NP41:
a–c запирательного, d–f генитофеморального и e–h подчревного нервов. (J. Tian et al.) [32].
Figure 4. Representative SPIO NP-NP41 fluorescence images of a–c obturator, d–f genitofemoral, and e–h hypogastric nerves. (J. Tian et al.) [32].

В 2006 г. было обнаружено, что BDB проникает через ГЭБ и избирательно связывается с миелиновой оболочкой, что позволяет выявить индуцированную купризоном демиелинизацию [16]. Позже группой Stankoff B. была синтезирована молекула BMB (4,4'-[(2-метокси-1,4-фенилен) ди-(1E)-2,1-этенидил] бис-бензенамин), производная BDB и представляла собой флуоресцентную молекулу, которая применялась для флуоресцентной визуализации [9]. Группа Frangioni J. V. сообщила о эффективности флуоресцента BMB и его производной GE 3082 (4-[(1E)-2-[4-[(1E)-2-[4-аминофенил]этенил]-3-метоксифенил]этенил]бензонитрил) для операций с флуоресцентным контролем ПН [5]. И BMB, и GE 3082 выделяют центральные и периферические нервные ткани на срок до 8 часов после системного введения, и демонстрируют большие перспективы в качестве специфичных для нервов контрастных агентов для хирургии под визуальным контролем [5, 25]. Затем Frangioni J. V. и Hehir C. A. T. разработали другие аналоги DSB, на-

зываемые GE с сопряженными жесткими плоскими структурами. GE3111 и GE3126 представляют собой небольшие молекулы, что позволяет им эффективно проникать через ГНБ. После внутривенной инъекции ПН четко окрашивались *in vivo* (рис. 5, 6, 7) [39].

Визуализация нерва наблюдалась быстро в модели свиньи, в течение 5–10 минут после инъекции, а сигнал флуоресценции нерва сохранялся до 80 минут. Сигнал флуоресценции в жировой ткани был ослаблен, а мышца оставалась темной на протяжении всей процедуры, демонстрируя, что контраст между нервом и окружающей его мышцей и жировой тканью был значительно улучшен [5, 39].

Поскольку длинноволновое излучение имеет уникальные преимущества при флуоресцентной визуализации *in vivo*, недавно были разработаны несколько молекул, излучающих в ближней инфракрасной области. Например, группа Choi H.S. исследовала химические вещества на основе оксазина и подтвердила, что оксазин 4 показал самый высокий сигнал флуоресценции нерва и самый низкий фон после системного введения. Они связали это превосходство оксазина 4 над другими оксазинами с малой молекулярной массой, из-за которых оксазин 4 имел максимальное проникновение ГНБ [33]. Прямое введение оксазина 4 в нервную ткань также позволило избирательно выделять нервную ткань и улучшить радикальность операции с сохранением нерва. Следует отметить, что излучение оксазина 4 находится не в истинном окне NIR; следовательно, при применении *in vivo* он по-прежнему имеет относительно низкий SNR (рис. 8) [33].

Группа Gibbs S.L., Choi H.S. и другие исследователи смогли визуализировать излучение флуорофоров оксазина на более длинных волнах (606–708 нм). Они отобрали 4 соединения из 64 производных оксазина, которые проявляли как флуоресценцию в ближней ИК-области, так и специфичность для нервов. Из-за улучшенной глубины проникновения флуорофоров, они обнаружили, что глубокозалегающие нервные ткани, невидимые в обычном белом свете, могут быть однозначно визуализированы после системного введения этих флуорофоров при хирургии с эндоскопической флуоресцентной навигацией (рис. 9) [22, 31, 33].

Другим типом молекулы, излучающей NIR, разработанной в качестве мишени, специфичной для нерва, являются производные ICG. Группа Johnson P.J. заявила, что в то время как, ICG задерживается в ткани нейронов в месте инъекции, более гидрофильное производное ICG LS601 обладает улучшенной тропностью и распределением в нервной ткани после локальной инъекции и, таким образом, может достигать определенной цели путем как ретроградной, так и антероградной миграции. Небольшие органические молекулы перспективны из-за их способности проникать через ГНБ и прикрепляться к нервной ткани; однако они не идеальны, поскольку обладают высокой гидрофобностью и имеют тенденцию накапливаться в жировой ткани, что приводит к относительно низкому SNR (рис. 9 (E, F)) [31].

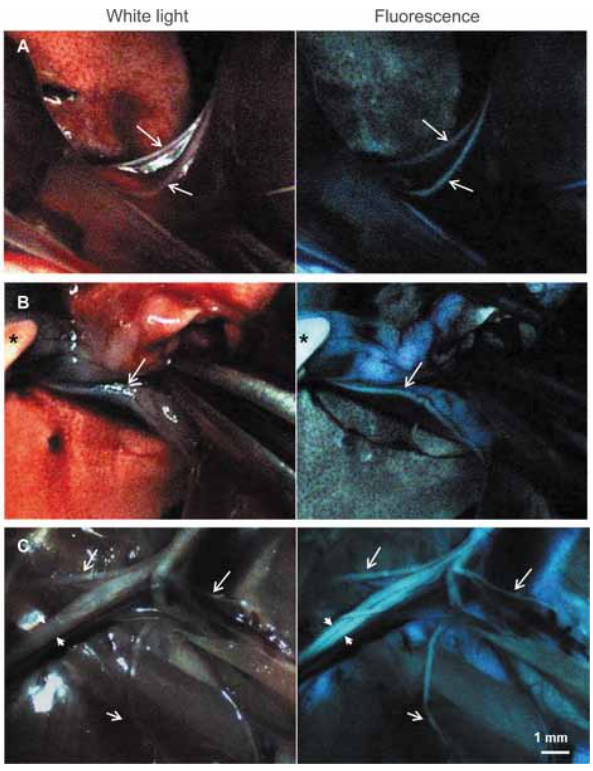


Рисунок 5. Отдельные кадры, извлеченные из видео в реальном времени, записанного во время операции с минимальным эндоскопическом доступом (A, B) и открытом доступе (C) у крысы, которой вводили 12,2 мг/кг GE3126 с использованием специального двухрежимного лапароскопического инструмента для визуализации. Стрелки указывают на нервы. В диафрагме был сделан небольшой разрез, обеспечивающий доступ эндоскопа в грудную полость, выделяя области вокруг диафрагмального нерва (A) и блуждающего нерва (B). Изображения в белом свете (левый столбец) идентифицируют анатомические маркеры (такие как легкие и кровеносные сосуды), а флуоресцентные изображения (правый столбец) показывают нервы небольшого диаметра, которые легко скрыты окружающей фасцией. (C) Открытый разрез в плечевом сплетении. Медиальные и латеральные тяжи (стрелки) легче различить в режиме флуоресценции. Нервы меньшего размера, которые лучше видны при флуоресценции, такие как надлопаточный, переднегрудной и торакодорзальный нервы, показаны белыми стрелками. Звездочка в (B) — это палец оператора в перчатке. Масштабная линейка около 1 мм. (C.A.T. Hehir et al. 2015) [39].
Figure 5. Individual frames extracted from live video recorded during minimal endoscopic access (A, B) and open access (C) surgery in a rat injected with 12.2 mg/kg GE3126 using a dedicated dual-mode laparoscopic instrument for visualization. Arrows point to nerves. A small incision was made in the diaphragm, allowing the endoscope to enter the chest cavity, highlighting the areas around the phrenic nerve (A) and the vagus nerve (B). White light images (left column) identify anatomical markers (such as lungs and blood vessels), while fluorescent images (right column) show small diameter nerves that are easily obscured by the surrounding fascia. (C) Open incision in the brachial plexus. Medial and lateral cords (arrows) are easier to distinguish in fluorescence mode. Smaller nerves that are better seen under fluorescence, such as the suprascapular, prothoracic, and thoracodorsal nerves, are indicated by white arrows. The asterisk in (B) is the operator's gloved finger. Scale bar about 1 mm. (C.A.T. Hehir et al. 2015) [39].

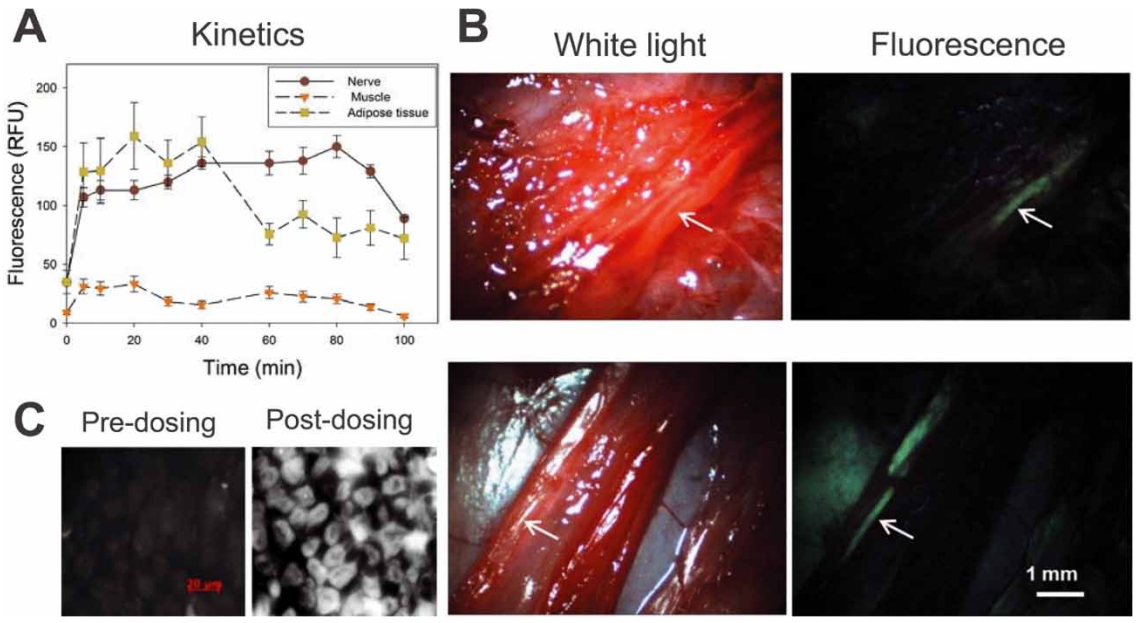


Рисунок 6. Двухрежимная эндоскопическая визуализация нервов на модели свиньи.
Свинье вводили дозу 0,74 мг/кг GE 3126. Был сделан разрез в левом плечевом сплетении, и видео было записано непосредственно перед инъекцией GE 3126 и в определенные моменты времени до 100 минут после инъекции.
(A) Были извлечены отдельные кадры и нанесены графики интенсивности флуоресценции нерва, прилегающих мышц и жировой ткани в зависимости от течения времени.
(B) Репрезентативные изображения белого света и флуоресценции, извлеченные из видео, показывают плечевое сплетение (вверху) и забрюшинную область (внизу) через 80 минут после инъекции. Нервы показаны белыми стрелками.
(C) Изображения флуоресцентной микроскопии среза нервной ткани свиньи, полученные до инъекции GE 3126 и через 90 минут после инъекции. Масштабная линейка в 1 мм; масштабная линейка в C = 20 мкм. (C.A.T. Hehir et al. 2015) [39].
Figure 6. Dual mode endoscopic nerve imaging in a porcine model.
The pig was dosed with 0.74 mg/kg GE 3126. An incision was made in the left brachial plexus and video was recorded just before the GE 3126 injection and at certain times up to 100 minutes after the injection.
(A) Individual frames were extracted and fluorescence intensity plotted for nerve, adjacent muscle, and adipose tissue over time.
(B) Representative images of white light and fluorescence extracted from the video show the brachial plexus (top) and retroperitoneum (bottom) 80 minutes after injection. Nerves are shown as white arrows.
(C) Fluorescence microscopy images of a section of porcine neural tissue taken before GE 3126 injection and 90 minutes after injection. Scale bar in 1 mm; scale bar in C = 20 µm. (C.A.T. Hehir et al. 2015) [39].

Обсуждение.

Применение минимально инвазивных процедур подкрепляется возможностью картирования областей заболевания в контексте здоровой анатомии (так называемые хирургические дорожные карты) с использованием неинвазивных предоперационных методов визуализации, таких как МРТ или ПЭТ/КТ [6, 9, 40, 41]. К сожалению, интраоперационное обнаружение предоперационно выявленных поражений/структур может быть затруднено. Например, увеличенное расстояние между хирургом и пациентом ограничивает сенсорный опыт хирурга в форме пальпации (например, при использовании хирургического робота) [18, 19, 24]. Этот недостаток можно хотя бы частично компенсировать за счет использования интервенционной молекулярной визуализации [10, 39]. На сегодняшний день эта субдисциплина визуализации в основном сосредоточена на интраоперационном обнаружении опухолевых поражений с использованием либо радио-, либо флуоресцентного контроля. Флуоресценция в хирургии онкологических заболеваний на таких сложных анатомических структурах, таких как область головы и шеи или позвоночника, где визуальный контроль используется как для обнаружения узловых метастазов, так и для выявления краев первичной опухоли [18, 22, 40, 42]. Однако в этих же анатомических структурах случайное хирургическое повреждение нервов может привести к значительным побочным эффектам, таким как потеря сенсорной чувствительности или речи, недержание мочи и другие дисфункции [18, 24, 26, 27]. Оптическая визуализация нервов имеет большое значение для сохранения нервов во время операций, выявления неврологических заболеваний и оценки прогрессирования рака [19, 22, 24]. Ятрогенное повреждение нерва является одной из причин ухудшения качества жизни больных после оперативного вмешательства. Такое хирургически индуцированное повреждение нерва не редкость: несмотря на то, что более 70 % пациентов с опухолями получают нервосберегающие операции, считается, что 30 % пациентов страдают от потери неврологических функций в течение 1 года после операции. Здесь следует отметить, что степень неврологического ущерба трудно предсказать. У пациентов с опухолями головы и шеи анатомия нервов является сложной, а рецидивирующее повреждение гортанного нерва и повреждение нижнечелюстного нерва наблюдается у 14 % пациентов, перенесших

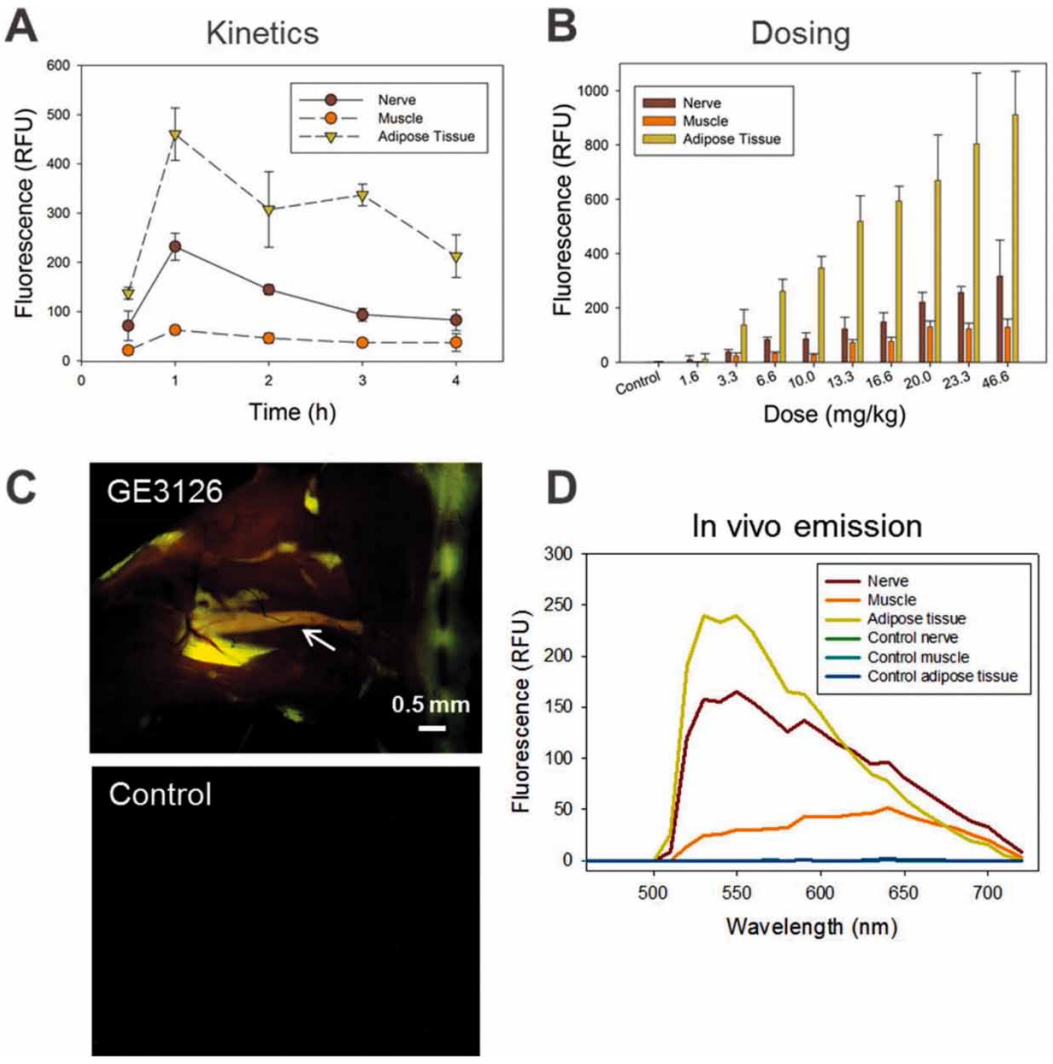


Рисунок 7. Кинетика и дозировка флуоресцента GE3126 у мышей после его внутривенного введения, приготовленного из 80 % дистиллированной/деионизированной воды, 10 % 2-HPβCD и 10 % пропиленгликоля.
Визуализация выполнялась с использованием коммерческого флуоресцентного стереомикроскопа с мультиспектральным детектированием. Возбуждение достигалось с помощью фильтра с центром на 406 нм и шириной полосы 15 нм. Численные данные представляли собой площадь под кривой для длин волн излучения в диапазоне от 550 нм до 720 нм, полученных в седалищных нервах, прилегающих мышцах и жировой ткани, с n = 3 мышами в группе.
(A) Для кинетики флуоресцента каждой мыши давали 16 мг/кг GE3126, а визуализацию выполняли через 0,5, 1, 2, 3 или 4 ч после инъекции.
(B) В исследовании дозированно мышам давали 1,6; 3,3; 6,6; 10,0; 13,3; 16,6; 20,0; 23,3 или 46,6 мг/кг GE3126, а визуализацию выполняли через 1 час после инъекции. Контрольным мышам была сделана однократная инъекция состава для внутривенного введения (только носитель) и проведена визуализация для определения фоновой флуоресценции.
(C) Репрезентативное флуоресцентное мультиспектральное изображение мыши, которой вводили 16,6 мг/кг GE3126. Седалищный нерв (красновато-оранжевый) указан стрелкой. Обратите внимание на флуоресцентную маркировку прилегающей жировой ткани зеленым цветом. Ткань контрольного животного выглядела темной. Масштабная линейка около 0,5 мм.
(D) Спектры излучения нервной, мышечной и жировой ткани иллюстрируют спектральные разделения между типами тканей как у мыши, получавшей GE3126, так и у контрольной мыши. (C.A.T. Hehir et al. 2015) [39].
Figure 7. Kinetics and dosage of fluorescent GE3126 in mice following intravenous administration prepared from 80 % distilled/deionized water, 10 % 2-HPβCD, and 10 % propylene glycol.
Visualization was performed using a commercial fluorescent stereomicroscope with multispectral detection. Excitation was achieved with a filter centered at 406 nm with a bandwidth of 15 nm. Numerical data were area under the curve for radiation wavelengths ranging from 550 nm to 720 nm obtained in sciatic nerves, adjacent muscles and adipose tissue, with n = 3 mice per group.
(A) For fluorescent kinetics, each mouse was given 16 mg/kg GE3126 and imaging was performed 0.5, 1, 2, 3, or 4 h after injection.
(B) In the study, mice were dosed at 1.6; 3.3; 6.6; 10.0; 13.3; 16.6; 20.0; 23.3 or 46.6 mg/kg GE3126 and imaging was performed 1 hour after injection. Control mice were given a single injection of the intravenous formulation (vehicle only) and imaged for background fluorescence.
(C) Representative fluorescence multispectral image of a mouse treated with 16.6 mg/kg GE3126. The sciatic nerve (reddish-orange) is indicated by an arrow. Note the fluorescent labeling of adjacent adipose tissue in green. The tissue of the control animal looked dark. Scale bar approx. 0.5 mm.
(D) Nervous, muscle, and adipose tissue emission spectra illustrate spectral separations between tissue types in both GE3126-treated and control mice. (C.A.T. Hehir et al. 2015) [39].

операцию на щитовидной железе или при диссекции шеи. Постоянный паралич наблюдается у 4–7 % пациентов. Так данные показали, что до одной трети пациентов, перенесших паротидэктомию, имели преходящий паралич лицевого нерва, в то время как более 2 % имели постоянную недостаточность функции лицевого нерва [16, 26, 27]. В урологической хирургии частота недержания мочи через 1 год после простатэктомии составила 20,6 %. И последнее, но не менее важное: визуализация плотности нервов в опухолях поможет в оценке агрессивности рака и прогноза из-за перекрестного взаимодействия нерва и раковых клеток во время прогрессирования рака [19, 22, 24, 32].

Флуоресцентная визуализация нервов была разработана как средство, позволяющее идентифицировать нервы с высоким разрешением в режиме реального времени. Для этого применения был оценен ряд различных стратегий нацеливания, начиная от отслеживания нейронов и заканчивая нацеливанием на внутриклеточные экспрессированные белки в листках миелина, такие как основной белок миелина.

Идеальное нацеливающее соединение должно обладать высокой специфичностью к ПН, не проникать через ГЭБ и мало накапливаться в других тканях. Флуоресцентное вещество должно удерживаться в ПН в течение нескольких часов, чтобы обеспечить

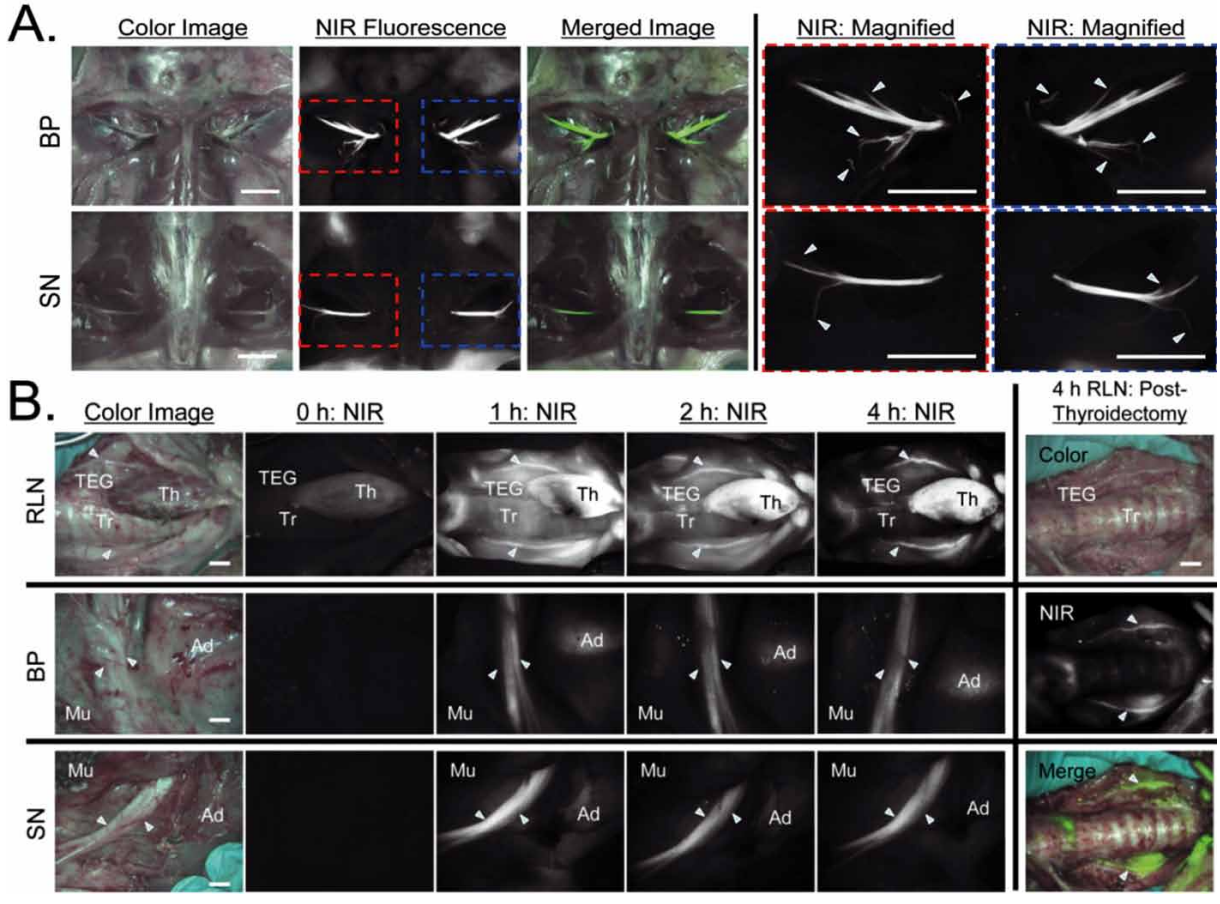


Рисунок 8. In vivo специфическое нацеливание на нерв с использованием оксазина 4.
А) 1 мкмоль оксазина 4 вводили внутривенно крысам за 4 часа до визуализации. Показаны цветное изображение, флуоресценция в ближнем ИК-диапазоне, объединенное изображение двух изображений (псевдоцветное, светло-зеленого цвета) и увеличенные изображения флуоресценции в ближнем ИК-диапазоне, полученные с помощью системы визуализации FLARE. Стрелки указывают на мелкие ветви главных нервов, которые не видны на цветном изображении. Шкала линейки = 1 см.
В) Кинетика захвата оксазина 4 в нервах свиньи. Полученные интраоперационные флуоресцентные изображения в режиме реального времени RLN (вверху), BP (в центре) и SN (внизу), в разные моменты времени (T = 0, 1, 2 и 4 ч). Щитовидная железа была резецирована (тиреоидэктомия) через 4 часа, и RLN был выделен без прерывания сигнала. Ad = жировая ткань; Mu = мышца; TEG = трахеопищеводная борозда; Th = щитовидная железа; Tr = трахея. Шкала линейки = 1 см. (H. S. Choi et al. 2014) [33].
Figure 8. In vivo specific nerve targeting using oxazine 4.
A) 1 μmol oxazine 4 was administered intravenously to rats 4 hours prior to imaging. Shown are a color image, near-IR fluorescence, a merged image of two images (pseudo-color, light green), and enlarged near-IR fluorescence images obtained with the FLARE imaging system. The arrows point to small branches of the main nerves that are not visible in the color image. Ruler scale = 1 cm.
B) Kinetics of oxazine 4 uptake in porcine nerves. Acquired real-time intraoperative fluorescent images of RLN (top), BP (middle), and SN (bottom), at different time points (T = 0, 1, 2, and 4 h). The thyroid gland was resected (thyroidectomy) 4 hours later and RLN was isolated without signal interruption. Ad = adipose tissue; Mu = muscle; TEG = tracheoesophageal sulcus; Th = thyroid gland; Tr = trachea. Ruler scale = 1 cm. (H. S. Choi et al. 2014) [33].

непрерывное управление визуализацией в реальном времени, и его должно полностью вывестись из организма через несколько дней без какого-либо вреда для нервной системы и других органов. Кроме того, нацеливающие агенты должны производиться в больших количествах с минимальными затратами и в кратчайшие сроки. Предпочтительно, чтобы идеальные нацеливающие агенты обладали собственной флуоресценцией, но до сих пор это казалось невозможным для клинического применения из-за исключительного доступа к ГНБ малых молекул, которые обычно не обладают желаемой яркостью или длиной волны излучения и достаточной специфичностью к нервам [6, 7, 10].

Хотя предварительные результаты исследования флуоресцентов, подсвечивающих нервы, являются многообещающими, данная методика все еще сталкивается со многими проблемами, связанными с отношением сигнал-шум (SNR), временем предварительной инъекции флуоресцента, метаболическим периодом полураспада и, что наиболее важно, цитотоксичностью [2, 6].

Оценка периферических нервов происходит во многих жизненно важных хирургических вмешательствах, и в настоящее время в клинике нет системы для идентификации нервов в режиме реального времени как при открытой, так и при эндоскопической хирургии. Разработка флуоресцентных агентов

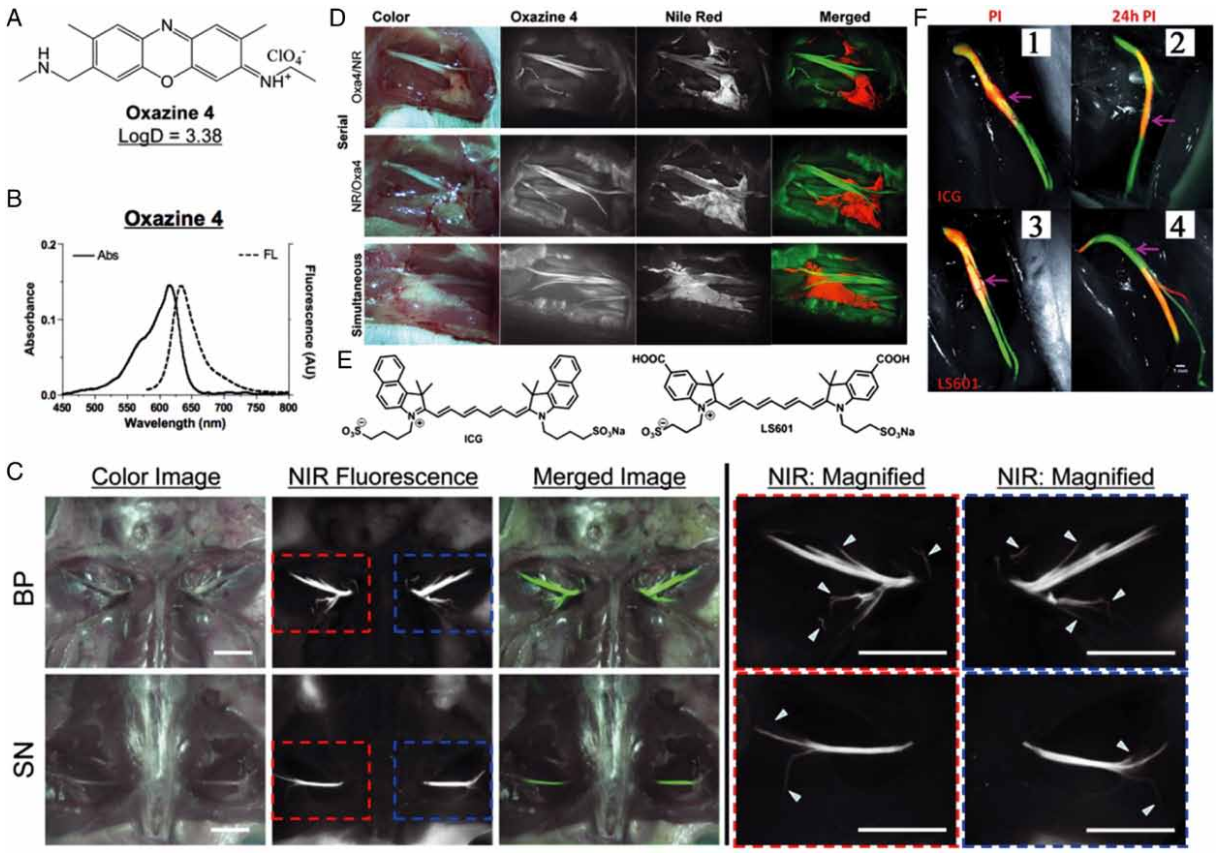


Рисунок 9. Исследование флуоресценции нервов на основе оксазина 4.

A) Химическая структура оксазина 4.

B) Спектры флуоресценции оксазина 4. (H. S. Choi et al. 2014) [33].

D) Техника двойного флуорофорного окрашивания нервов и жировой ткани путем местного введения оксазина 4 и нильского красного соответственно. (S. L. Gibbs et al. 2017) [22].

E) Химическая структура красителя NIR ICG и его аналога LS 601.

F) движение флуоресцента в NIR зоне вдоль седалищного нерва крыс Thy1-GFP. Зеленый цвет указывает на излучение GFP, красный цвет соответствует излучению NIR от ICG или LS 601. (MY Berezin et al. 2012) [31].

Figure 9. Nerve fluorescence study based on oxazine 4.

A) Chemical structure of oxazine 4.

B) Fluorescence spectra of oxazine 4. (H. S. Choi et al. 2014) [33].

D) Technique of double fluorophore staining of nerves and adipose tissue by topical administration of oxazine 4 and Nile red, respectively. (S. L. Gibbs et al. 2017) [22].

E) Chemical structure of the NIR ICG dye and its analogue LS 601.

F) Fluorescent movement in the NIR zone along the sciatic nerve of Thy1-GFP rats. Green indicates GFP emission, red indicates NIR emission from ICG or LS 601. (MY Berezin et al. 2012) [31].

биовизуализации нервов осложняется особой физиологией ГНБ, который может блокировать доставку молекул в нервную систему [8, 39].

Разработка новых флуоресцентных агентов является движущей силой передовых методов визуализации. Хирургическая техника под флуоресцентным контролем состоит из специальных контрастных веществ, которые сочетаются с оборудованием для оптической визуализации, чтобы обеспечить визуализацию и повышенный контраст неразличимых анатомических структур. Кроме того, для того чтобы систему визуализации можно было легко преобразовать в клиническое применение, желательно, чтобы микроскоп мог работать при комнатном освещении с целью возможности в реальном времени накладывать отражательную способность белого света на флуоресцентные изображения. Минимально инвазивная хирургия получает все большее распространение из-за небольших разрезов, меньшей раневой поверхности и более быстрого восстановления; таким образом, предполагается, что системы флуоресцентной биовизуализации также подходят для хирургических систем, таких как роботизированный микроскоп и эндоскоп [8, 10, 19, 24].

Заключение.

Флуоресцентная визуализация имеет огромный клинический потенциал для хирургии под визуальным контролем, потому что обычно ее гораздо легче интерпретировать визуально, чем МРТ или УЗИ. Путем введения определенного нервного контраста анатомию нерва можно визуализировать непосредственно в режиме реального времени во время операции. Сохранение жизненно важных нервов во время операции в основном зависит от опыта хирурга. Мы надеемся, что развитие прямой визуализации нервов с помощью флуоресценции улучшит эту ситуацию.

В идеальных условиях флуоресцентная визуализация нервных волокон *in vivo* превосходит другие методы из-за возможности получения сигнала в реальном времени, высокого пространственного разрешения, высокой чувствительности, простоты в эксплуатации и низкой стоимости. Хотя методы флуоресцентной визуализации не используются широко в клинической идентификации нервов, они демонстрируют исключительные перспективы благодаря их универсальному применению и доклиническому использованию.

В будущем прямое внедрение таких инструментов и платформы обработки изображений в микроскоп может дополнительно повысить ценность этого метода. Таким образом, хирурги сразу же получат средние значения соответствующих областей интереса в режиме реального времени. Тем самым будет еще больше упрощено и улучшено дифференцированное принятие интраоперационных решений.

Список сокращений:

ГНБ — гемато-нейрональный барьер
ПНС — периферическая нервная система
ЦНС — центральная нервная система
МРТ — магнитно-резонансная томография
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
КТ — компьютерная томография
ПН — периферические нервы
MPZ — нулевой миелиновый белок
PLP — протеолипидный белок миелина
YFP — желтый флуоресцентный белок
DSB — дистирилбензольные флуорофоры
ICG — индоцианиновый зеленый
СТВ — флуоресцентного холерного токсина В
SNR — отношение сигнал-шум
GE3126 — (2-(4-(4-(4-(4-аминостирил)-3-метоксистирил) фенилсульфонил) пиперазин-1-ил) этанола гидрохлорид)
Cy5 — цианиновый краситель
QD PbS — квантовые точки на основе сульфида свинца
FG — флуоресцент Fluoro-Gold,
FB — флуоресцент Fast Blue
GFP — зеленый флуоресцентный белок
FAM-NP41 — конъюгат флуоресцеин-5(6)-карбонильной группы (FAM) с нейрональным пептидом
NP — нейрональный пептид
Да — дальтон
NIR — ближняя инфракрасная зона
НЧ — наночастицы

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 государственного задания № 123021000128–4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». The work was carried out within the framework of the state assignment № 123021000128–4. «Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas».

ORCID авторов / ORCID of authors:

Рында Артемий Юрьевич/Rynda Artemii Yurievich — https://orcid.org/0000-0002-3331-4175.

Олюшин Виктор Емельянович/Olyushin Victor Emelyanovich, — https://orcid.org/0000–0002–9960–081X.

Ростовцев Дмитрий Михайлович/Rostovtsev Dmitry Mikhailovich — https://orcid.org/ 0000-0002-8956-7921.

Куканов Константин Константинович/Kukanov Konstatin Konstantinovich — https://orcid.org/0000-0002-1123-8271

Пустовой Сергей Владимирович/Pustovoi Sergey Vladimirovich — https://orcid.org/0000-0001-5506-4990

Забродская Юлия Михайловна/Zabrodskaya Yulia Mikhailovna — https://orcid.org/0000-0001-6206-2133.

Литература/ References.

1. Buckle T, Hensbergen AW, van Willigen DM. et al. Intraoperative visualization of nerves using a myelin protein-zero specific fluorescent tracer. EJNMMI Res. 2021; 11: 50. https://doi.org/10.1186/s13550-021-00792-9
2. Walsh EM, Cole D, Tipirneni KE, Bland KI, Udayakumar N, Kasten BB, Bevans SL, McGrew BM, Kain JJ, Nguyen QT, Rosenthal EL, Warram JM. Fluorescence Imaging of Nerves During Surgery. Ann Surg. 2019; 270(1): 69–76. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003130
3. Xu H, Chen J, Feng ZJ, Fu K, Qiao YS, Zhang Z, Wang WJ, Wang YM, Zhang J., Perdanasari AT, Hanasono MM, Levin LS, Yang X, Hao YF, Li YX, Wo Y, Zhang YX. Shortwave infrared fluorescence in vivo imaging of nerves for minimizing the risk of intraoperative nerve injury. Nanoscale. 2019; (11): 19736–19741. https://doi.org/10.1039/C 9NR 06066A
4. Whitney M, Crisp J, Nguyen L et al. Fluorescent peptides highlight peripheral nerves during surgery in mice. Nat Biotechnol. 2011; 29: 352–356. https://doi.org/10.1038/nbt.1764
5. Gibbs-Strauss SL, Nasr KA, Fish KM, Khullar O, Ashitate Y, Siclovan TM, Johnson BF, Barnhardt NE, Hehir CAT, Frangioni JV. Nerve-highlighting fluorescent contrast agents for image-guided surgery. Mol Imaging. 2011; 10(2): 91–101.
6. Chen Y, Zhang H, Lei Z, Zhang F. Recent Advances in Intraoperative Nerve Bioimaging: Fluorescence-Guided Surgery for Nerve Preservation. Small structures. Small Structures. 2020; 1 (1): 2000036. https://doi.org/10.1002/sstr.202000036
7. Hingorani DV, Whitney MA, Friedman B, Kwon JK, Crisp JL, Xiong Q, Gross L, Kane CJ, Tsien RY, Nguyen QT. Nerve-targeted probes for fluorescence-guided intraoperative imaging. Theranostics. 2018; 8(15): 4226–4237. https://doi.org/10.7150/thno.23084
8. Pedro MT, Grübel N, Durner G, Pala A, Wirtz CR, Koenig RW. Intraoperative Sodium-Fluorescence Imaging in Peripheral Nerve Sheath Tumors (PNST) — A New Additional Promising Diagnostic Tool. Front Oncol. 2021; 11: 655392. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.655392
9. Stankoff B, Wang YM, Bottlaender M, Aigrot MS, Dolle F, Wu CY, Feinstein D, Huang GF, Semah F, Mathis CA, Klunk W, Gould RM, Lubetzki C, Zalc B. Imaging of CNS myelin by positron-emission tomography. Proc Natl Acad Sci. USA 2006; 103(24): 9304–9309. https://doi.org/10.1073/pnas.0600769103
10. Hernández IC, Mohan S, Minderler S et al. Super-resolved fluorescence imaging of peripheral nerve. Sci Rep. 2022; 12: 12450. https://doi.org/10.1038/s41598-022-16769-0
11. Рында А.Ю., Ростовцев Д. М., Олюшин В. Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга — обзор литературы // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова.— 2018. — Том X, No.1. — С. 97–110. [Rynda A. Yu., Rostovtsev D. M., Olyushin V. E. Fluorescence-Guided Resection of Glioma — literature review. Russian Neurosurgical Journal named after professor A. L. Polenov, 2018, vol. X, no.1, pp.97–110. (In Russ.)].
12. Heckel A, Weiler M, Xia A, et al. Peripheral nerve diffusion tensor imaging: assessment of axon and myelin sheath integrity. PLoS One. 2015; 10: e0130833. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130833
13. Рында А.Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М., Забродская Ю. М., Папаян Г. В. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности. Biomedical Photonics. 2021;10(4):35–43. [Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Zabrodskaya Y. M., Papayan G. V. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma. Biomedical Photonics. 2021;10(4):35–43. (In Russ.)]. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43
14. Wang LG, Barth CW, Kitts CH, Mebrat MD, Montano AR, House BJ, McCoy ME, Antaris AL, Galvis SN, McDowall I, Sorger JM, Gibbs SL. Near-infrared nerve-binding fluorophores for buried nerve tissue imaging. Sci Transl Med. 2020; 12(542): eaay0712. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay0712
15. Nguyen JT, Ashitate Y, Buchanan IA, et al. Face transplant perfusion assessment using near-infrared fluorescence imaging. J Surg Res. 2012; 177: e83-e88. https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.04.015
16. Hussain T, Nguyen LT, Whitney M, et al. Improved facial nerve identification during parotidectomy with fluorescently labeled peptide. Laryngoscope. 2016; 126: 2711–2717. https://doi.org/10.1002/lary.26057
17. Enquist LW, Card JP. Recent advances in the use of neurotropic viruses for circuit analysis. Curr Opin Neurobiol. 2003; 13(5): 603–606. https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.08.001
18. Wagner OJ, Louie BE, Vallie'res E, et al. Near-infrared fluorescence imaging can help identify the contralateral phrenic nerve during robotic thymectomy. Ann Thorac Surg. 2012; 94: 622–625. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.119
19. Mangano MS, De Gobbi A, Beniamin F, et al. Robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy using near-infrared fluorescence technology and indocyanine green: initial experience. Urologia. 2017; 85: 29–31. https://doi.org/10.5301/uj.5000244
20. Cage TA, Yuh EL, Hou SW, et al. Visualization of nerve fibers and their relationship to peripheral nerve tumors by diffusion tensor imaging. Neurosurg Focus. 2015; 39: E 16. https://doi.org/10.3171/2015.6.FOCUS 15235
21. Stone JJ, Graffeo CS, de Ruiter GCW, et al. Intraoperative intravenous fluorescein as an adjunct during surgery for peroneal intraneural ganglion cysts. Acta Neurochir (Wien). 2018; 160: 651–654. https://doi.org/10.1007/s00701-018-3477-0
22. Barth CW, Gibbs SL. Direct Administration of Nerve-Specific Contrast to Improve Nerve Sparing Radical Prostatectomy. Theranostics. 2017; 7(3): 573–593. https://doi.org/10.7150/thno.17433
23. Marangos NR, Illing B, Kruger J, Laszig R. In vivo visualization of the cochlear nerve and nuclei with fluorescent axonal tracers. Hearing Res. 2001; 162(1–2): 48–52. https://doi.org/10.1016/s0378–5955 (01) 00368-9.
24. Barnoiu OS, Garcia Galisteo E, Baron Lopez F, et al. Prospective urodynamic model for prediction of urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy. Urol Int. 2014; 92: 306–309. https://doi.org/10.1159/000354352
25. KleinJan GH, Buckle T, van Willigen DM, et al. Fluorescent lectins for local in vivo visualization of peripheral nerves. Molecules. 2014; 19: 9876–9892. https://doi.org/10.3390/molecules19079876
26. Koch M, Zenk J, Iro H. Long-term results of morbidity after parotid gland surgery in benign disease. Laryngoscope. 2010; 120: 724–730. https://doi.org/10.1002/lary.20822
27. Chen SC, Wang MC, Wang WH, et al. Fluorescence-assisted visualization of facial nerve during mastoidectomy: a novel technique

for preventing iatrogenic facial paralysis. Auris Nasus Larynx. 2015; 42: 113–118. https://doi.org/10.1016/j.anl.2014.08.008

28. Massaad CA, Zhang G, Pillai L, Azhdarinia A, Liu WQ, Sheikh KA. Fluorescently-tagged anti-ganglioside antibody selectively identifies peripheral nerve in living animals. Sci Rep. 2015; 5: 15766. https://doi.org/10.1038/srep15766
29. Zhang X, Chen Y, Lian L et al. Stability enhancement of PbS quantum dots by site-selective surface passivation for near-infrared LED application. Nano Res. 2021; (14): 628–634. https://doi.org/10.1007/s12274-020-3081-5
30. Kobbert C, Apps R, Bechmann I, Lanciego JL, Mey J, Thanos S. Current concepts in neuroanatomical tracing. Prog Neurobiol. 2000; 62(4): 327–351. https://doi.org/ 10.1016/s0301–0082 (00) 00019-8
31. Gustafson TP, Yan Y, Newton P, Hunter DA, Achilefu S, Akers WJ, Mackinnon SE, Johnson PJ, Berezin MY. A NIR Dye for Development of Peripheral Nerve Targeted Probes. Med Chem Comm. 2012; 3: 685–690. https://doi.org/10.1039/C 2MD 00297C
32. He K, Li P, Zhang Z, Liu J, Liu P, Gong S, Chi C, Liu P, Chen C, Tian J. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging can identify pelvic nerves in patients with cervical cancer in real time during radical hysterectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(8): 2929–2937. https://doi.org/10.1007/s00259–022–05686-z
33. Park MH, Hyun H, Ashitate Y, Wada H, Park G, Lee JH, Njiojob C, Henary M, Frangioni JV, Choi HS. Prototype Nerve-Specific Near-Infrared Fluorophores. Theranostics. 2014; 4(8): 823–833. https://doi.org/10.7150/thno.8696
34. Hackman KM, Doddapaneni BS, Barth CW, et al. Polymeric micelles as carriers for nerve-highlighting fluorescent probe delivery. Mol Pharm. 2015; 12: 4386–4394. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00582
35. Zhao YQ, Maharjan S, Sun YQ, Yang Z, Yang EF, Zhou N, Lu LJ, Whittaker AK, Yang B, Lin Q. Red fluorescent AuNDs with conjugation of cholera toxin subunit B (CTB) for extended-distance retro-nerve transporting and long-time neural tracing. Acta Biomater. 2020; 102: 394–402. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.045
36. Hussain T, Mastrodimos MB, Raju SC, Glasgow HL, Whitney M, Friedman B, Moore JD, Kleinfeld D, Steinbach P, Messer K, Pu MY, Tsien RY, Nguyen QT. Fluorescently Labeled Peptide Increases Identification of Degenerated Facial Nerve Branches during Surgery and Improves Functional Outcome. PLoS ONE. 2015; 10(3): e0119600. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119600
37. Schubert R, Trenholm S, Balint K, Kosche G, Cowan CS, Mohr MA, Munz M, Martinez-Martin D, Flaschner G, Newton R, Krol J, Scherf BG, Yonehara K, Wertz A, Ponti A, Ghanem A, Hillier D, Conzelmann KK, Muller DJ, Roska B. Virus stamping for targeted single-cell infection in vitro and in vivo. Nat Biotechnol. 2018; 36(1): 81–88. https://doi.org/10.1038/nbt.4034.
38. Wu CY, Tian DH, Feng Y, Polak P, Wei JJ, Sharp A, Stankoff B, Lubetzki C, Zalc B, Mufson EJ, Gould RM, Feinstein DL, Wang YM. A Novel Fluorescent Probe That Is Brain Permeable and Selectively Binds to Myelin. J Histochem Cytochem. 2006; 54(9): 997-1004. https://doi.org/10.1369/jhc.5A6901.2006
39. Cotero VE, Kimm SY, Siclovan TM, Zhang R, Kim EM, Matsumoto K, Gondo T, Scardino PT, Yazdanfar S, Laudone VP, Hehir CAT. Improved Intraoperative Visualization of Nerves through a Myelin-Binding Fluorophore and Dual-Mode Laparoscopic Imaging. Plos One 2015; 10(6): e0130276. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130276
40. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Тастанбеков М.М., Папаян Г.В. Результаты использования интраоперационного флюоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.— 2021. — Том 85, No.4. — С. 20–28. [Rynda A. Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Yu.M., Tastanbekov M.M., Papayan G.V. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors. Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko, 2021, vol.85, no.4, pp.20–28. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/neiro20218504120.
41. Gonzales J, Hernández-Gil J, Wilson TC, Adilbay D, Cornejo M, de Souza Franca PD, Guru N, Schroeder CI, King GF, Lewis JS, Reiner T. Bimodal Imaging of Mouse Peripheral Nerves with Chlorin Tracers. Molecular Pharmaceutics. 2021; 18(3): 940–951. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00946
42. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022;(1):5–14. [Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, Zabrodskaya YuM, Papayan GV. Comparative analysis of 5-ALA and chlorin E6 fluorescence-guided navigation in malignant glioma surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2022;(1):5–14. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_84

К ВОПРОСУ О ГЕНЕЗЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ВО СНЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМАЛЬНЫМИ КРАНИОСИНОСТОЗАМИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПОЛИГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ

Л. А. Сатанин[1], В. В. Алтунин[2], А. А. Евтеев[3], В. В. Рогинский[4]

[1] ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, ул. 4-я Тверская-Ямская 16, Москва, Российская Федерация, 125047,
[2] КДЦ НИИ педиатрии ЦКБ РАН, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, 119333
[3] МГУ имени М. В. Ломоносова, НИИ и Музей антропологии, ул. Моховая, д. 11, Москва, Российская Федерация, 125009
[4] ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, ул. Тимура Фрунзе 16, Москва, Российская Федерация, 119021

РЕЗЮМЕ. Синдромальные краниосиностозы (СКС) — это группа черепно-лицевых пороков развития, которая включает синдромы Крузона, Аперта, Пфайффера и др., которые сопровождаются преждевременным сращением черепных швов или другими черепно-лицевыми аномалиями, включающими гипоплазию верхней челюсти, расщелины губы или неба, стеноз или атрезию хоан, мальформацию Киари-1, гидроцефалию, трахеобронхиальные дисплазии.

ЦЕЛЬЮ данной работы являлось проведение сравнительного анализа результатов полисомнографического исследования и морфометрических данных пациентов с СКС для определения возможных морфологических предикторов выраженности дыхательных нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное исследование 43 пациентов (24 девочки (56 %) и 19 мальчиков (44 %) в возрасте 40,55±32,55 (3,6–135,9) мес. с различными формами СКС, которым проводилась инструментальная оценка дыхательной функции в период с 2013 по 2021 год. Все пациенты проходили обследования и лечение в условиях ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко». Синдромальные заболевания были представлены следующими формами: 16 набл. — синдром Крузона (23,2 %), синдром Апера — 11 (25,6 %), синдром Пфайффера — 10 (23,3 %), и неуточненные синдромы — 6 (13,9 %). Полисомнография (ПСГ) проведена 32 пациентам (74,4 %), в 18 набл. (41,7 %) — компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия (КМП), среди них в 7 набл. (16,3 %) проводились и ПСГ и КМП.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлена умеренная достоверная положительная корреляция (r=0,4 p<0,01) между значениями минимальной сатурации и шириной хоан, т.е. чем больше ширина хоан, тем выше уровень минимальной сатурации. Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между степенью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и высотой хоан (r=0,4 p<0,01). Выявлена отрицательная корреляция между минимальной сатурацией и степенью дистопии миндаликов мозжечка (r=0,6), между степенью дистопии миндали мозжечка и степенью СОАС (r=0,6). Для пациентов с СОАС средней и тяжелой степени тяжести характерна КТ картина «прерывания» воздушного столба на уровне хоан, выявляемого при 3D КТ реконструкции верхний дыхательных путей в 73 % набл, против 16 % набл. (p<0,05) у пациентов с СОАС легкой степени.

ВЫВОДЫ: 1. Для пациентов с синдромальными формами краниосиностозов характерны дыхательные нарушения, среди которых превалирует синдром обструктивного апноэ сна. 2. Компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия в течение ночного сна может служить методом скрининга дыхательных нарушений у пациентов с синдромальными краниосиностозами. При выявлении признаков дыхательных нарушений пациентам необходимо проведение полисомнографического исследования, которое позволяет оценить выраженность нарушений и также уточнить их характер. 3. Несмотря на очевидную взаимосвязь морфологических аномалий, выявляемых у пациентов с синдромальными краниосиностозами и нарушениями дыхания, выявлена лишь корреляция между уровнем минимальной сатурации и шириной хоан. Расстройства дыхания определяются суммацией многих факторов морфологических аномалий, выявляемых у данной группы детей. Для полноценной клинической оценки пациента необходимо помимо современной визуализационной диагностики проведение современного функционального обследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краниосиностоз, апноэ, полисомнография, синдромальные краниосиностозы

Для цитирования: *Сатанин Л. А., Алтунин В. В., Евтеев А. А., Рогинский В. В. К вопросу о генезе дыхательных нарушений во сне у детей с синдромальными краниосиностозами: сравнительный анализ данных полиграфического исследования и компьютерной морфометрии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):84–94. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_84*

TO THE QUESTION OF THE GENESIS OF RESPIRATORY DISORDERS IN SLEEP IN CHILDREN WITH SYNDROMIC CRANIOSYNOSTOSIS: A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DATA OF POLYGRAPHIC RESEARCH AND COMPUTER MORPHOMETRY

L.A. Satanin[1], V.V. Altunin[2], A.A. Evteev[3], V.V. Roginsky[4]

[1] National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, 4th Tverskaya-Yamskaya st. 16, Moscow, Russian Federation, 125047

[2] Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 10 Fotieva Street, 119333

[3] Lomonosov Moscow State University, Research Institute and Museum of Anthropology, Mokhovaya st., 11, Moscow, Russian Federation, 125009

[4] Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Timur Frunze str. 16, Moscow, Russian Federation, 119021

SUMMARY. Respiratory disorders during sleep in children with syndromic craniosynostosis: a comparative analysis of polygraphic data and computer morphometry.

Syndromic craniosynostosis (SCS) is a group of craniofacial malformations that includes the Cruson, Apert, Pfeiffer syndromes, and others, which are accompanied by premature fusion of cranial sutures or other craniofacial anomalies, including hypoplasia of the maxilla, cleft lip or palate, stenosis or choanal atresia, Chiari-1 malformation, hydrocephalus, tracheobronchial dysplasia.

PURPOSE of this work was to carry out a comparative analysis of the results of polysomnographic studies and morphometric data of patients with SCS to determine possible morphological predictors of the severity of respiratory disorders.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective study was carried out in 43 patients (24 girls (56 %) and 19 boys (44 %) aged 40.55 ± 32.55 (3.6–135.9) months with various forms of SCS, who underwent instrumental assessment of respiratory function in the period from 2013 to 2021. All patients underwent examination and treatment in the conditions of the Federal Institution "National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko. Syndromic diseases were represented by the following forms: 16 cases — Crouzon syndrome (23.2 %), Apert's syndrome — 11 (25.6 %), Pfeiffer syndrome — 10 (23.3 %), and unspecified syndromes — 6 (13.9 %). Polysomnography (PSG) was performed in 32 patients (74.4 %), in 18 cases. (41.7 %) — computer monitoring pulse oximetry (CMP), among them in 7 cases. (16.3 %) both PSG and CMP were performed.

RESULTS. A moderate significant positive correlation (r = 0.4 p <0.01) was revealed between the values of the minimum saturation and the width of the choanas, i.e. the greater the choanal width, the higher the minimum saturation level. In addition, there was a negative correlation between the degree of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and choanal height (r = 0.4 p <0.01). A negative correlation was found between the minimum saturation and the degree of dystopia of the cerebellar amygdala (r = 0.6), between the degree of dystopia of the cerebellar tonsils and the OSAS degree (r = 0.6). For patients with moderate and severe OSAS, a CT pattern of "interruption" of the air column at the choanal level is typical, as detected by 3D CT of reconstruction of the upper airways in 73 % cases, versus 16 % cases. (p <0.05) in patients with mild OSAS.

CONCLUSION. 1. Patients with syndromic forms of craniosynostosis are characterized by respiratory disorders, among which obstructive sleep apnea syndrome prevails. 2. Computer monitoring pulse oximetry during night sleep can serve as a method for screening respiratory disorders in patients with syndromic craniosynostosis. If signs of respiratory disorders are detected, patients need to conduct a polysomnographic study, which allows assessing the severity of violations and also clarifying their nature. 3. Despite the obvious relationship of morphological abnormalities detected in patients with syndromic craniosynostosis and respiratory disorders, only a correlation was found between the level of minimal saturation and choanal width. Respiratory disorders are determined by the summation of many factors of morphological abnormalities detected in this group of children. For a full clinical assessment of a patient, it is necessary, in addition to modern imaging diagnostics, to conduct a modern functional examination.

KEY WORDS: craniosynostosis, apnea, polysomnography, syndromic craniosynostosis

For citation: *Satanin L.A., Altunin V.V., Evteev A.A., Roginsky V.V. To the question of the genesis of respiratory disorders in sleep in children with syndromic craniosynostosis: a comparative analysis of the data of polygraphic research and computer morphometry. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(1):84–94. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_84*

Список сокращений:

CPAP — Constant Positive Airway Pressure
ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ
ИМТ — индекс массы тела
ИЦА — индекс центральных апноэ
КМП — компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия
ОА — обструктивное апноэ
ПСГ — полисомнография
РДСС — расстройство дыхания, связанное со сном
СА — смешанные апноэ
САС — синдром апноэ сна
СКС — синдромальные краниосиностозы
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
ЦА — центральное апноэ

Введение

Синдромальные краниосиностозы (СКС) — это группа черепно-лицевых пороков развития, которая включает синдромы Крузона, Аперта, Пфайффера

или Сэтре-Чотцена и др. Эти синдромы сопровождаются преждевременным сращением черепных швов или другими черепно-лицевыми аномалиями, включающими гипоплазию верхней челюсти, расщелины губы или неба, стеноз или атрезию хоан, мальформацию Киари-1, гидроцефалию, трахеобронхиальные дисплазии [1]. Для них характерны генетическая этиология, вследствие мутации в генах рецепторов фактора роста фибробластов 1–3 типов; аутосомно-доминантный тип наследования [1, 2]. Синдромные краниосиностозы могут сочетаться с аномалиями ЦНС и дыхательных путей, сопровождаться ограничением роста головного мозга, зрительными нарушениями, повышенным внутричерепным давлением или обструкцией дыхательных путей.

Обструкция верхних дыхательных путей связана с деформацией и гипоплазией костей черепно-лицевой области, что приводит к сужению носо- и ротоглотки [3]. Эти аномалии проявляются в уменьшении размеров верхних дыхательных путей, относительном увеличении длины и толщины мягкого неба, уменьшении длины твердого неба, уменьшении основания черепа, стенозе или атрезии хоан, стенозе средней части носа, аномалиях трахеи, гипоплазии верхней челюсти и других аномалиях дыхательных путей [4]. Эти изменения могут выявляться с рождения и имеют тенденцию к нарастанию с ростом черепа и лица. Это проявляется увеличением толщины мягкого неба, уменьшением длины твердого неба, уменьшением высоты глотки, а также укорочением основания черепа с ростом ребенка [5].

Расстройства дыхания, связанные со сном (РДСС) — это группа респираторных нарушений, специфичных для сна или усугубляемых во сне [6]. Эти расстройства включают обструктивное апноэ во сне (ОА), центральное апноэ во сне (ЦА), периодическое дыхание и гиповентиляцию. Наиболее частым нарушением сна у детей является СОАС. СОАС — это нарушение дыхания во время сна, характеризующееся длительной частичной обструкцией верхних дыхательных путей (обструктивное гипопноэ) и / или периодической полной обструкцией (обструктивное апноэ), которое нарушает нормальную вентиляцию во сне [7]. Распространенность СОАС в общей популяции составляет 2–4 % [8–11]. Аденотонзиллярная гипертрофия — наиболее частая причина ОАС у здоровых детей без сопутствующих заболеваний; аденотонзиллэктомия улучшает СОАС и связанные с ним симптомы [12, 13]. Однако, если не лечить СОАС, могут возникнуть серьезные осложнения, включая задержку развития, легочную гипертензию, сердечную дисфункцию, плохую дневную работоспособность и поведенческие проблемы [8, 14–18]. У детей с синдромальным краниосиностозом со значительной обструкцией верхних дыхательных путей был описан ряд осложнений, таких как повышение внутричерепного давления, внезапная остановка сердца и даже смерть [4, 19–22]. Центральное апноэ (ЦА), периодическое дыхание или центральная гиповентиляция встречаются реже, чем СОАС. ЦА может быть первичным, как при врожденном синдроме центральной гиповентиляции, или вторичными вследствие травмы, инфекций или мальформации Арнольда-Киари [23].

СОАС у детей с краниосиностозом был описан в ряде клинических наблюдений и исследований [5] [4, 6, 19–22, 24–35]. Однако большинство этих исследований основывались на клинической оценке или анкетах родителей. Описанные варианты коррекции СОАС в этой популяции включают коррекцию хоан [4, 28], использование аппаратного постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) [28, 30, 36], носоглоточных воздуховодов [34, 36], вмешательства на мягком небе [4], аденотонзиллэктомию [6, 25, 30], выдвижение костей средней зоны лица [28, 32, 33, 37] или трахеостомию [4] [19, 38]. Эти методы лечения использовались в зависимости от индивидуальных клинических проявлений, поскольку в настоящее время не существует единого подхода к оценке и лечению пациентов с СКС, сочетающегося с СОАС.

Целью данной работы являлось проведение сравнительного анализа результатов полисомнографического исследования и морфометрических данных пациентов с СКС для определения возможных морфологических предикторов выраженности дыхательных нарушений.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 43 пациентов (24 девочки (56 %) и 19 мальчиков (44 %) в возрасте 40,55±32,55 (3,6–135,9) мес. с различными формами синдромальных краниосиностозов, которым проводилась инструментальная оценка дыхательной функции в период с 2013 по 2021 год. Все пациенты проходили обследования и лечение в условиях ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко». Синдромальные заболевания были представлены следующими формами: 16 набл. — синдром Крузона (23,2 %), синдром Апера — 11 (25,6 %), синдром Пфайффера — 10 (23,3 %), и неуточненные синдромы — 6 (13,9 %). ПСГ проведена 32 пациентам (74,4 %), в 18 набл. (41,7 %) — КМП, среди них в 7 набл. (16,3 %) проводились и ПСГ и КМП. В одном наблюдении проведено ПСГ уже после проведенной трахеостомии, с целью выявления центральных апноэ. В дальнейшем пациент исключен из корреляционного анализа.

Функциональные исследования

Всем пациентам перед ПСГ проводилось анкетирование родителей, направленное на выявление жалоб, характерных для СОАС. Использовался «опросник для оценки сна» (CSHQ). В большинстве случаев (90 %) ночное ПСГ было проведено в условиях ФГАУ Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей МЗ РФ в амбулаторных условиях на платной основе. Результаты ПСГ для настоящего исследования предоставлены родителями пациентов. ПСГ проводилась с ис-

пользованием аппарата Embla N 7000, проводилось ночное мониторирование ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ, ЭКГ, регистрация дыхательного потока воздуха, движений грудной и брюшной стенок, насыщения крови кислородом, положения тела в постели с параллельным видеомониторированием, транскутанное измерение углекислого газа.

Анализ ПСГ проводился в соответствии с общепринятыми критериями [39]. Респираторное событие оценивалось как центральное апноэ, если вдох и абдоминальное усилие отсутствовали в течение периода ≥ 20 секунд или в течение 2 пропущенных исходных вдохов и были связаны с возбуждением, пробуждением или снижением насыщения кислородом ≥ 3 %. Событие обструктивного апноэ оценивалось, когда поток воздуха в течение всего события снижался по крайней мере до 90 % от исходного уровня с активными движениями грудной клетки и / или живота, продолжительность которых составляла минимум 2 исходных вдоха. Тяжесть центрального апноэ во сне определялась в соответствии с ИЦА, то есть количеством центральных апноэ в час во время сна. ИЦА был оценен и классифицирован следующим образом: <1,5, нормальный; От 1,5 до <5, легкая; От 5 до <10, умеренный; и > 10 — тяжелая [39].

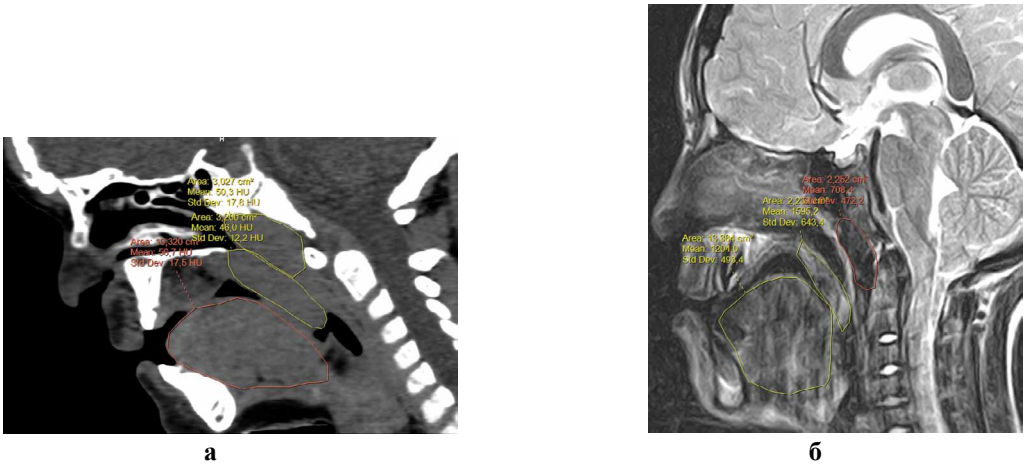
В условиях палаты 1 детского нейрохирургического отделения ФГАУ НМИЦ нейрохирургии применяли специальную оксиметрическую систему, состоящую из пульсоксиметра MIROxi (MEDICAL INTERNATIONAL RESEARCH, SRL, Italy) и прилагаемого программного обеспечения WinspiroPRO 2.6. Система предназначена для проведения мониторирования дыхания и пульса во время сна. Два показателя, пульс и сатурация, записывались в память прибора, а после завершения наблюдения посредством персонального компьютера, происходила расшифровка полученных данных. Производился автоматический анализ количества эпизодов и степень выраженности десатурации. Записывалась ЧСС с анализом периодичности и степени выраженности тахикардии и брадикардии.

Морфометрические исследования

Выполнена оценка рентгенологических данных на основании результатов КТ и МРТ исследований, выполненных в сроки близкие к датам функциональных исследований. Проводилась оценка положения миндалин мозжечка, определялся уровень их дистопии. Оценка размеров желудочковой системы проводилось путем измерений индекса Эванса. Краниометрические измерения проводились в соответствии с описанными ранее методиками [40]. В силу больших различий возраста пациентов — как на индивидуальном уровне, так и между разными типами патологий — оценивались не абсолютные значения краниометрических признаков, а их отклонения от среднего значения в норме в соответствующем возрасте [9], выраженные в процентах. Для размеров мягкотканных органов носо- и ротоглотки, а также объемов дыхательных путей нормативные данные отсутствовали, поэтому для этих признаков подсчитывались частные корреляции с контролем по возрасту (в месяцах). Проводилась оценка степени гиперплазии аденоидов по стандартной классификации [6]. Также проводилась оценка мягких тканей носо- и ротоглотки в виде площади аденоидов, площади мягкого неба и площади языка, определяемых по данным МРТ исследования в срединной сагиттальной проекции [41] (рис. 1).

Также проводилось 3D КТ построение верхних дыхательных путей, исключающих придаточные пазухи носа. В дальнейшем проводилось их разделение на отделы — носоглотку и ротоглотку по условной линии, продолжающей твердое нёбо с измерением объемов полученных 3D объектов (рис. 2).

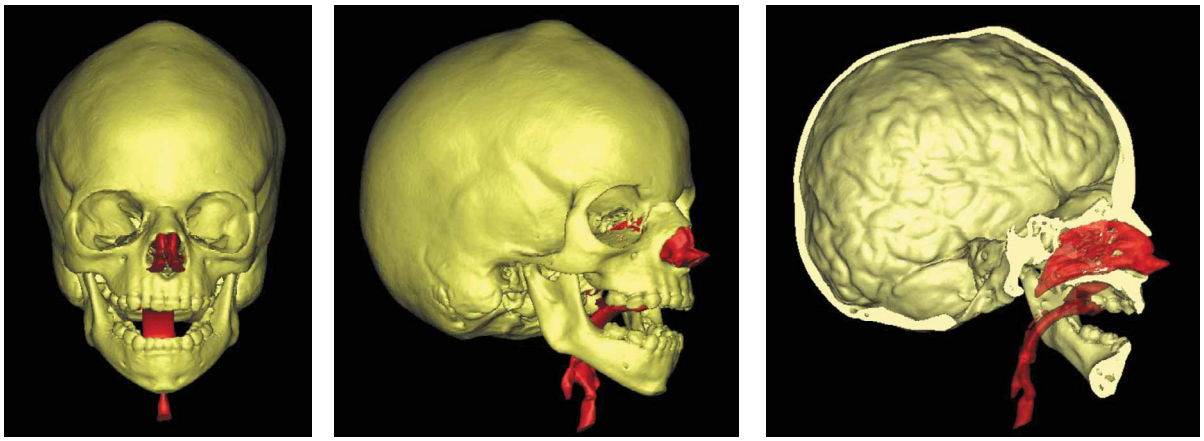
Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 7.0. Для сравнения количественных параметров использованы методы непараметрической статистики — метод Манна-Уитни и оценка корреляционных зависимостей с помощью метода Спирмена, а также метод частных корреляций. Для сравнения качественных параметров использовался критерий Хи-квадрат.



а б

Рисунок 1. Метод измерения площадей языка (б), мягкого неба и аденоидов (а).

Figure 1. Method for measuring the areas of the tongue, soft palate and adenoids.



а б в

Рисунок 2. 3D КТ черепа с построением дыхательных путей: в — типичное для СОАС тяжелой степени явление «прерывания» верхних дыхательных путей. Figure 2. 3D CT of the skull with the construction of the airways: c — the phenomenon of «interruption» of the upper airways, typical for severe OSAS.

Результаты. Структура жалоб, изученных благодаря опросникам, которые заполняли родители пациентов перед проведением ПСГ исследования. Наиболее частой жалобой было наличие храпа во сне (89,7 %), затруднение дыхания во сне отмечено в 84,6 % набл., несколько более половины пациентов отмечались проблемы с остановками дыхания во сне (64,1 %), беспокойным сном (66,7 %), потливостью во сне (69,2 %). Жалобы на дневную сонливость отмечались в 43,6 % набл., снижение аппетита было выявлено в 12,8 % набл. Проведенный корреляционный анализ между частотой представленных жалоб и степенью СОАС выявил достоверную положительную корреляцию с частотой представленности жалобы на затрудненное дыхание (r=0,6).

Результаты ПСГ и КМП

У большинства пациентов (59 %) был выявлен СОАС тяжелой степени. Несмотря на наличие жалоб на затрудненное дыхание, храп и т.п. отсутствие признаков СОАС отмечено в 12,5 % набл. При этом выявлено, что величина ИАГ находилась в пределах от 12,7 до 91,1 (табл. 1).

Результаты ПСГ исследования представлены в соответствии с выявленными генетическими синдромами (табл. 2). Отмечено, что возраст пациентов с синдромом Пфайффера был достоверно ниже пациентов с другими синдромами (p<0.01)., при этом и ИМТ — был также снижен у них.

ИАГ в группах пациентов с синдромами Крузона и Пфайффера выше, но статистически недостоверно, вследствие малой численности групп. Для оценки различий пациентов, у которых отмечались только ОА и у которых были ЦА и смешанные, произведено условное подразделение на две группы. Различия в параметрах ПСГ, а также возможных факторов, влияющих на развитие ЦА и СА представлено в табл 3.

В группе пациентов с центральными и смешанными апноэ тяжелой степени тяжести достоверно чаще отмечались обструктивные апноэ (p=0,01), также был выше индекс десатурации, ИАГ. Не выявлено достоверных отличий по частоте встречаемости мальформации Киари-1, а также величины дистопии миндалин мозжечка.

Проведенные в 7 набл. практически одновременно ПСГ и КМП исследования у одних и тех же пациентов, выявило отсутствие статистически достоверных различий (p=0,07) между значениями минимальной сатурации, определенной при помощи этих двух методов. Отмечалась тенденция к занижению показателей минимальной сатурации при КМП (рис. 3).

Результаты морфометрических исследований

Морфометрические параметры представлены также в группах пациентов, разделенных по синдромам (табл. 4).

Таблица 1. Распределение пациентов по степени выраженности дыхательных нарушений.
Table 1. Distribution of patients according to the severity of respiratory disorders.

	Нет ОСАС	1 степень	2 степень	3 степень	Всего
Кол-во	4	5	4	19	32
%	12,5	15,625	12,5	59,375	100
ИАГ	0,45±0,37 (0,1–0,9)	3,78±1,03 (2,5–4,8)	10,29±7,49 (5,3–27)	43,03±28,37 (12,7–91,1)	

Таблица 2. Основные данные ПСГ в группах различных синдромальных заболеваний.
Table 2. Basic data of PSG in groups of various syndromic diseases.

	Синдром Крузона (16)	Синдром Апера (11)	Синдром Пфайффера (10)	Неуточненный синдром (6)	Всего
Возраст (мес)	58,9±36,34 (15,03–135,9)	30,51±23,79 (3,6–75,4)	**25,78±21,24* (5,37–68,97)**	42,77±39,19 (9,8–116,6)	43,31±33,39 (3,6–135,9)
ИМТ	14,83±2,82 (10,2–20,6)	14,23±2,97 (11,2–18,3)	13,97±1,37 (12,3–16)	15,75±0,07 (15,7–15,8)	14,61±2,43 (10,2–20,6)
Индекс апноэ-гипопноэ	33,03±29,89 (0,1–91,1)	18,25±14,43 (5,3–43,3)	25,02±24,29 (0,6–75)	5,9±6,32 (0,2–12,7)	26,82±26,31 (0,1–91,1)
Индекс десатурации	34,53±36,72 (0,3–104,9)	13,9±11,65 (4,3–44)	24,86±26,87 (1,3–91)	15,35±17,06 (0,2–43,9)	24,04±28,09 (0,2–104,9)
Минимальное насыщение кислородом во время сна	76,31±13,43 (50–94)	75,8±14,58 (47–90)	74,18±12,51 (48–89)	86,83±4,17 (80–93)	77,48±12,95 (47–94)
Частота дыханий во сне	21,31±4,44 (16–30)	20,5±5,8 (14–28)	19,33±3,5 (14–24)	15,5±2,12 (14–17)	20,24±4,42 (14–30)
Частота сердечных сокращений (средняя)	100,35±15,07 (75,5–127)	102±17,58 (87–129)	121,33±13,98 (93–129)	**83±4,24* (80–86)**	104,67±17,97 (75,5–129)

* — *статистически достоверные различия*

Таблица 3. Характеристики групп пациентов со смешанными и центральными апноэ (гр.1) и пациентов с обструктивными апноэ (гр.2)
Table 3. Characteristics of groups of patients with mixed and central apnea (column 1) and patients with obstructive sleep apnea (column 2).

	Пациенты с центральными и смешанными апноэ (N-10)	Пациенты только с обструктивными апноэ (N-22)	P
ИМТ	16,3±2,09 (14,1–20,6)	14,09±2,33 (10,2–20,5)	<0,01
Количество обструктивных апноэ	130,33±122,54 (12–340)	51,23±81,76 (0–322)	0,01
Количество смешанных апноэ	43,22±49,22 (3–158)	4,96±8,32 (0–39)	<0,01
Индекс смешанных апноэ	5,09±4,94 (0,37–14,93)	0,49±0,45 (0,11–1,33)	<0,01
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) на спине	59,78±39,24 (12,4–117)	29±28,03 (4,7–72,8)	0,03
Индекс десатурации	48,57±36,0 (11,8–91)	21,68±27,61 (0,2–104,9)	0,03
Мальформация Киари-1	7/10	10/22	0,2
Дистопия миндаликов мозжечка (мм)	11,71±4,68 (5–19)	9±9,03 (4–25)	0,2

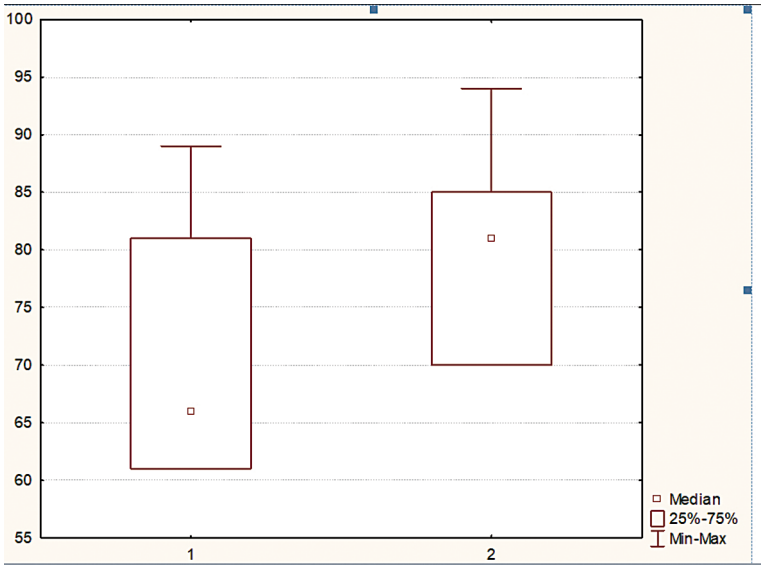


Рисунок 3. Минимальное насыщение кислородом во время ночного сна (7 наблюдений):
1 — группа компьютерной пульсоксиметрии и 2 — ПСГ (p=0,7).
Figure 3. Minimum oxygen saturation during night sleep (7 cases): 1 — computer pulse oximetry group and 2 — PSG (p = 0.7).

Таблица 4. Результаты морфометрических и морфологических измерений у пациентов с различными синдромами.
Table 4. Results of morphometric and morphological measurements in patients with various syndromes.

	Синдром Крузона (16)	Синдром Апера (11)	Синдром Пфайффера (10)	Неуточненный синдром (6)	Значения по всем группам
Высота носа (% отклонения от нормы)	–15,35±10,38 (–34,89–4,72)	–16,61±12,58 (–27,36–12,11)	–7,91± 11,99 (–24,22–7,95)	–11,05±23,46 (–34,08–19,37)	–14,31±13,19 (–34,89–19,37)
Ширина носа (% отклонения от нормы)	–1,86±10,61 (–14,54–16,77)	0,29±12,24 (–18,91–19,71)	0,99±9,43 (–10,91–14,22)	20,24±36,38 (–4,35–83,74)	1,41±17,18 (–18,91–83,74)
Высота хоан (% отклонения от нормы)	–47,83±7,78 (–59,92 – –31,58)	–52,19±7,43* (–64,86 – –37,1)	–54,73±16,56* (–69,17–20,24)	–33,83±7,71 (–43,07– –21,65)	–49,92±11,08 (–69,17– –21,65)
Ширина хоан (% отклонения от нормы)	–18,47±16,26 (–49,68–10,76)	–22,67±7,99 (–29,94 – –6,07)	–22,73±14,68 (–56,79– –6,0)	–12,17±9,04 (–22,8–0,66)	–20,11±13,59 (–56,79–10,76)
Длина верхней челюсти (левая) (% отклонения от нормы)	–18,60±7,25 (–31,19 – –0,75)	–19,63±13,03 (–32,29 – –1,53)	–19,22±20,68 (–49,19–14,53)	–2,06±12,95 (–16,94–16,52)	–18,75±13,29 (–49,19–16,52)
Ширина нёба (% отклонения от нормы)	7,11±12,45 (–9,88–29,38)	13,01±18,99 (–10,21–48,02)	15,44±26,71 (–23,18–65,02)	9,29±10,49 (–0,66–26,35)	10,04±17,98 (–23,18–65,02)
Площадь языка (см кв.)	10,21±3,31 (6,2–17,4)	9,8±1,49 (7,7–11,7)	7,88±1,65 (5,9–9,9)	7,95±3,74 (5,4–13,4)	9,39±2,78 (5,4–17,4)
Площадь аденоидов (см кв.)	2,01±0,74 (1–3,7)	1,86±1,04 (0,7–4,2)	1,95±1,19 (0,6–4,9)	1,78±0,61 (0,9–2,5)	1,94±0,92 (0,6–4,9)
Площадь мягкого неба (см кв.)	1,6±0,55 (0,8–2,2)	1,2±0,78 (0,6–3,2)	1,13±0,38 (0,4–1,9)	0,93±0,43 (0,4–1,4)	1,25±0,58 (0,4–3,2)
Объем носоглотки	6,73±2,29 (2,82–10,23)	4,19±2,29 (0,3–7,05)	5,29±2,47 (2,5–8,89)	6,68±2,09 (4,01–9,1)	5,67±2,47 (0,3–10,23)
Обьем ротоглотки (мл)	6,35±3,25 (2,1–12,63)	7,65±3,96 (2,34–13,7)	15,11±9,49 (6,44–26,58)	12,64±0,55 (12,25–13,03)	8,72±5,59 (2,1–26,58)
Индекс Эванса	0,35±0,06 (0,29–0,54)	0,32±0,03 (0,26–0,37)	0,33±0,11 (0,18–0,49)	0,33±0,06 (0,26–0,42)	0,33±0,07 (0,18–0,54)
Дистопия миндаликов мозжечка (мм)	10,1±5,45 (4–19)	0	12,67±7,94* (4–25)	6±2,65 (3–8)	6,86±6,91 (0–25)

* — *статистически достоверные различия*

Высота хоан была достоверно ниже при синдроме Апера и Пфайффера, также как и длина верхней челюсти. Дистопия миндаликов мозжечка была достоверно выше у пациентов с синдромом Пфайффера. Достоверных отличий по другим признакам выявлено не было.

Морфо-функциональные корреляции

Выявлена умеренная достоверная положительная корреляция (r=0,4 p<0,01) между значениями минимальной сатурации и шириной хоан, т.е. чем больше ширина хоан, тем выше уровень минимальной сатурации. Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между степенью СОАС и высотой хоан (r=0,4 p<0,01). Выявлена отрицательная корреляция между минимальной сатурацией и степенью дистопии миндаликов мозжечка (r=0,6), между степенью дистопии миндали мозжечка и степью СОАС (r=0,6). Для пациентов с СОАС средней и тяжелой степени тяжести характерна КТ картина «прерывания» воздушного столба на уровне хоан, выявляемого при 3D КТ реконструкции верхний дыхательных путей в 73 % набл, против 16 % набл. (p<0,05) у пациентов с СОАС легкой степени (рис 2 в).

Дискуссия

Диагноз «СОАС» является широко распространенным при СКС и достигает 50–70 % набл. [42, 43]. Тем не менее, в клинической практике возникают сложности с его постановкой [44]. Зачастую, при бодрствовании ребенка, в течение амбулаторной консультации не удается его выявить. Клиницист может получить данные, позволяющие заподозрить СОАС, из жалоб родителей пациента и тщательного сбора анамнеза. Однако, зачастую эти источники могут быть малоинформативными. Поэтому для первичной диагностики применяются различные опросники, которые позволяют не только заподозрить СОАС, предварительно оценить его степень, а также использоваться в дальнейшем при наблюдении за пациентом [9]. В нашем исследовании использовался упрощенный опросник «опросник для оценки сна» (CSHQ), при помощи которого удалось выяснить, что основными жалобами родителей были — храп во сне (89,7 %) и затруднение дыхания во сне (84,6 %). Однако частота существующих жалоб не коррелировала с тяжестью СОАС, за исключением жалобы на затрудненное дыхание (r=0,6). Поэтому в нашей работе при наличии жалоб любого характера, свидетельствующих о расстройствах дыхания, было рекомендовано проведение ПСГ и КМП для первичной инструментальной диагностики СОАС.

Полисомнография является «золотым стандартом» и методом выбора в инструментальной диагностике СОАС [3, 26, 27]. Однако выполнение ПСГ связано со сложностью проведения исследования у детей, особенно младшего возраста. ПСГ — длительное исследование, проводимое во время ночного сна, в процессе которого на тело пациента фиксируется множество датчиков, на лицо одевается маска, что может вызывать дискомфорт, беспокойство пациента, что затрудняет проведение исследования. Также ПСГ характеризуется высокой стоимостью [45]. Поэтому осуществляется постоянный поиск других методов, которые были бы более дешевыми и легко осуществимыми с сопоставимыми критериями информативности [46]. В нашем исследовании было показано, что применение ночного КМП может быть методом первичной инструментальной диагностики. Выявление признаков САС, а также его степени при КМП может служить основанием для дальнейшей более точной диагностики — ПСГ [47].

Определение степени СОАС представляет высокую клиническую значимость. Зачастую тактика ведения пациента с синдромальным краниосиностозом базируется на выявленной степени дыхательных расстройств [30]. Выявление СОАС может быть показанием для проведения ряда сложных и дорогостоящих диагностических мероприятий — фиброскопия дыхательных путей, КТ, МРТ для уточнения уровня обструкции, а также целого ряда терапевтических хирургических лечебных мероприятий, направленных на его коррекцию [30, 48]. Диагностика СОАС также может быть предиктором сложностей анестезиологического пособия и причиной послеоперационных дыхательных нарушений, что в ряде случаев для их предотвращения требует предоперационной установки трахеостомы [49].

Целями данной работы были описание дыхательных нарушений у пациентов с СКС, а также выявление морфологических аномалий, влияющих на степень выраженности дыхательных нарушений. Это стало возможным благодаря проведению пациентам детального мультимодального функционального исследования — ПСГ, которое позволило получить множество количественных критериев, отражающих дыхательные нарушения. С другой стороны, проведенные современные методы визуализации и морфометрические методики позволили количественно оценить степень аномалий развития, характерных для данной группы пациентов. Проведение корреляционного анализа позволило оценить влияние морфологического дефекта на дыхательные нарушения.

Среди представленных в работе исследований выявлены наблюдения, в которых ПСГ не отражало реальную картину дыхательных нарушений. Так у одного пациента с синдромом Пфайффера ПСГ была проведена для объективизации дыхательных нарушений с определением показаний к наложению трахеостомы. Отмечались грубые нарушения дыхания и в период бодрствования и во время сна, дыхание было возможным только в вынужденном положение лежа на животе и на боку. В положении на спине пациент давал продолжительные апноэ с развитием цианоза. Тем не менее, проведенное ПСГ исследование показало лишь СОАС легкой степени тяжести, что расходилось с клинической картиной заболевания. Пациенту была установлена трахеостома с последовавшей полной компенсацией дыхательных нарушений. Это наблюдение иллюстрирует относительность

результатов, полученных при ПСГ и неоднозначность критериев СОАС. Тем не менее, достоверность ПСГ, как «золотого стандарта» диагностики СОАС не должно подвергаться сомнению, но требует более детальной интерпретации получаемых результатов, которые должны оцениваться в сумме с морфологическими и клиническими особенностями пациента.

В тоже время существуют различия в методах определения тяжести выраженности СОАС [24, 30, 39]. В наших наблюдениях у пациентов с СОАС тяжелой степени отмечалось выраженная вариация ИАГ 43,03±28,37 (12,7–91,1), который различался почти в 8 раз. Также в этой группе отмечалось различие в морфологических особенностях пациентов и полиморфная клиническая картина. Настоящее исследование выявило, что степень выраженности дыхательных нарушений у синдромальных пациентов достоверно связана с размерами хоан, но не размерами передней части лицевого черепа и области грушевидного отверстия. Корреляций с косвенно определенными размерами аденоидов, языка и мягкого неба также выявлено не было. Эта находка может объяснить неэффективность в ряде случаев проведения аденэктомии [13] и операций по выдвижению средней зоны лица у пациентов с СКС [49–51]. Возможно, полученные данные направят внимание клиницистов на морфологию задних отделов полости носа, что позволит внести изменения при планировании лечебных мероприятий.

Несомненно, дыхательные нарушения при СКС являются следствием множества морфологических дефектов, которые включают как известные аномалии развития костных структур, так и изменения мягких тканей и могут располагаться на различных уровнях дыхательных путей. В нашем исследовании мы предприняли попытку оценить не только костные структуры, но и мягкотканные образования уровня носо- и ротоглотки. Отсутствие морфо-функциональных корреляций по многим их них не означает отсутствие их влияния на дыхательные нарушения. Вероятно, этого влияния не удалось проследить вследствие относительно небольшого количества наблюдений, разнородности наблюдений по синдромальному составу. Далеко не во всех исследованиях, направленных на поиск морфо-функциональных корреляций при СОАС удавалось выявить достоверные связи, даже у пациентов с более простой патологией [52].

В настоящем исследовании лишь у одного пациента зарегистрированы центральные апноэ легкой степени тяжести (ИЦА — 2,0), у остальных 9 пациентов были смешанные апноэ легкой и средней степени тяжести. Показательно наблюдение пациента с синдромом Пфайффера, которому ПСГ исследование проведено после установки трахеостомы в связи с жалобами на периодические задержки дыхания на фоне выраженной мальформации Киари-1. Целью ПСГ было исключение ЦА, которые не были выявлены в результате исследования.

Генез центральных апноэ у пациентов с СКС остается неуточненным до настоящего времени [44, 53]. Существует мнение о возможном кромпремирующем влиянии дистропированных миндаликов мозжечка на дыхательный центр продолговатого мозга, а проведение декомпрессии ЗЧЯ может привести к уменьшению ЦА [44]. В нашем исследовании не выявлено влияния дистопии миндалин мозжечка на развитие центральных и смешанных апноэ. Показано, что количество ЦА достоверно больше у пациентов с обструктивными дыхательными нарушениями, с большим количеством ОА, более выраженными явлениями гипоксии в виде увеличенного индекса десатурации. Таким образом, можно предположить, что появление смешанных и центральных апноэ скорее связано с гипоксическим страданием головного мозга и вторичным вовлечением в патологический процесс дыхательного центра, нежели с первичным повреждением его дистопированными миндалинами мозжечка. Тем не менее, выявлена отрицательная корреляция между минимальной сатурацией и степенью дистопии миндаликов мозжечка (r=0,6), а также между степенью дистопии и степью СОАС (r=0,6). На основании полученных данных, сомнительно утверждать наличие влияния мальформации Киари-1 на развитие ОА. Возможно, дистопия миндаликов является таким же проявлением выраженности аномалии развития, как изменение структуры верхних дыхательный путей, приводящих к дыхательным нарушениям. Т.е. однонаправленность изменений этих признаков, не свидетельствует об их патофизиологической взаимосвязи.

Одним из объяснений механизма ЦА могут быть аномалии морфологии основания черепа, сопровождающиеся механической деформацией ствола мозга, с воздействием на дыхательный центр и корешки нервов, иннервирующие мускулатуру верхних дыхательных путей [6]. Кроме того, внутричерепная гипертензия также может влиять на аномалии дыхательного контроля из-за повышенного давления на структуры ствола мозга [54]. Таким образом, можно предположить, что выраженный СОАС может вызывать повышение внутричерепного давления, которое в свою очередь повышает вероятность развития ЦА.

Учитывая сложный, мультифакторный патогенез СОАС при СКС требуется дальнейшее изучение предикторов его развития с последующей разработкой алгоритмов его эффективной коррекции.

Выводы.

1. Для пациентов с синдромальными формами краниосиностозов характерны дыхательные нарушения, среди которых превалирует синдром обструктивного апноэ сна.

2. Компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия в течение ночного сна может служить методом скрининга дыхательных нарушений у пациентов с синдромальными краниосиностозами. При выявлении признаков дыхательных нарушений пациентам необходимо проведение полисомнографического исследования, которое позволяет оценить выраженность нарушений и также уточнить их характер.

3. Несмотря на очевидную взаимосвязь морфологических аномалий, выявляемых у пациентов с синдромальными краниосиностозами и нарушениями дыхания, выявлена лишь корреляция между уровнем минимальной сатурации и шириной хоан. Расстройства дыхания определяются суммацией многих факторов морфологических аномалий, выявляемых у данной группы детей. Для полноценной клинической оценки пациента необходимо помимо современной визуализационной диагностики проведение современного функционального обследования.

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

Сатанин Леонид Александрович/
Satanin Leonid Alexandrovich
0000-0003-2051-1855

Алтунин Виктор Викторович/
Altunin Viktor Viktorovich
0000-0001-6492-2539

Евтеев Андрей Алексеевич/
Evteev Andrey Alexeevich
0000-0002-6254-1203

Рогинский Виталий Владиславович/
Roginsky Vitaliy Vladislavovich
0000–0003–0549–855X

Литература/References

1. K J. Smith's recognizable patterns of human malformation. Elsevier Saunders; 2006.
2. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA. Genetics of craniosynostosis. Semin Pediatr Neurol. Sep 2007;14(3):150–61. doi:10.1016/j.spen.2007.08.008
3. Al-Saleh S, Riekstins A, Forrest CR, Philips JH, Gibbons J, Narang I. Sleep-related disordered breathing in children with syndromic craniosynostosis. J Craniomaxillofac Surg. Apr 2011;39(3):153–7. doi:10.1016/j.jcms.2010.04.011
4. Mixter RC, David DJ, Perloff WH, Green CG, Pauli RM, Popic PM. Obstructive sleep apnea in Apert's and Pfeiffer's syndromes: more than a craniofacial abnormality. Plast Reconstr Surg. Sep 1990;86(3):457–63. doi:10.1097/00006534-199009000-00011
5. Peterson-Falzone SJ, Pruzansky S, Parris PJ, Laffer JL. Nasopharyngeal dysmorphology in the syndromes of Apert and Crouzon. Cleft Palate J. Oct 1981;18(4):237–50.
6. Amonoo-Kuofi K, Phillips SP, Randhawa PS, Lane R, Wyatt ME, Leighton SE. Adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing in children with syndromic craniosynostosis. J Craniofac Surg. Nov 2009;20(6):1978–80. doi:10.1097/SCS.0b013e3181bd2c9a
7. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. Feb 1996;153(2):866–78. doi:10.1164/ajrccm.153.2.8564147
8. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, et al. Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children. J Sleep Res. Jun 2004;13(2):165–72. doi:10.1111/j.1365–2869.2004.00395.x
9. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. Sleep. Feb 1 2004;27(1):87–94. doi:10.1093/sleep/27.1.87
10. Lofstrand-Tidestrom B, Hultcrantz E. The development of snoring and sleep related breathing distress from 4 to 6 years in a cohort of Swedish children. International journal of pediatric otorhinolaryngology. Jul 2007;71(7):1025–33. doi:10.1016/j.ijporl.2007.03.005
11. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. Feb 15 2008;5(2):242–52. doi:10.1513/pats.200708–135MG
12. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P, Freeland A. Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. Lancet. Feb 3 1990;335(8684):249–53. doi:10.1016/0140–6736(90)90068-g
13. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. May 1995;121(5):525–30. doi:10.1001/archotol.1995.01890050023005
14. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. J Pediatr. Jan 1982;100(1):31–40. doi:10.1016/s0022–3476(82)80231-x
15. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. Pediatr Pulmonol. 1988;4(3):139–43. doi:10.1002/ppul.1950040304
16. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. Pediatrics. Sep 1998;102(3 Pt 1):616–20. doi:10.1542/peds.102.3.616
17. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. May 15 2002;165(10):1395–9. doi:10.1164/rccm.2105118
18. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. Pediatrics. Mar 2002;109(3):449–56. doi:10.1542/peds.109.3.449
19. Sirotnak J, Brodsky L, Pizzuto M. Airway obstruction in the Crouzon syndrome: case report and review of the literature. International journal of pediatric otorhinolaryngology. Mar 1995;31(2–3):235–46. doi:10.1016/0165–5876(94)01090-k
20. Mitsukawa N, Satoh K, Hayashi T, Furukawa Y, Uemura T, Hosaka Y. A reflectable case of obstructive sleep apnea in an infant with Crouzon syndrome. J Craniofac Surg. Sep 2004;15(5):874–8; discussion 878–9. doi:10.1097/00001665-200409000-00035
21. Hayward R, Gonsalez S. How low can you go? Intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and respiratory obstruction in children with complex craniosynostosis. J Neurosurg. Jan 2005;102(1 Suppl):16–22. doi:10.3171/ped.2005.102.1.0016
22. Witherow H, Dunaway D, Ponniah A, Hayward R. Monobloc distraction in an infant, using the rigid external distractor: problems and solutions — a case report. J Craniomaxillofac Surg. Jan 2008;36(1):15–20. doi:10.1016/j.jcms.2007.07.007

23. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. Am J Respir Crit Care Med. Jul 1 2001;164(1):16–30. doi:10.1164/ajrccm.164.1.2008171
24. Gonsalez S, Hayward R, Jones B, Lane R. Upper airway obstruction and raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. Eur Respir J. Feb 1997;10(2):367–75. doi:10.1183/09031936.97.10020367
25. Lauritzen C, Sugawara Y, Kocabalkan O, Olsson R. Spring mediated dynamic craniofacial reshaping. Case report. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. Sep 1998;32(3):331–8. doi:10.1080/02844319850158697
26. Perkins JA, Sie KC, Milczuk H, Richardson MA. Airway management in children with craniofacial anomalies. Cleft Palate Craniofac J. Mar 1997;34(2):135–40. doi:10.1597/1545–1569_1997_034_0135_amicwc_2.3.co_2
27. Sculerati N, Gottlieb MD, Zimbler MS, Chibbaro PD, McCarthy JG. Airway management in children with major craniofacial anomalies. Laryngoscope. Dec 1998;108(12):1806–12. doi:10.1097/00005537-199812000-00008
28. Jarund M, Dellborg C, Carlson J, Lauritzen C, Ejnell H. Treatment of sleep apnoea with continuous positive airway pressure in children with craniofacial malformations. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. Mar 1999;33(1):67–71. doi:10.1080/02844319950159640
29. Noorily MR, Farmer DL, Belenky WM, Philippart AI. Congenital tracheal anomalies in the craniosynostosis syndromes. J Pediatr Surg. Jun 1999;34(6):1036–9. doi:10.1016/s0022–3468(99)90787-x
30. Hoeve HL, Joosten KF, van den Berg S. Management of obstructive sleep apnea syndrome in children with craniofacial malformation. International journal of pediatric otorhinolaryngology. Oct 5 1999;49 Suppl 1: S 59–61. doi:10.1016/s0165–5876 (99) 00134-2
31. Pijpers M, Poels PJ, Vaandrager JM, et al. Undiagnosed obstructive sleep apnea syndrome in children with syndromal craniofacial synostosis. J Craniofac Surg. Jul 2004;15(4):670–4. doi:10.1097/00001665-200407000-00026
32. Fearon JA. Halo distraction of the Le Fort III in syndromic craniosynostosis: a long-term assessment. Plast Reconstr Surg. May 2005;115(6):1524–36. doi:10.1097/01.prs.0000160271.08827.15
33. Phillips JH, George AK, Tompson B. Le Fort III osteotomy or distraction osteogenesis imperfecta: your choice. Plast Reconstr Surg. Apr 2006;117(4):1255–60. doi:10.1097/01.prs.0000204865.97302.5c
34. Ahmed J, Marucci D, Cochrane L, Heywood RL, Wyatt ME, Leighton SE. The role of the nasopharyngeal airway for obstructive sleep apnea in syndromic craniosynostosis. J Craniofac Surg. May 2008;19(3):659–63. doi:10.1097/SCS.0b013e31816ae386
35. Nelson TE, Mulliken JB, Padwa BL. Effect of midfacial distraction on the obstructed airway in patients with syndromic bilateral coronal synostosis. J Oral Maxillofac Surg. Nov 2008;66(11):2318–21. doi:10.1016/j.joms.2008.06.063
36. Gonsalez S, Thompson D, Hayward R, Lane R. Treatment of obstructive sleep apnoea using nasal CPAP in children with craniofacial dysostoses. Childs Nerv Syst. Nov 1996;12(11):713–9. doi:10.1007/BF00366156
37. Edwards TJ, David DJ, Martin J. Aggressive surgical management of sleep apnea syndrome in the syndromal craniosynostoses. J Craniofac Surg. Jul 1992;3(1):8–10; discussion 11. doi:10.1097/00001665-199207000-00004
38. Moore MH. Upper airway obstruction in the syndromal craniosynostoses. Br J Plast Surg. Jul 1993;46(5):355–62. doi:10.1016/0007–1226(93)90039-e
39. Sheldon SH, Ferber, R., Kryger, M.H., Gozal, D. Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. Elsevier; 2005.
40. Evteev A, Anikin A, Satanin L. Midfacial growth patterns in males from newborn to 5 years old based on computed tomography. Am J Hum Biol. Jul 2018;30(4): e23132. doi:10.1002/ajhb.23132
41. Cappabianca S, Iaselli F, Negro A, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of anatomical risk factors for pediatric obstructive sleep apnoea-hypopnoea: a pilot study. International journal of pediatric otorhinolaryngology. Jan 2013;77(1):69–75. doi:10.1016/j.ijporl.2012.09.035
42. Bannink N, Nout E, Wolvius EB, Hoeve HL, Joosten KF, Mathijssen IM. Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement. Int J Oral Maxillofac Surg. Feb 2010;39(2):115–21. doi:10.1016/j.ijom.2009.11.021
43. Driessen C, Joosten KF, Bannink N, et al. How does obstructive sleep apnoea evolve in syndromic craniosynostosis? A prospective cohort study. Arch Dis Child. Jul 2013;98(7):538–43. doi:10.1136/archdischild-2012–302745
44. Addo NK, Javadpour S, Kandasamy J, Sillifant P, May P, Sinha A. Central sleep apnea and associated Chiari malformation in children with syndromic craniosynostosis: treatment and outcome data from a supraregional national craniofacial center. J Neurosurg Pediatr. Mar 2013;11(3):296–301. doi:10.3171/2012.11.PEDS 12297
45. Gasparini G, Di Rocco C, Saponaro G, et al. Evaluation of obstructive sleep apnea in pediatric patients with facio-craniostenosis: a brief communication. Childs Nerv Syst. Aug 2012;28(8):1135–40. doi:10.1007/s00381–012–1821-x
46. Bannink N, Mathijssen IM, Joosten KF. Use of ambulatory polysomnography in children with syndromic craniosynostosis. J Craniofac Surg. Sep 2010;21(5):1365–8. doi:10.1097/SCS.0b013e3181ec69a5
47. Ferber R, Millman R, Coppola M, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. Sleep. Jun 1994;17(4):378–92. doi:10.1093/sleep/17.4.378
48. Selvadurai S, Al-Saleh S, Amin R, et al. Utility of brain MRI in children with sleep-disordered breathing. Laryngoscope. Feb 2017;127(2):513–519. doi:10.1002/lary.26042
49. Xu H, Yu Z, Mu X. The assessment of midface distraction osteogenesis in treatment of upper airway obstruction. J Craniofac Surg. Sep 2009;20 Suppl 2:1876–81. doi:10.1097/SCS.0b013e3181b91945
50. Saxby C, Stephenson KA, Steele K, Ifeacho S, Wyatt ME, Samuels M. The Effect of Midface Advancement Surgery on Obstructive Sleep Apnoea in Syndromic Craniosynostosis. J Craniofac Surg. Jan 2018;29(1):92–95. doi:10.1097/SCS.0000000000004105
51. Ettinger RE, Hopper RA, Sandercoe G, et al. Quantitative computed tomographic scan and polysomnographic analysis of patients with syndromic midface hypoplasia before and after Le Fort III distraction advancement. Plast Reconstr Surg. Apr 2011;127(4):1612–1619. doi:10.1097/PRS.0b013e318208d2de
52. Lam YY, Chan EY, Ng DK, et al. The correlation among obesity, apnea-hypopnea index, and tonsil size in children. Chest. Dec 2006;130(6):1751–6. doi:10.1378/chest.130.6.1751
53. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest. Feb 2007;131(2):595–607. doi:10.1378/chest.06.2287
54. Tal A, Bar A, Leiberman A, Tarasiuk A. Sleep characteristics following adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. Chest. Sep 2003;124(3):948–53. doi:10.1378/chest.124.3.948

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_95

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ТРИГОНОЦЕФАЛИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Л. А. Сатанин[1], А. А. Евтеев[2], А. Л. Иванов[3], А. В. Сахаров[1], Н. И. Головин[1], Х. Ш. Шамхалов[1], В. А. Тере[1], В. Г. Солониченко[4], В. В. Рогинский[3]

[1] ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, ул. 4-я Тверская-Ямская 16, Москва, Российская Федерация, 125047

[2] МГУ имени М. В. Ломоносова, НИИ и Музей антропологии, ул. Моховая, д. 11, Москва, Российская Федерация, 125009

[3] ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, ул. Тимура Фрунзе 16, Москва, Российская федерация, 119021

[4] ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова ДЗМ», Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15, 103001

РЕЗЮМЕ. Тригоноцефалия (ТЦ) является частой формой краниосиностозов (10 %). Хирургическое лечение пациентов с ТЦ традиционно проводится в объеме двусторонней фронто-орбитальной реконструкции. Эндоскопическая сутурэктомия (ЭСЭ) при ТЦ стала эффективной, безопасной альтернативой открытым реконструктивным операциям. Выбор между традиционной реконструктивной хирургией или эндоскопическим вмешательством должен проводиться с полным раскрытием особенностей вариантов лечения, поэтому требуется дополнительное изучение преимуществ и недостатков ЭСЭ.

ЦЕЛЬ данного ретроспективного исследования — проанализировать результаты с использованием ЭСЭ в сочетании с терапией краниальными ортезами (ТКО).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведен анализ результатов лечения 22 пациентов с ТЦ (13 (59 %) мальчиков и 9 (41 %) девочек), выполненного в возрасте 3,09±0,81 мес. Изучена клиническая картина до и после лечения, цефалометрическое исследование для оценки морфологического результата, а также оценка эстетического результата с помощью визуальных аналоговых шкал (ВАШ) и опросников родителей пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: гемотрансфузия проведена в 7 (31,8 %) набл. Продолжительность операции составила 35,91±8,82 мин. Объем кровопотери — 40±32,66 мл. Длительность ТКО составила 8,43±3,74 мес. Повторные оперативные вмешательства были выполнены в 3-х набл. Выявлено достоверное увеличение фронтального угла. Соотношение интерфронтального и интерпариетальных диаметров было меньше нормальных значений, как до, так и после лечения. Анализ деформации по данным ВАШ и 10-ти бальной шкале выявил достоверные отличия формы головы пациентов до и после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эндоскопическая сутурэктомия при ТЦ, выполненная в оптимальные сроки, в адекватном объеме и сопровождаемая оптимальной ТКО, позволяет достичь в большинстве наблюдений хороших и удовлетворительных функциональных и эстетических результатов. Морфологические результаты лечения достоверно отличаются от дооперационных, но также отличаются от параметров здоровых детей. Результаты лечения является отсроченными и могут быть достигнуты при правильном соблюдении протокола лечения родителями пациента и лечащими врачами. Значимыми преимуществами метода являются отсутствие протяженного послеоперационного рубца, относительное легкое течение послеоперационного периода, относительная низкая вероятность кровопотери и необходимой гемотрансфузии, возможность сокращения периода стационарного лечения пациента, низкая частота нежелательных последствий и осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краниосиностоз, тригоноцефалия, эндоскопия, краниальный ортез

Для цитирования: *Сатанин Л. А., Евтеев А. А., Иванов А. Л., Сахаров А. В., Головин Н. И., Шамхалов Х. Ш., Тере В. А., Солониченко В. Г., Рогинский В. В. Эндоскопическая коррекция при тригоноцефалии: современное состояние проблемы и анализ собственных результатов лечения. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. . 2023;15(1):95–105. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_95*

ENDOSCOPIC CORRECTION FOR TRIGONOCEPHALY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND ANALYSIS OF OWN TREATMENT RESULTS

L.A. Satanin[1], A.A. Evteev[2], A.L. Ivanov[3], A.V. Sakharov[1], N.I. Golovin[1], H.Sh. Shamkhalov[1], V.A. Tere[1], V.G. Solonichenko[4], V.V. Roginsky[3]

[1] National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, 4th Tverskaya-Yamskaya st. 16, Moscow, Russian Federation, 125047

[2] Lomonosov Moscow State University, Research Institute and Museum of Anthropology, Mokhovaya st., 11, Moscow, Russian Federation, 125009

[3] Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Timur Frunze str. 16, Moscow, Russian Federation, 119021

[4] State Budgetary Public Health Institution N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry 15 Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 103001

SUMMARY. Trigonocephaly (TC) is a common form of craniosynostosis (10 %). Surgical treatment of patients with TC is traditionally performed by bilateral frontoorbital reconstruction. Minimally invasive endoscopic (ESE) correction in TC has become an effective, safe alternative to open reconstructive surgery. The choice between traditional reconstructive surgery and endoscopic should be carried out with full disclosure of the features of treatment options, therefore, additional study of the advantages and disadvantages of ESE is required.

PURPOSE of this retrospective study is to analyze the results using ESE in combination with cranial orthosis therapy (COT).

MATERIAL AND METHODS. The results of treatment of 22 patients with TC (13 (59 %) boys and 9 (41 %) girls) aged 3.09±0.81 months were analyzed. The study of the clinical status before and after treatment, cephalometric examination to assess the morphological result, as well as the evaluation of the aesthetic result using visual analog scales (VAS) and questionnaires of the parents of patients.

RESULTS. Hemotransfusion was performed in 7 (31.8 %) cases. The duration of surgery was 35.91±8.82 min. The volume of blood loss was 40±32.66 ml. The duration of COT was 8.43±3.74 months. Repeated surgical interventions were performed in 3 cases. A significant increase in the frontal angle was revealed. The ratio of the interfrontal and interparietal diameters was less than normal values, both before and after treatment. The analysis of deformity according to the VAS and 10-point scale revealed significant differences in the shape of the patients' heads before and after treatment.

CONCLUSION. Endoscopic suturectomy at TC, performed at the optimal time, in an adequate volume and accompanied by optimal COT, allows achieving good and satisfactory functional and aesthetic results in most cases. The immediate morphological results of treatment significantly differ from the preoperative ones, but also differ from the parameters of healthy children. The result of treatment is delayed and can be achieved with proper adherence to the treatment protocol by the patient's parents and attending physicians. The significant advantages of the method are the absence of an extended postoperative scar, the relatively mild course of the postoperative period, the relatively low probability of blood loss and necessary hemotransfusion, the possibility of shortening the period of inpatient treatment of the patient, the low frequency of undesirable consequences and complications.

KEY WORDS: craniosynostosis, trigonocephaly, endoscopy, cranial orthosis

For citation: *Satanin L.A., Evteev A.A., Ivanov A.L., Sakharov A.V., Golovin N.I., Shamkhalov H. Sh., Tere V.A., Solonichenko V.G., Roginsky V.V. Endoscopic correction for trigonocephaly: current state of the problem and analysis of own treatment results. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(1):95–105. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_95*

Список сокращений:
ВАШ Визуальная аналоговая шкала
КС Краниосиностоз
ПЧЯ Передняя черепная ямка
ТКО Терапия краниальными ортезами
ТЦ Тригоноцефалия
ЭСЭ Эндоскопическая сутурэктомия

Введение. Частота встречаемости изолированных несиндромальных краниосиностозов (КС) у новорожденных составляет 0,6 на 1000, при этом от 4 % до 10 % из них составляет метопический синостоз [1, 2]. Пренатальный синостоз метопического шва приводит к развитию деформации черепа — тригоноцефалии (ТЦ), которая проявляется в виде костного гребня в проекции лобного шва, килевидной деформации лобной кости, уменьшенного битемпорального расстояния и орбитального гипотелоризма [3]. Вследствие этого может развиваться задержка роста внутричерепного объема передних отделов черепа, что требует проведения раннего оперативного вмешательства для обеспечения нормального роста головного мозга; лечение проводится не только по косметическим причинам. Метопический синостоз может быть ассоциирован с аномалиями развития нервной системы при ряде наследственных и синдромальных заболеваний [4]. Описаны механизмы компенсаторного роста черепа при КС, однако этиология заболевания остается неизвестной [5]. Сообщалось о корреляции между табакокурением матери и повышенным риском КС [6]. Описано развитие ТЦ на фоне вальпроатного синдрома плода [7]. Хотя в большинстве случаев метопический синостоз является несиндромальным, синдромальные формы

составляют 10–20 % наблюдений, а когнитивные и поведенческие нарушения выявляются у 30 % пациентов с ТЦ [8, 9].

Хирургическое лечение пациентов с ТЦ традиционно проводится на втором полугодии жизни в объеме двусторонней фронто-орбитальной реконструкции [10]. Минимально инвазивная эндоскопическая коррекция метопического КС в последнее десятилетие стала потенциально эффективной, безопасной и эстетически приемлемой альтернативой открытым реконструктивным операциям [11, 12]. Соответственно появилась возможность выбора метода лечения при ТЦ с учетом индивидуальных особенностей для удовлетворения индивидуальных потребностей каждого пациента [13]. Выбор между традиционной реконструктивной хирургией или эндоскопическим вмешательством должен проводиться с полным раскрытием особенностей вариантов лечения. В нашем центре выбор метода лечения проводился родителями пациентов после подробного информирования о методах лечения, основанных на данных литературных источников и собственном опыте. Выбор подтверждался заполнением информированного согласия.

Цель данного ретроспективного исследования — проанализировать результаты с использованием эндоскопического метода лечения в сочетании с терапией краниальными ортезами (ТКО) с использованием современных методов анализа.

Материал и методы

Критериями включения в исследование были наличие диагноза «тригоноцефалия» у пациентов, которым проводилась эндоскопическая сутурэктомия (ЭСЭ) с последующей ТКО. Перечисленным критериям соответствовало 22 пациента с ТЦ (13 (59 %) мальчиков и 9 (41 %) девочек), проходивших лечение в период с 2013 по 2021гг в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» МЗ. Из них в 21 набл. был поставлен диагноз несиндромальная тригоноцефалия. В одном набл. выявлен синдром Симпсона-Голаби-Бемель. Проведен тщательный анализ историй болезни с изучением эпидемиологических характеристик, данных неврологического, нейроофтальмологического статусов, рентгенологических исследований (КТ), результатов фотограмметрических исследований, протоколов операций и анестезиологических карт, а также данных амбулаторных исследований в процессе ТКО.

Перед хирургическим лечением в 22 набл. проводилось КТ исследование у пациентов в возрасте 1,88±1,08 (0,23–3,93) мес, контрольное КТ, выполненное в 11 набл. (50 %) в возрасте 13,72±4,59 (7,83–21,9) мес.

Для сравнительной оценки морфологического результата были сформированы две контрольные группы, которые по полу и возрасту статистически достоверно соответствовали исследуемым (табл. 1). Эти контрольные группы были уже ранее использованы в других исследованиях [14], и они представлены данными КТ исследований здоровых детей, которым проводились исследования в случаях легкой ЧМТ.

Анализ изменений мягких тканей на основании фотограмметрии и КТ исследований проводился по описанной ранее методике [15]. Горизонтальная плоскость определялась, как плоскость между точками над двумя козелками и точкой назион. Основные измерения проводились в плоскости, расположенной на одной трети высоты головы от горизонтальной плоскости. В этой плоскости вычислялся межтеменной диаметр (между точками D и E). На середине расстояния между наиболее передней точкой A в этой плоскости и середине расстояния DE при помощи плоскости, параллельной фронтальной плоскости, определялись точки C и B. Расстояние между ними соответствовало интерфронтальному диаметру. Вычислялось частное CB и DE — соотношение интерфронтального и интерпариетального диаметров, которое характеризовало выраженность деформации лобной кости. Угол между точками C, A, B — фронтальный угол, также определял степень деформации лобной области. Дополнительно по ряду точек проводилось вычисление параметров: назофронтальный угол, эндокантальное расстояние, экзокантальное расстояние, высота головы, длина передней черепной ямки (ПЧЯ) (рис. 1а). Назофронтальный угол измеряли как глабелла-назион-проназаль (Gla-N-Prn) в сагиттальной плоскости [15, 16] (рис. 1а).

Сравнение результатов измерений отдельных размеров головы со значениями нормы проводилось путем вычисления SDS, как частное разности значения параметра и среднего значения нормы со стандартным отклонением (SD) в контрольной группе нормы.

Таблица 1. Эпидемиологические характеристики изучаемых групп.
Table 1. Epidemiological characteristics of the studied groups.

	ТЦ до лечения		Контрольная группа 1		ТЦ после лечения		Контрольная группа 2	
Пол	Мальч.	Дев.	Мальч.	Дев.	Мальч.	Дев.	Мальч.	Дев.
Количество	13	9	15	10	13	9	15	10
Возраст (мес)	1,81±1,14		1,63±0,75		11,29±4,18		10,61±0,93	

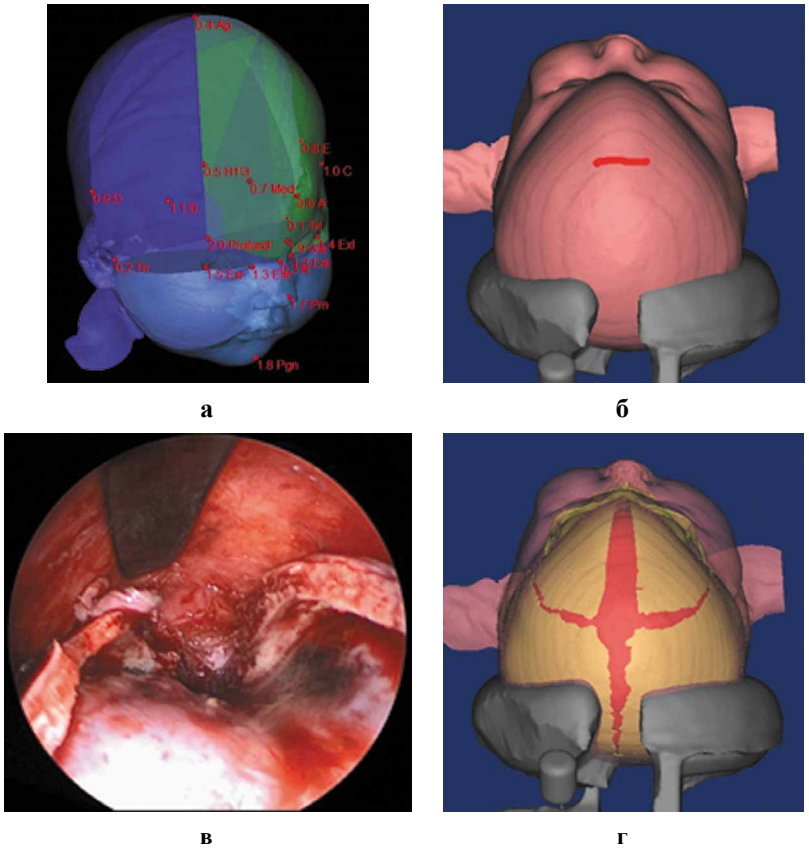


Рисунок 1. а — цефалометрические точки, использованные в работе; б, в, г — этапы хирурического лечения.
Figure 1. a — cephalometric points used in the study; b, c, d — stages of surgical treatment.

Оценка эстетического результата лечения проводилась с использованием визуальных аналоговых шкал (ВАШ) — метода который наиболее активно используется в современных исследованиях [17]. Для наиболее объективного исследования для анализа привлечено 8 независимых исследователей. Исследование проводилось слепым методом — предложено провести оценку внешности как пациентов до и после лечения (22 набл.), так и контрольной группы здоровых детей (20 набл.), которые были представлены экспертам в случайном порядке. При этом каждое наблюдение было представлено в виде стандартизированных 3D изображений мягких тканей, полученных по данным КТ исследования (пациенты и группа здоровых детей) и фотограмметрии (пациенты после лечения). Каждое наблюдение было представлено четырьмя изображениями: прямой проекцией, вид сверху, вид снизу, вид сбоку. Такой метод позволял объективно судить о форме головы, т.к. 3D изображения не отображали прическу и т.п. В дальнейшем полученные данные были оцифрованы и изучались средние значения ВАШ, как для групп пациентов до и после лечения, так и для контрольной группы.

Для оценки результатов лечения родителями пациентов проведен катамнестический опрос матерей, по анкетам, включавшим как набор вопросов, так и оценку по 10–ти бальной шкале ряда параметров (степень деформации головы до и после лечения, степень удовлетворенности лечением и т.п.). Для большей объективности исследования, опрос проводился ординатором, который не имел отношения к лечебному процессу изучаемой группы.

В дальнейшем полученные результаты были обработаны в программе Statistica 7.0 с использованием непараметрических методов анализа — Манна-Уитни и корреляционного анализа Пирсона. Дополнительно для комплексной оценки изменений формы головы и лица по итогам проведенного лечения, использовался анализ главных компонент (ГК), проводившийся на основе корреляционной матрицы по 12 признакам.

Результаты

Эндоскопическая сутурэктомия (ЭСЭ) была выполнена по ранее известной методике [18] у пациентов в возрасте 3,09±0,81 (1,93–4,9) мес (рис. 1 б-г). В неврологическом статусе до лечения ни у одного из пациентов не отмечалось признаков внутричерепной гипертензии, не отмечалось очаговой неврологической симптоматики, не было выявлено задержки психо-моторного развития. Вес пациентов на момент лечения составил 6031,28±879,71 (4925–7800) г. Гемотрансфузия была проведена в 7 (31,8 %) набл. Продолжительность операции составила 35,91±8,82 (25–60) мин. Объем интраоперационной кровопотери — 40±32,66 (15–150) мл.

В дальнейшем, в течение ТКО, было использовано от 1 до 4 краниальных ортезов, которые использовались от 3 до 23 час в сутки. Пациенты, которые ис-

пользовали краниальные ортезы менее 20 час в сутки и у которых длительность терапии шлемами была менее 6 мес отнесены в группу с некорректно проведенной шлемотерапией, которая составила 7 (31,8 %) наблюдений. Длительность ТКО составила 8,43±3,74 (2,5–14) мес.

Повторные оперативные вмешательства были выполнены в 3-х наблюдениях (13,6 %): в 2-х набл. вследствие персистирования послеоперационного костного дефекта и остаточной деформации, и в одном вследствие неудовлетворенности родителями полученным результатом. При оценке катамнестических данных, в группе исследованных пациентов, как и до лечения, не отмечалось признаков внутричерепной гипертензии, не было признаков задержки психомоторного развития.

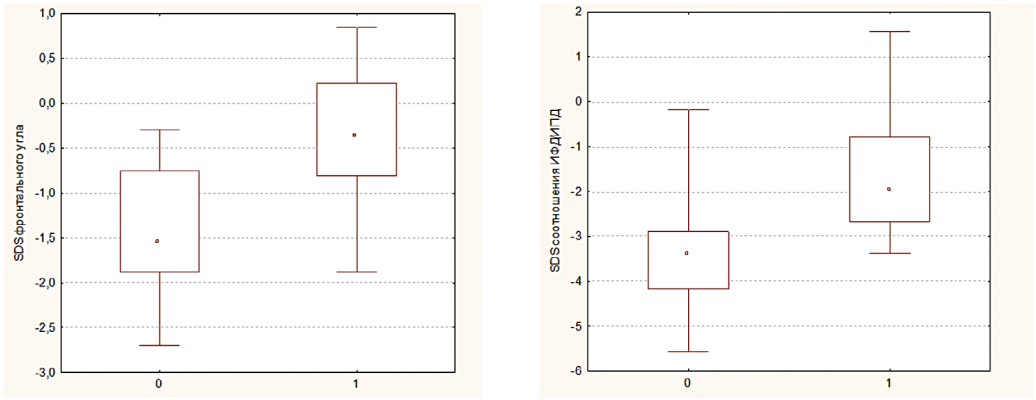
Результаты цефалометрии

В результате сравнения цефалометрических параметров до и после лечения, выявлено увеличение фронтального угла, отражающего степень деформации лобной кости, который был достоверно меньше нормальных значений и недостоверно отличим после лечения (табл. 2). Выявлено достоверное различие SDS фронтального угла от нормы до и после лечения в виде уменьшения степени этого отличия, т.е. этот параметр стал ближе к нормальным значениям (рис. 2б). В то же время соотношение интерфронтального и интерпариетальных диаметров было меньше нормальных значений, как до, так и после лечения. Расстояние между внутренними углами глаз было сходно с нормой. В то время как после лечения расстояние между наружными углами глаз было достоверно меньше нормальных значений.

Высотный и интерпариетальный диаметры не имели отличий от нормы после лечения. В то же время длина передней черепной ямки, интерфронтальный диаметр и назофронтальный угол были достоверно ниже значений контрольной группы.

Таблица 2. Результаты цефалометрических измерений у пациентов с тригоноцефалией до и после лечения в сравнении с контрольными группами здоровых детей (по данным КТ и фотограмметрии).
Table 2. Results of cephalometric measurements in patients with trigonocephaly before and after treatment in comparison with control groups of healthy children (according to CT and photogrammetry).

	Группа тригоноцефалии до лечения (N-22)	Контрольная группа 1 (N-25)	p	Группа тригоноцефалии после лечения (N-22)	Контрольная группа 2 (N-25)	p
Фронтальный угол (гр)	100,37±2,47	104,91±3,44	**<0,01**	101,92±2,43	103,31±3,68	0,2
Соотношение интрефронтального и интрепариетального диаметров	0,80±0,04	0,89±0,03	**<0,01**	0,83±0,04	0,88±0,03	**<0,01**
Назофронтальный угол (гр)	138,14±6,19	137,34±7,67	0,9	141,57±5,29	136,02±6,76	**<0,01**
Эндокантальное расстояние (мм)	24,12±2,15	23,87±2,04	0,1	26,69±2,46	27,97±3,62	0,3
Экзокантальное расстояние (мм)	65,89210526 4,848454025	68,5988 5,24337385	0,1	75,51157895 4,147974423	81,83208333 4,588973532	**<0,01**
Высота головы (мм)	102,8631579 6,811310897	98,3116 7,81971956	0,1	121,8405263 5,563847064	119,3476 6,530136088	0,4
Интерпариетальный диаметр	104,8826316 8,494235851	103,4872 7,30120853	0,7	128,6415789 5,218178975	128,5512 9,638287503	0,9
Интерфронтальный диаметр (мм)	84,14526316 7,94305033	93,0216 7,226077013	**<0,01**	106,1310526 6,747993854	113,12 8,828629093	**0,01**
Длина ПЧЯ (мм)	70,99105263 6,111721793	72,5104 5,864198922	0,6	86,17736842 4,83711558	90,5488 5,396999413	**0,03**

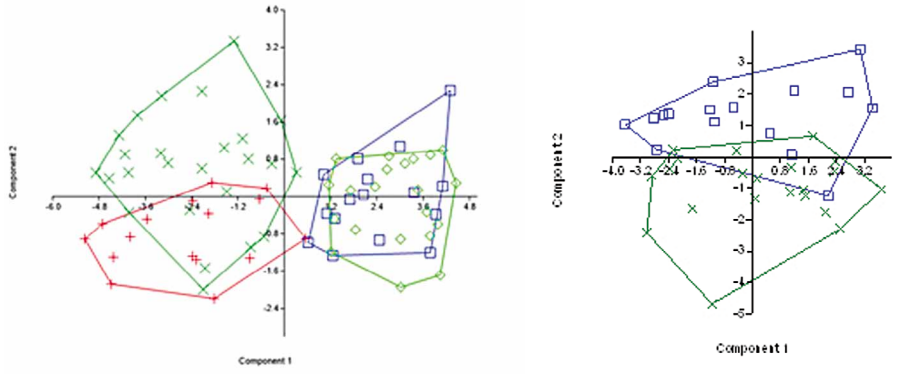


а б

Рисунок 2. а — изменения SDS отличия от возрастной нормы фронтального угла у пациентов до и после лечения (p<0,01), б — изменения SDS отличия от возрастной нормы соотношения интерфронтальный диаметр/интерпариетальный диаметров у пациентов до и после лечения(p<0,01).

Figure 2. a — changes in SDS differences from the normal of the frontal angle in patients before and after treatment (p<0.01), b — changes in SDS differences from the normal of the ratio of interfrontal diameter/interparietal diameters in patients before and after treatment (p<0.01).

Выявлено достоверное различие SDS соотношения интерфронтальный диаметр/интерпариетальный диаметров от нормы до и после лечения в виде уменьшения степени этого отличия (рис. 2б). Однако сохранялись достоверно более низкие значения, чем в норме. Проведенный анализ главных компонент показал, что до операции между пациентами с ТЦ и здоровыми детьми существуют значительные и достоверные (p<0,001) отличия по форме головы и лица, отражающиеся в дифференциации двух групп по значениям ГК2 (ось ординат; ось абсцисс отражает общие ростовые процессы). Следует отметить, что ГК2 описывает почти исключительно изменчивость фронтального угла, который до операции существенно меньше у детей с ТЦ. После лечения достоверных отличий по ГК2 пациентов от контрольной группы не выявлено, и можно видеть, что две группы становятся практически неотличимы по набору рассматриваемых измерений (рис. 3а). Сопоставление тем же методом отдельно пациентов после операции с соответствующей группой нормы, показало, что между ними сохраняются морфологические отличия, которые, однако, прослеживаются только по ГК2 анализа, которая описывает чуть более 20 % общей изменчивости. Пациентам с ТЦ после операции по сравнению с номой свойственно сочетание небольших межглазничных расстояний с увеличенным интерпариетальным диаметром и межушной шириной (рис. 3б).



а б

Рисунок 3. а — результаты анализа главных компонент, до и после операции: маркеры зеленого цвета — нормы до и после лечения, красные маркеры — пациенты до лечения, синие — после лечения. Первая компонента (ось X) отражает общие ростовые процессы, ось Y — отличия пациентов от контрольной группы (преимущественно по значениям фронтального угла); б — результаты анализа главных компонент после операции: маркеры зеленого цвета — нормы после лечения, синие маркеры — пациенты после лечения. Первая компонента (ось X) отражает общие размеры головы и лица, ось Y — отличия пациентов от контрольной группы.

Figure 3. a — results of the analysis of the principal components, before and after surgery: green markers — norms before and after treatment, red markers — patients before treatment, blue — after treatment. The first component (X-axis) reflects the general growth processes, the Y-axis — the differences between patients and the control group (mainly by the values of the frontal angle); b — the results of the analysis of the principal components after surgery: green markers — norms after treatment, blue markers — patients after treatment. The first component (X-axis) reflects the overall dimensions of the head and face, the Y-axis — the differences between patients and the control group.

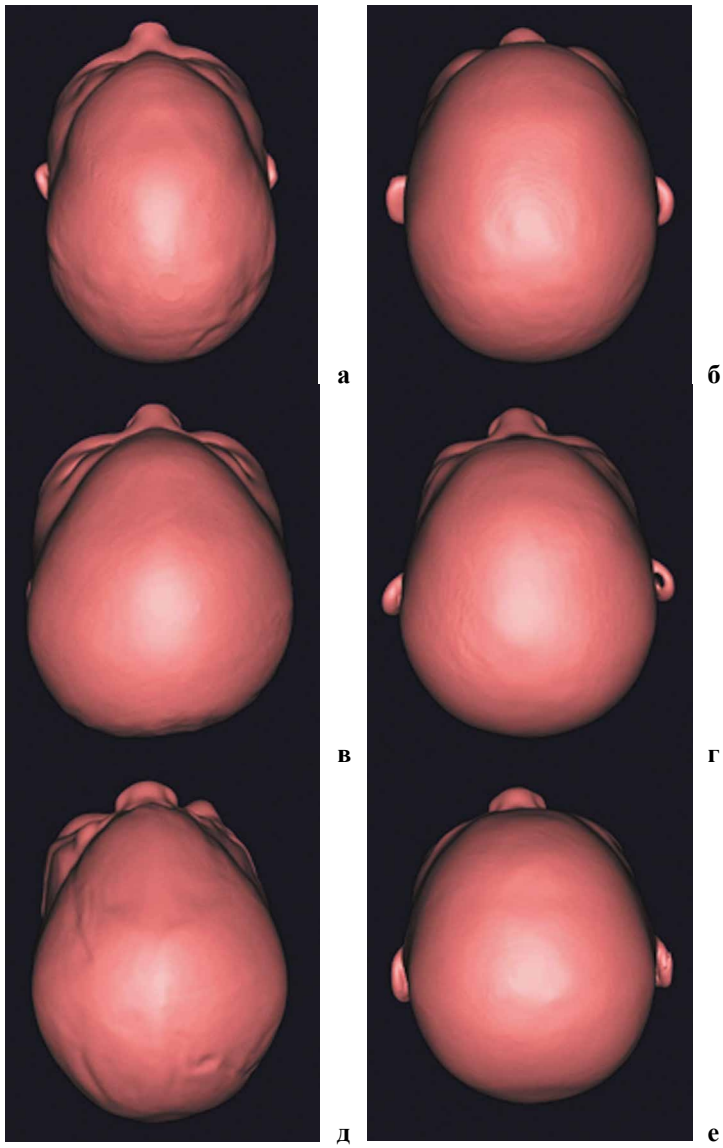


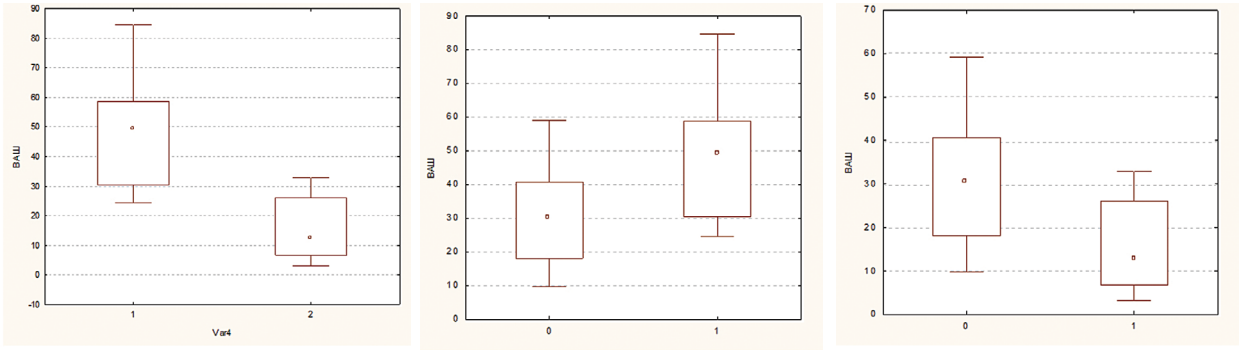
Рисунок 4. Изображения 3D головы пациентов с тригоноцефалией до (а, в, д) и соответственно после лечения (б, г, е).
Figure 4. 3D images of the heads of patients with trigonocephaly before (a, v, d) and, respectively, after treatment (b, d, e).

Результаты оценки эстетических результатов лечения

Анализ деформации по данным ВАШ и 10-ти бальной шкале (табл. 3) выявил достоверные отличия визуального впечатления от формы головы пациентов до и после лечения (рис. 5а). При этом значения по ВАШ у пациентов после хирургического лечения оказались в два раза меньше, чем в контрольной группе здоровых детей (рис. 5 б, в). При этом положительная динамика в виде уменьшения деформации после лечения была выявлена независимыми экспертами в 100 % наблюдений. Также значительное улучшение было зафиксировано при оценке динамики деформации головы матерями пациентов (табл. 3).

Таблица 3. Результаты анализа эстетического результата по ВАШ независимыми экспертами и родителями пациентов по 10-ти бальной шкале.
Table 3. Results of the analysis of the aesthetic result according to VAS by independent experts and parents of patients on a 10-point scale.

	Группа тригоноцефалии до лечения (N–22)	Группа тригоноцефалии после лечения (N–22)	Контрольная группа нормы (N–25)
Оценка данным ВАШ независимыми экспертами	47,36±17,26	15,94±10,51*	30,73±15,03
Оценка по 10-ти бальной шкале родителями	85±17,76	21,82±2,34*	
* — *p<0,01*			



а б в

Рисунок 5. а — сравнение средних значений выраженности деформации по ВАШ у пациентов с ТЦ до и после лечения (p<0,01); б — сравнение средних значений степени деформации головы по ВАШ контрольной группы здоровых детей и пациентов с ТЦ до лечения (p<0,01); в — сравнение средних значений ВАШ нормы и ТЦ после лечения (p<0,01).

Figure 5. a — comparison of the average values of the severity of the deformation of VAS in patients with TC before and after treatment (p<0.01); b — comparison of the average values of the degree of deformation of the head in VAS control group of healthy children and patients with TC before treatment (p<0.01); c — comparison of the average values of VAS norm and TC after treatment (p<0.01).

По данным опроса родителей, после лечения за исключением лишь одного случая, эндоскопический метод лечения мог бы быть рекомендован родителям других пациентов (95 %) с данной патологией. Удовлетворенность проведенным лечением была оценена на 8,95±2,59 баллов по 10-ти бальной шкале (рис. 4).

Изучение прогностических факторов

Выявлено, что в группе пациентов с некорректным использованием краниальных ортезов в 7 (31,8 %) набл. было получено меньшее изменение фронтального угла (p=0,05) и выявлены меньшие изменения внешности по ВАШ (p<0,01). Не выявлено корреляционных зависимостей между цефалометрическими и другими изучаемыми параметрами, вероятнее всего, связанное с ограниченным количеством наблюдений.

Дискуссия

Метопический синостоз, приводящий к тригоноцефалии, представляет собой выраженный порок развития, который может привести к уменьшению внутричерепного объема и повышению внутричерепного давления [8, 19, 20]. Эстетические проблемы, однако, являются главным показанием к хирургическому лечению [7]. Благодаря достижениям в малоинвазивных хирургических методах и эндоскопических технологиях появилась возможность выбора метода хирургического лечения, с учетом того, что ЭСЭ имеет потенциальные преимущества перед традиционными реконструктивными вмешательствами. Опубликованный клинический опыт подтверждает мнение о том, что эндоскопический подход является важным методом лечения пациентов со скафоцефалией [21]; однако роль ЭСЭ в комбинации с ТКО в лечении пациентов с метопическим синостозом менее очевидна.

Потенциальные преимущества ЭСЭ при ТЦ заключаются в снижении послеоперационного болевого синдрома, уровня кровопотери, уменьшении объемов гемотрансфузии, уменьшении расходов на лечение, сокращением времени операции и койкодня [11, 12]. Кровопотеря может быть меньше за счет использования небольшого разреза, а эндоскоп позволяет осуществлять прямую визуализацию, достаточную для безопасного осуществления сутурэктомии. С другой стороны, типичными осложнениями традиционных реконструктивных операций при ТЦ являются: кровотечение, инфекции, необходимость повторных вмешательств [22]. Несмотря на это реконструктивные вмешательства позволяют исправить деформацию непосредственно во время вмешательства, в то время как после ЭСЭ требуется длительное проведение ТКО на срок до 1 года. Однако, этот потенциальный недостаток эндоскопических вмешательст не оказывает влияния на восприятие исхода лечения родителями пациентов [23].

Продолжительность хирургического лечения при ЭСЭ в наших наблюдениях составила в среднем 35 мин, что в 6 раз меньше, чем при реконструктивных операциях [18]. Объем кровопотери был сопоставим с другими сериями наблюдений, с другой стороны, частота гемотрансфузий в наших наблюдениях значительно чаще (31 % против 4,3 % [18]), что может быть объяснено высокой частотой железодефицитной анемии среди наших пациентов.

Хирургическое лечение пациентов с тригоноцефалией методом ЭКЭ оставалось дискутабельным вопросом в первую очередь из-за неоднозначной эффективности метода [24–26]. Однако, в литературе за последние годы отмечалось большое количество публикаций, свидетельствующих об активном росте популярности данной методики и ее эффективности, не уступающей традиционным реконструктивным вмешательствам[18, 27, 28]. В связи с этим данная работа была посвящена оценке результативности лечения пациентов с тригоноцефалией, оперированных с использованием ЭСЭ и ТКО в условиях одного стационара. Помимо стандартных методов обследо-

вания пациентов, включавших оценку неврологического статуса, нейроофтальмологической картины, были использованы методы цефалометрии, а также проведена оценка эстетического результата с использованием ВАШ.

В данном исследовании было достоверно показана морфологическая эффективность эндоскопического вмешательства, подтвержденная при цефалометрическом исследовании. Подтверждено уменьшение степени деформации лобной кости, глазниц. Ряд параметров после лечения был сопоставим с нормой, а некоторые по-прежнему отличались от нормальных значений. Таким образом, ЭСЭ с последующей ТКО позволяет достоверно приблизить морфологию черепа, хотя, как и после традиционных реконструктивных вмешательств, не позволяет достичь показателей нормы.

У пациентов после операции резко увеличивается фронтальный угол, который начинает даже превышать значение нормы, но сохраняется комбинация небольших межглазничных расстояний с увеличенным интерпариетальным диаметром и межушной шириной, увеличенным назофронтальным углом и уменьшенной глубиной ПЧЯ. Эти отличия, однако, никак не сказываются на субъективной оценке результатов операции, и, таким образом, можно предположить, что исправление характерной килевидной формы лобной кости у пациентов с ПЦ делает их внешность «нормальной» в глазах родителей и посторонних наблюдателей.

Изучение эстетических результатов, как при оценке независимыми экспертами, так и родителями пациентов, выявило достоверное впечатление от формы головы после лечения, по данным ВАШ, сопоставимое с нормой. Лишь в 3-х наблюдениях (13 %) потребовалось проведение повторных реконструктивных вмешательств, которые в 2-х набл. были связаны с персистированием костного дефекта и остаточной деформацией. Необходимо отметить, что повторные операции были проведены в относительно ранние сроки, и не было возможности провести оценку результата лечения в отдаленном катамнезе.

При сравнении эффективности хирургического лечения пациентов с ТЦ с использованием ЭСЭ с традиционными реконструктивными вмешательствами необходимо отметить несколько моментов. Эндоскопические вмешательства можно признать малоэффективными при отсутствии последующей терапии краниальными ортезами. Так в нашем исследовании получены достоверно более низкие морфологические и эстетические результаты у пациентов с некорректно проведенной ТКО. Соответственно, эндоскопические вмешательства следует считать этапом комбинированного лечения в виде сочетания ЭСЭ и ТКО, при отсутствии последней или ее неадекватного проведения, только хирургическое лечение не приводит к желаемому эффекту. Наши наблюдения продемонстрировали, что аккуратное соблюдение принятого протокола лечения, позволяет получить хороший и удовлетворительный косметический и функциональный результаты. С другой стороны, традиционные реконструктивные вмешательства позволяют получить одномоментный результат, быстро завершить лечение пациента. Однако данные вмешательства имеют существенные нежелательные последствия в виде протяженного послеоперационного рубца, который зачастую обуславливает косметические проблемы, возможного преждевременного синостозирования коронарного шва, а также персистирования битемпорального сужения вследствие гипоплазии височных мышц у пациентов с тригоноцефалей, которые к тому же нарастают с возрастом пациента [29]. Также следует учитывать высокий риск различных осложнений при традиционных реконструктивных вмешательствах, который достигает 35,9 % [30]. В литературе описывается нарушение развития лобной пазухи и вследствие этого развитием вторичной деформации у пациентов после фронто-орбитальной реконструкции [31, 32].

Результаты эндоскопического и реконструктивного метода, в целом, сравнимы между собой [33]. При этом выявлено, что улучшение формы черепа после ЭСЭ и ТКО наблюдается вплоть до 2-х летнего возраста пациента [34].

Заключение

Эндоскопическая сутурэктомия при тригоноцефалии, выполненная в оптимальные сроки, в адекватном объеме и сопровождаемая оптимальной терапией краниальными ортезами, позволяет достичь в большинстве наблюдений хороших и удовлетворительных функциональных и эстетических результатов. Ближайшие морфологические результаты лечения достоверно отличаются от дооперационных, но также отличаются от параметров здоровых детей. Результат лечения является отсроченным и может быть достигнут при правильном соблюдении протокола лечения родителями пациента и лечащими врачами. Значимыми преимуществами метода являются отсутствие протяженного послеоперационного рубца, относительное легкое течение послеоперационного периода, относительная низкая вероятность кровопотери и необходимость гемотрансфузии, возможность сокращения периода стационарного лечения пациента, более низкая частота нежелательных последствий и осложнений, чем при традиционных реконструктивных вмешательствах.

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

Сатанин Леонид Александрович/
Satanin Leonid Alexandrovich
0000-0003-2051-1855

Евтеев Андрей Алексеевич/
Evteev Andrey Alexeevich
0000-0002-6254-1203

Иванов Александр Леонидович/
Ivanov Alexander Leonidovich
0000-0002-0732-0942

Сахаров Александр Владимирович/
Sakharov Alexander Vladimirovich
0000-0001-5119-6814

Головин Николай Иванович/
Golovin Nikolay Ivanovich
0000-0002-8347-4695

Шамхалов Хабиб Шахтемирович/
Shamkhalov Khabib Shakhtemorovich
0000-0002-4841-7820

Тере Валентина Андреевна/Tere Valentina A
0000-0003-4247-8953

Солониченко Владимир Григорьевич/
Solonichenko Vladimir Grigorievich
0000-0001-6653-8768

Рогинский Виталий Владиславович/
Roginsky Vitaliy Vladislavovich
0000–0003–0549–855X

Литература/References

1. Eppley BL, Sadove AM. Surgical correction of metopic suture synostosis. Clin Plast Surg. Oct 1994;21(4):555–62.
2. Shuper A, Merlob P, Grunebaum M, Reisner SH. The incidence of isolated craniosynostosis in the newborn infant. Am J Dis Child. Jan 1985;139(1):85–6. doi:10.1001/archpedi.1985.02140030091038
3. Dhellemmes P, Pellerin P, Lejeune JP, Lepoutre F. Surgical treatment of trigonocephaly. Experience with 30 cases. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 1986;2(5):228–32.
4. van der Meulen J. Metopic synostosis. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Sep 2012;28(9):1359–67. doi:10.1007/s00381–012–1803-z
5. Delashaw JB, Persing JA, Broaddus WC, Jane JA. Cranial vault growth in craniosynostosis. J Neurosurg. Feb 1989;70(2):159–65. doi:10.3171/jns.1989.70.2.0159
6. Alderman BW, Bradley CM, Greene C, Fernbach SK, Baron AE. Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. Teratology. Jul 1994;50(1):13–8. doi:10.1002/tera.1420500103
7. Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, El Ghouzzi V, Bourgeois M, Renier D. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. J Neurosurg. Nov 2001;95(5):778–82. doi:10.3171/jns.2001.95.5.0778
8. Collmann H, Sorensen N, Krauss J. Consensus: trigonocephaly. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Nov 1996;12(11):664–8. doi:10.1007/BF00366148
9. Sidoti EJ, Jr., Marsh JL, Marty-Grames L, Noetzel MJ. Long-term studies of metopic synostosis: frequency of cognitive impairment and behavioral disturbances. Plastic and reconstructive surgery. Feb 1996;97(2):276–81. doi:10.1097/00006534-199602000-00002
10. Ousterhout DK, Peterson-Falzone SJ. Long-term follow-up on a case of untreated trigonocephaly. Cleft Palate J. Jan 1990;27(1):72–5. doi:10.1597/1545–1569(1990)027<0072: lfoaco>2.3.co;2
11. Jimenez DF, Barone CM, Cartwright CC, Baker L. Early management of craniosynostosis using endoscopic-assisted strip craniectomies and cranial orthotic molding therapy. Pediatrics. Jul 2002;110(1 Pt 1):97–104. doi:10.1542/peds.110.1.97
12. Jimenez DF, Barone CM. Early treatment of anterior calvarial craniosynostosis using endoscopic-assisted minimally invasive techniques. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Dec 2007;23(12):1411–9. doi:10.1007/s00381-007-0467-6
13. Cohen SR, Holmes RE, Ozgur BM, Meltzer HS, Levy ML. Fronto-orbital and cranial osteotomies with resorbable fixation using an endoscopic approach. Clin Plast Surg. Jul 2004;31(3):429–42, vi. doi:10.1016/j.cps.2004.03.007
14. Evteev A, Anikin A, Satanin L. Midfacial growth patterns in males from newborn to 5 years old based on computed tomography. American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council. Jul 2018;30(4): e23132. doi:10.1002/ajhb.23132
15. Kuehle R, Ewerbeck N, Ruckschloss T, et al. Photogrammetric evaluation of corrective surgery for trigonocephaly. International journal of oral and maxillofacial surgery. Jan 2022;51(1):70–77. doi:10.1016/j.ijom.2021.06.003
16. Rodriguez-Florez N, Goktekin OK, Bruse JL, et al. Quantifying the effect of corrective surgery for trigonocephaly: A non-invasive, non-ionizing method using three-dimensional handheld scanning and statistical shape modelling. Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. Mar 2017;45(3):387–394. doi:10.1016/j.jcms.2017.01.002
17. Salokorpi N, Savolainen T, Sinikumpu JJ, et al. Outcomes of 40 Nonsyndromic Sagittal Craniosynostosis Patients as Adults: A Case-Control Study With 26 Years of Postoperative Follow-up. Operative neurosurgery. Jan 1 2019;16(1):1–8. doi:10.1093/ons/opy047
18. Jimenez DF, McGinity MJ, Barone CM. Endoscopy-assisted early correction of single-suture metopic craniosynostosis: a 19-year experience. Journal of neurosurgery Pediatrics. Sep 28 2018;23(1):61–74. doi:10.3171/2018.6.PEDS 1749
19. Hudgins RJ, Cohen SR, Burstein FD, Boydston WR. Multiple suture synostosis and increased intracranial pressure following repair of single suture, nonsyndromal craniosynostosis. The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association. Mar 1998;35(2):167–72. doi:10.1597/1545–1569_1998_035_0167_mssaii_2.3.co_2
20. Thompson DN, Malcolm GP, Jones BM, Harkness WJ, Hayward RD. Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. Pediatr Neurosurg. 1995;22(5):235–40. doi:10.1159/000120907
21. Jimenez DF, Barone CM, McGee ME, Cartwright CC, Baker CL. Endoscopy-assisted wide-vertex craniectomy, barrel stave

osteotomies, and postoperative helmet molding therapy in the management of sagittal suture craniosynostosis. J Neurosurg. May 2004;100(5 Suppl Pediatrics):407–17. doi:10.3171/ped.2004.100.5.0407

22. Aryan HE, Meltzer HS, Gerras GG, Jandial R, Levy ML. Leptomeningeal cyst development after endoscopic craniosynostosis repair: case report. Neurosurgery. Jul 2004;55(1):235–7; discussion 237–8. doi:10.1227/01.neu.0000126951.74653.a6
23. Kim D, Pryor LS, Broder K, et al. Comparison of open versus minimally invasive craniosynostosis procedures from the perspective of the parent. The Journal of craniofacial surgery. Jan 2008;19(1):128–31. doi:10.1097/SCS.0b013e31816552fd
24. Рогинский В.В. Хачатрян В.А., Сатанин Л.А., Ким А.В., Иванов В.П., Самочерных К.А., Солониченко В.Г., Глаголев Н.В., Земляникин В.В., Иванов А.Л., Кабаньян А.Б., Летягин Г.В., Пак О.И., Семенова Ж.Б., Тимершин А.Г., Шамхалов Х.Ш., Сахаров А.В., Иова А.С. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения детей с краниосиностозами. Нейрохирургия и неврология детского возраста,. 50(1): 56–74. [Roginsky V.V., Khachatryan V.A., Satanin L.A., Kim A.V., Ivanov V.P., Samochernykh K.A., Solonichenko V.G., Glagolev N.V., Zemlyanikin V.V., Ivanov A.L., Kabanyan A.B., Letyagin G.V., Pak O.I., Semenova Zh.B., Timershin A.G., Shamkhalov H. Sh., Sakharov A.V., Iova A.S. TOPICAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH CRANIOSYNOSTOSES. Neurosurgery and Neurology of childhood, 50: 56–74(In Russ.).]
25. Kung TA, Vercler CJ, Muraszko KM, Buchman SR. Endoscopic Strip Craniectomy for Craniosynostosis: Do We Really Understand the Indications, Outcomes, and Risks? The Journal of craniofacial surgery. Mar 2016;27(2):293–8. doi:10.1097/SCS.0000000000002364
26. Di Rocco C. Editorial. Is the helmet doing most of the job in the endoscopic correction of craniosynostosis? Neurosurgical focus. Apr 2021;50(4): E9. doi:10.3171/2021.1.FOCUS2125
27. Ersahin Y. Endoscope-assisted repair of metopic synostosis. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Dec 2013;29(12):2195–9. doi:10.1007/s00381-013-2286-2
28. Riordan CP, Zurakowski D, Meier PM, et al. Minimally Invasive Endoscopic Surgery for Infantile Craniosynostosis: A Longitudinal Cohort Study. The Journal of pediatrics. Jan 2020;216:142–149 e2. doi:10.1016/j.jpeds.2019.09.037
29. Wes AM, Paliga JT, Goldstein JA, Whitaker LA, Bartlett SP, Taylor JA. An evaluation of complications, revisions, and long-term aesthetic outcomes in nonsyndromic metopic craniosynostosis. Plastic and reconstructive surgery. Jun 2014;133(6):1453–1464. doi:10.1097/PRS.0000000000000223
30. Shastin D, Peacock S, Guruswamy V, et al. A proposal for a new classification of complications in craniosynostosis surgery. Journal of neurosurgery Pediatrics. Jun 2017;19(6):675–683. doi:10.3171/2017.1.PEDS16343
31. McCarthy JG, Glasberg SB, Cutting CB, et al. Twenty-year experience with early surgery for craniosynostosis: I. Isolated craniofacial synostosis — results and unsolved problems. Plastic and reconstructive surgery. Aug 1995;96(2):272–83. doi:10.1097/00006534-199508000-00004
32. Paik H, Byeon JH. Anterior two-thirds calvarial remodelling: operative technique for the correction of metopic synostosis in toddlers. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS. Jan 2010;63(1):36–41. doi:10.1016/j.bjps.2008.08.076
33. Schulz M, Liebe-Puschel L, Seelbach K, et al. Quantitative and qualitative comparison of morphometric outcomes after endoscopic and conventional correction of sagittal and metopic craniosynostosis versus control groups. Neurosurgical focus. Apr 2021;50(4): E2. doi:10.3171/2021.1.FOCUS20988
34. Pressler MP, Hallac RR, Geisler EL, Seaward JR, Kane AA. Comparison of Head Shape Outcomes in Metopic Synostosis Using Limited Strip Craniectomy and Open Vault Reconstruction Techniques. The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association. Jun 2021;58(6):669–677. doi:10.1177/1055665620969294

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_106

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ СТЕНОЗАМИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ РАСЧЁТА КОРРЕКЦИИ ПОЯСНИЧНОГО ЛОРДОЗА ПОСЛЕ КОРОТКОСЕГМЕНТНЫХ ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В. В. Сериков[1], В. А. Мануковский[1], С. В. Виссарионов[2], Т. И. Тамаев[1], И. С. Афанасьева[1]

[1] ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»; Россия, Будапештская ул., д. 3, лит. А, Санкт-Петербург, 192242
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Парковая ул. дом 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603

РЕЗЮМЕ. Несмотря на большое количество исследований в области сагиттального баланса, в литературных источниках нам не удалось найти данных о сравнении применения различных методик предоперационного планирования коррекции поясничного лордоза у пациентов с дегенеративными стенозами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнить показатели качества жизни и эффективность методов расчёта коррекции поясничного лордоза у пациентов с дегенеративными стенозами при декомпрессивно-стабилизирующих вмешательствах на нижнепоясничном отделе позвоночника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проанализированы результаты клинического обследования, хирургического лечения и послеоперационного периода 60 пациентов в возрасте от 22 до 72 лет (33 женщины и 27 мужчин) с одно или многоуровневым стенозом поясничного отдела на уровнях от L3 до S1 позвонка C и D степени по классификации Schizaz. Пациентам выполнены вмешательства по технологии TLIF с коррекцией сегментарного лордоза на уровне поражения. Все пациенты разделены на две группы по 30 человек в зависимости от метода расчёта коррекции поясничного лордоза: у первой группы расчёт основан на сагиттальной рентгенография поясничного отдела позвоночника и таза с захватом головок бедренных костей в положении стоя с использованием формулы идеального лордоза LL=0.54×PI+27.6. У второй группы расчёт основан на полноростовых сагиттальных рентгенограммах с использованием индекса FBI. Всем пациентам до и после операции проводилась оценка уровня болевого синдрома по ВАШ и качества жизни по шкалам ODI и RDQ. Срок послеоперационного катамнеза 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Не было выявлено достоверных статистических различий (при p>0,05) между группами исследования по возрасту, полу, уровням поражения и их количеству, а также по уровню болевого синдрома и качеству жизнедеятельности по шкалам ODI и RDQ как до, так и после оперативного лечения в срок от 6 до 12 месяцев. Результаты изменения поясничного лордоза и других позвоночно-тазовых параметров, параметров глобального баланса свидетельствуют о статистически значимых изменениях поясничного лордоза в обоих группах исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При короткосегментных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательствах на уровне от L3 до S1 метод расчёта коррекции поясничного лордоза достоверно не влияет на клинический исход в срок от 6 до 12 месяцев после оперативного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спинальный стеноз, поясничный отдел, сагиттальный баланс, сравнительный анализ, трансфораминальный поясничный спондилодез, индекс полного баланса.

Для цитирования: *Сериков В. В., Мануковский В. А., Виссарионов С. В., Тамаев Т. И., Афанасьева И. С. Сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов с дегенеративными стенозами и эффективности методов расчёта коррекции поясничного лордоза после короткосегментных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.2023;15(1):106–114. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_106*

COMPARATIVE ANALYSIS OF PATIENTS' LIFE QUALITY WITH DEGENERATIVE STENOSIS AND EFFECTIVENESS OF METHODS OF CALCULATION OF LUMBAR LORDOSIS CORRECTION AFTER SHORT-SEGMENT DECOMPRESSION AND FUSION

V. V. Serikov[1], V. A. Manukovskiy[1], S. V. Vissarionov[2], T. I. Tamaev[1], I. S. Afanaseva[1]

[1]Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3A Budapeshtskaya st., Saint-Petersburg, 192242, Russia

[2]H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, 64–68 Parkovaya st., Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russia

SUMMARY. Despite the large number of studies on sagittal balance, we were unable to find data in the literature comparing the use of different techniques for preoperative planning of lumbar lordosis correction in patients with degenerative stenosis.

AIM OF THE STUDY: to compare quality-of-life indicators and the effectiveness of methods for calculating lumbar lordosis correction in patients with degenerative stenosis during decompression and fusion on the lower lumbar spine.

MATERIALS AND METHODS: The results of clinical examination, surgical treatment, and postoperative period were analyzed in 60 patients aged 22 to 72 years (33 women and 27 men) with single- or multilevel lumbar stenosis at the L3 to S 1 vertebrae grade C and D according to the Schizaz classification. Patients underwent TLIF surgery with correction of segmental lordosis at the level of the affected segment. All patients were divided into two groups of 30 depending on the method of calculation of lumbar lordosis correction: in the first group, the calculation was based on sagittal radiography of the lumbar spine and pelvis with capturing the femoral heads in standing position using the ideal lordosis formula LL=0.54×PI+27.6. In the second group, the calculation was based on whole-body sagittal radiographs using the FBI index. All patients were assessed preoperatively and postoperatively for pain on the VAS and quality of life on the ODI and RDQ scales. The postoperative follow-up period was 12 months.

RESULTS. No significant statistical differences (at p>0.05) were found between the study groups in terms of age, sex, lesion levels and their number, as well as pain level and quality of life on ODI and RDQ scales both before and after surgical treatment at 6 to 12 months. The results of changes in lumbar lordosis and other spinopelvic and global balance parameters indicate statistically significant changes in lumbar lordosis in both study groups.

CONCLUSION. In short-segment decompression and fusion interventions at the L3 to S 1 level, the method of calculation of lumbar lordosis correction does not significantly affect the clinical outcome 6 to 12 months after surgical treatment.

KEY WORDS: spinal stenosis, lumbar spine, sagittal balance, comparative analysis, transforaminal lumbar interbody fusion, full balance index.

For citation: *Serikov V. V., Manukovskiy V. A., Vissarionov S. V., Tamaev T. I., Afanaseva I. S. Comparative analysis of patients' life quality with degenerative stenosis and effectiveness of methods of calculation of lumbar lordosis correction after short-segment decompression and fusion. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):106–114. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_106*

Введение.

Сагиттальный баланс позвоночника — это концепт, разработанный первопроходцами ортопедического направления во второй половине 20-го века и получивший широкое распространение в начале 21-го века. Взаимосвязь между формой, положением таза в пространстве и поясничным лордозом была впервые описана в 1992 г. Duval-Beaupère с соавт. и широко освещалась в литературе [1–3].

Дальнейшее изучение взаимосвязи пространственного положения таза и величины поясничного лордоза привело к формированию различных формул идеального поясничного лордоза, основанных на тазовом индексе человека [2,4]. К сожалению, эти формулы были рассчитаны для небольшого количества наблюдений и имели низкую точность для низких и высоких значений тазового индекса. На основе полученных данных полноростовых латеральных рентгенограмм Roussouly с соавт. [5] предложили формулу поясничного лордоза, которая была дополнена Le Huec с соавт. [6] и их базой данных 3D снимков 268 здоровых взрослых людей из разных этнических групп: LL (L1–S 1)=0.54×PI+27.6.

Изучение состояния поясничного лордоза и пространственной конфигурации таза сформировали эллиптическую модель, которая предполагала, что около 70 % поясничного лордоза располагалось между телами L4 и S 1 позвонков, а 40 % лордоза приходилось на уровень L5–S 1 [7]. Существуют исследования подтверждающие, что параметры позвоночно-тазовых взаимоотношений значительно влияют на темпы развития дегенеративных процессов в нижнепоясничных сегментах, что только подтверждает величину вклада этих сегментов в поясничный лордоз [8].

Исследования в области сагиттального профиля позвоночного столба и взаимосвязи его конфигурации с тазовыми параметрами ввели понятие глобального сагиттального баланса позвоночника. Цель определения глобального сагиттального баланса состоит в том, чтобы связать шейный, грудной и поясничный отделы позвоночника с формой и/или положением таза в пространстве. В 2011 году Le Huec с соавт. предложил «индекс полного баланса» (Full Balance Index — FBI) с целью предоперационного планирования необходимой коррекции [9,10].

В 2015 году авторы представили результаты успешного применения данной методики для оценки и коррекции сагиттального баланса [11].

К сожалению, все методы расчёта коррекции лордоза, основанные на параметрах глобального баланса, требуют наличие в учреждениях здравоохранения современной дорогостоящей рентгеновской аппаратуры, как правило иностранного производства, что тормозит применение нового научного подхода на всей территории Российской Федерации в области лечения пациентов с дегенеративными стенозами поясничного и крестцового отделов позвоночника с учётом параметров сагиттального баланса.

Несмотря на большое количество исследований в области сагиттального баланса, в литературных источниках нам не удалось найти данных о сравнительных клинических результатах применения различных методик предоперационного планирования и коррекции поясничного лордоза у пациентов с дегенеративным стенозом при декомпрессивно-стабилизирующих вмешательствах на нижнепоясничном отделе позвоночника. Это послужило главной идеей для проведения данного исследования, в котором мы сравнили предоперационное планирование, основанное только на позвоночно-тазовых параметрах, и планирование, основанное на уже доказавшем свою эффективность индексе глобального баланса FBI.

Цель исследования — сравнительный анализ показателей качества жизни и эффективности методов расчёта коррекции поясничного лордоза у пациентов с дегенеративными стенозами при декомпрессивно-стабилизирующих вмешательствах на нижнепоясничном отделе позвоночника.

Материалы и методы. Проанализированы результаты декомпрессивно-стабилизирующего хирургического лечения 60 пациентов из заднего доступа по технологии TLIF с дегенеративными стенозами поясничного отдела позвоночника на уровнях от L3 до S1. В исследовании приняло участие 33 мужчины и 27 женщин. Средний возраст пациентов — 48 лет (от 22 до 72 лет). Все пациенты проходили лечение в нейрохирургическом отделении № 2 ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе» в период с 2015 по 2019 г. г. По поводу одноили многоуровневых дегенеративных стенозов поясничного отдела позвоночника от уровня L3 до S1 позвонка. Всем пациентам выполнена декомпрессия позвоночного канала и невральных структур из заднего срединного доступа с последующей стабилизацией системами транспедикулярной фиксации по методике трасфораминального поясничного межтелового спондилодеза (TLIF). Хирургическое лечение проводили по поводу моно- и полирадикулярного болевого синдрома, синдрома перемежающейся нейрогенной хромоты на одном или нескольких уровнях. Нарушения параметров величины поясничного лордоза и сагиттального баланса сочетались с болевым синдром, наличием различных неврологических расстройств и снижением качества жизнедеятельности пациентов. Хирургическое лечение пациентов выполнено 2 хирургами нейрохирургического отделения № 2 ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе высшей категории, хирургический стаж работы которых в вертебрологии составлял от 9 до 22 лет, с количеством операций на позвоночнике от 1200 до 7000. Пациентам проводили стандартное предоперационное обследование, включавшее клинико-неврологический осмотр, лабораторные исследования, рентгенограммы поясничного и крестцового отделов с функциональными пробами, МРТ поясничного и крестцового отделов позвоночника.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 18 до 80 лет; наличие стойкого или рецидивирующего радикулярного болевого синдрома, синдрома перемежающейся нейрогенной хромоты, не купирующихся консервативными методами лечения в течение 1 месяца; дегенеративный стеноз или многоуровневые стенозы поясничного и крестцового отделов позвоночника C и D степени по классификации C. Schizas и N. Theumann (2009) от уровня L3 до S1 по данным МРТ, отсутствие ранее перенесенных операций на позвоночнике. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 80 лет; диско-васкулярный конфликт; любая сопутствующая соматическая или другая патология в стадии декомпенсации; наличие ранее перенесённых оперативных вмешательств на позвоночнике; наличие посттравматической или другого генеза деформации в шейном и грудном отделах позвоночника; вторичное поражение позвоночника; другая патология позвоночного столба и крупных суставов конечностей, включая посттравматические изменения, опухолевые и воспалительные патологические процессы позвоночного столба и др.; отказ пациента от оперативного лечения и участия в исследовании.

В зависимости от методики расчёта коррекции величины поясничного лордоза все пациенты разделены на 2 группы. У пациентов первой группы объём коррекции рассчитывали на основании величины дефицита лордоза: dGLL=GLL-GLLth, где GLL — это величина поясничного лордоза пациента от верхней замыкательной пластинки S1 позвонка до верхней замыкательной пластинки L1 позвонка, измеренная с помощью программно-аппаратного комплекса на боковых рентгенограммах пациента от уровня тазобедренных суставов до уровня L1 позвонка, выполненных стоя, а GLLth — это величина идеального лордоза, рассчитанная по формуле, предложенной Jean Charles Le Huec и Kazuhiro Hasegawa в 2016 г.: GLLth = 0.54*PI + 27.6. У пациентов второй группы объём коррекции поясничного лордоза рассчитывали по величине индекса полного баланса (FBI — Full Balance Index), предложенного J. C. Le Huec и соавт. в 2011 г. FBI=C7TA+FOA+PTCA.

С учетом разности подходов к расчётам коррекции поясничного лордоза, пациентам первой группы исследования проводили обзорную сагиттальную рентгенографию поясничного отдела позвоночника

и таза с захватом головок бедренных костей в положении стоя, а пациентам второй группы исследования осуществляли полноростовую панорамную рентгенографию в сагиттальной плоскости. Данные исследования проводили в соответствующих группах до и после оперативного лечения.

В ходе оперативного вмешательства осуществляли одноэтапную хирургическую декомпрессию невральных структур из заднего доступа путем выполнения фасетэктомии с удалением грыжи диска, дискэктомией, декомпрессией дурального мешка и корешков, протезированием позвоночно-двигательного сегмента ригидными межтеловыми имплантами по технологии TLIF с задней транспедикулярной стабилизацией данного сегмента и коррекцией сагиттального профиля поясничного отдела позвоночника путём применения различных техник остеотомии, в зависимости от величины необходимой сегментарной коррекции поясничного лордоза.

После хирургического лечения все пациенты получали расширенную периоперационную антибактериальную профилактику, противоотёчную, симптоматическую терапию. Вертикализацию больных осуществляли на 2–3-е сутки после операции с рекомендациями ношения корсета средней степени жесткости. После хирургического лечения пациентам выполняли МСКТ поясничного и крестцового отделов позвоночника, обзорную рентгенографию поясничного и крестцового отделов позвоночника в боковой проекции с захватом головок бедренных костей, панорамную полноростовую рентгенографию в боковой проекции.

Срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев. В рамках исследования проводили сравнение клинических результатов хирургического лечения между группами исследования. Всем пациентам производили оценку болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), качество жизни больных оценивали по шкалам ODI (Oswestry Disability Index) и RDQ (Roland Morris Questionnaire). Перед операцией и после оперативного лечения производили оценку тазовых показателей и величины поясничного лордоза: тазовый индекс PI (Pelvic Incidence), угол наклона таза PT (Pelvic Tilt), угол наклона крестца SS (Sacral Slope), величина поясничного лордоза GLL (Global Lumbar Lordosis), углы лордоза в сегментах L4-S1, L5-S1 и L4-L5. Пациентам 2 группы также производили оценку параметров глобального сагиттального баланса позвоночника по интегральному индексу FBI (Full Balance Index).

В ходе анализа позвоночно-тазовых параметров с помощью программного обеспечения Surgimap v2.3.0.1 (Nemaris, США) у пациентов рассчитывали величину объёма коррекции поясничного лордоза до оперативного лечения. После проведённого оперативного лечения производили анализ величин произведённой коррекции и расчётного отклонения поясничного лордоза, с целью оценки объёма и точности произведённой интраоперационной коррекции. Связь между величиной расчётного отклонения поясничного лордоза и показателями болевого синдрома после хирургического лечения определяли посредством корреляционного анализа по Спирмену на протяжении всего периода наблюдения.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного статистического комплекса Statistica 12.0 (StatSoft, США) на платформе Windows 10 (Microsoft, США). Для выявления статистических различий использовали U-критерий Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента, точный критерий Фишера и коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты.

В зависимости от методики расчёта величины коррекции поясничного лордоза были сформированы 2 равные группы по 30 человек: первая группа — 17 мужчин и 13 женщин со средним возрастом 45 лет (от 34 до 53), вторая — 16 мужчин и 14 женщин со средним возрастом 48,5 лет (от 39 до 64). Среди пациентов у 44 было одноуровневое стенотическое поражение (у 26 пациентов на уровне L5-S1, у 15 — L4-L5, у 3 — L3-L4), двухуровневое поражение встречалось у 15 пациентов (у 3 пациентов с поражением уровней L3-L4, L4-L5, у 12 — с поражением L4-L5, L5-S1) и только у 1 пациента выявлено трехуровневое дегенеративное поражение со стенозом канала.

Характеристики групп по возрасту, полу, уровням поражения и их количеству, исходным показателям болевого синдрома по ВАШ и качеству жизни по шкалам ODI и RDQ представлены в таблицах (Таблица 1) (Таблица 2).

Таблица 1. Характеристика групп исследования по возрасту, полу, структуре и количеству уровней поражения.
Table 1. Characteristics of the study groups by age, gender, structure and number of affected levels.

Группа *Study group*	**Количество** *Number of cases*	**Пол** *Sex*		**Возраст (среднее; min-max)** *Age (mean; min-max)*	**Количество уровней поражения** *Amount of damaged levels*			**Количество пораженных уровней** *Number of affected levels*		
		Мужчины *Men*	**Женщины** *Women*		**1**	**2**	**3**	**L5-S1**	**L4-L5**	**L3-L4**
Первая *First group*	30	17	13	45 (34; 53)	23	7	0	21	13	3
Вторая *Second group*	30	16	14	48.5 (39; 64)	21	8	1	18	18	4

Таблица 2. Характеристика групп исследования по основным позвоночно-тазовым показателям.
Table 2. Characteristics of the study groups according to the main spinal and pelvic parameters.

Группа *Study group*	**Количество** *Number of cases*	**ВАШ (%)** *VAS* (p=0.582)	**ODI (%)** (p=0.982)	**RDQ** (p=0.182)	**PI (°)** (p=0.727)	**SS (°)** (p=0.593)	**PT (°)** (p=0.219)	**GLL (°)** (p=0.844)
первая *first group*	30	49 (36; 76)	39 (26; 48)	13 (8;16)	48.8 (43; 52.6)	33.9 (30.7; 38.7)	14.8 (7.9; 20.8)	49.7 (40.1; 55.2)
вторая *second group*	30	56.5 (39; 62)	39 (30; 46)	11 (8; 15)	48.7 (44.4; 60.3)	33.5 (27.7; 39.3)	16.9 (14.7; 19.5)	45.4 (40.7; 58.9)

Примечание: здесь и далее в таблицах данные представлены в виде: Me(интерквартильный размах)
Note: hereinafter in the tables, the data is presented as: Me (interquartile range)

Анализ приведённых данных показывает отсутствие статистически значимых различий (при p>0,05) в группах пациентов по приведённым критериям и подтверждает однородность групп исследования.

После выполненного оперативного лечения всем пациентам произвели оценку болевого синдрома по шкале ВАШ в первые 10 дней после операции. На 10 день и далее через 1.5, 3, 6, 9, 12 месяцев проводили комплексную оценку данных болевого синдрома и данных качества жизни пациентов по шкалам ODI и RDQ. В результате нами не было выявлено достоверных статистических различий (при p<0,05) между группами исследования по уровню послеоперационного болевого синдрома и качеству жизнедеятельности по шкалам ODI и RDQ после выполненного оперативного лечения.

Результаты изменения поясничного лордоза и других позвоночно-тазовых параметров и параметров глобального баланса свидетельствуют о статистически значимых изменениях поясничного лордоза после операции в обоих группах исследования (Таблица 3) (Таблица 4).

Таблица 3. Результаты изменения позвоночно-тазовых параметров в 1 группе.
Table 3. Results of changes in spinal and pelvic parameters in group 1.

Параметр *Parameter*	**До коррекции** *Before correction*	**После коррекции** *After correction*	**Критерий, уровень значимости (p)** *Criterion, significance level (p)*
PI (°)	48.8 (43; 52.6)	49.3 (42.9; 52.4)	t=0.138 p=0.891
PT (°)	33.9 (30.7; 38.7)	13.9 (7.9; 19.7)	Z=0.517 p=0.605
SS (°)	14.8 (7.9; 20.8)	35.6 (28.7; 43.2)	t= –1.029 p=0.312
GLL (°)	49.7 (40.1; 55.2)	52.5 (44.7; 58.5)	Z=2.390 p=0.017

Таблица 4. Результаты изменения параметров глобального сагиттального баланса в 2 группе.
Table 4. Results of changes of global sagittal balance parameters in group 2.

Параметр *Parameter*	**До коррекции** *Before correction*	**После коррекции** *After correction*	**Критерий, уровень значимости (p)** *Criterion, significance level (p)*
PI (°)	48.7 (44.4; 60.3)	48.9 (44.4; 60.1)	Z=1.213 p=0.225
PT (°)	33.5 (27.7; 39.3)	14.9 (11.8; 19.6)	t=0.500 p=0.621
SS (°)	16.9 (14.7; 19.5)	31.6 (28.3; 39.5)	t= –0.618 p=0.542
GLL (°)	45.4 (40.7; 58.9)	54 (45.6; 59)	t= –2.607 p=0.014
SVA (мм) *(mm)*	7.1 (–19.5; 43.3)	–18.1 (–34.3; –1.9)	t=4.728 p<0.001
FOA (°)	6.0 (1.9; 10.4)	2.4 (0.5; 4.3)	Z=3.435 p<0.001
C7TA (°)	1.6 (–1.7; 5.0)	–1.8 (–4.0; 0.1)	t=5.713 p<0.001
FBI (°)	9.0 (4.6; 19.0)	3.7 (1.1; 7.6)	t=4.855 p<0.001

Медиана коррекции поясничного лордоза в 1 группе исследования составила 5.2° (3.2; 7.6), а во 2 группе — 9° (2.2; 15.6). Величина расчётного отклонения поясничного лордоза после оперативного лечения в 1 группе составила 4.9° (2.8; 1.,3), а во 2 группе — 5.1° (2.6; 8.9), что не имеет статистически значимых различий между группами исследования. По данным корреляционного анализа величина расчётного отклонения поясничного лордоза имеет статистически достоверную положительную корреляционную связь с уровнем болевого синдрома и показателями качества жизни у пациентов обеих групп исследования уже через 6 месяцев после оперативного лечения (Таблица 5).

Таблица 5. Уровень корреляционной связи между клиническими показателями и величиной расчётного отклонения поясничного лордоза в динамике.
Table 5. The level of correlation between clinical parameters and the magnitude of the calculated deviation of the lumbar lordosis in dynamics.

Показатели *Indicators*	**10 дней** *10 days* (p=0.904*)		**1.5 месяца** *1.5 months* (p=0.385*)		**3 месяца** *3 months* (p=0.050*)		**6 месяцев** *6 months* (p=0.015*)		**9 месяцев** *9 months* (p=0.005*)		**12 месяцев** *12 months* (p=0.001*)	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ВАШ *VAS*	0.21	–0.02	0.25	0.16	0.43	0.36	0.54	0.44	0.5	0.59	0.59	0.57
ODI	0.2	0.11	0.5	0.47	0.61	0.73	0.59	0.75	0.6	0.73	0.64	0.73
RDQ	0.49	0.76	0.67	0.84	0.7	0.87	0.7	0.86	0.74	0.86	0.76	0.85

** указан максимальный уровень значимости корреляционной связи в точке исследования*
** the maximum level of significance of the correlation at the point of study is indicated*

Обсуждение.

По результатам нашего исследования, применение в лечении дегенеративных стенозов нижнего поясничного и крестцового отделов комплексного нейроортопедического подхода позволяет выполнить коррекцию сегментарного лордоза на уровне поражения и получить хорошие клинические послеоперационные результаты независимо от методологии предоперационного планирования и величины сегментарной коррекции. Принимая во внимание теоретический лордоз для каждого отдельного пациента и его PI, а также нормальное распределение лордоза вдоль поясничного отдела позвоночника, можно рассчитать величину коррекции в соответствии с протяженностью металлофиксации и величиной сегментарного дефицита лордоза на поражённом уровне, что находит подтверждение в работах других исследователей [12–15]. В своём исследовании мы анализировали результаты клинических исходов с использованием только технологии TLIF, однако существуют данные других ученых, которые подтверждают возможности восстановления сегментарного лордоза с использованием других технологий выполнения декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств [16]. Эти данные свидетельствуют о независимости возможностей проведения сегментарной коррекции поясничного лордоза от технологии выполнения спондилодеза. (Рисунок 1) (Рисунок 2)

Результаты нашего исследования позволяют говорить о возможности самостоятельного применения сагиттальной рентгенографии поясничного и крестцового отделов позвоночника с захватом бедренных костей для проведения предоперационного планирования по коррекции сегментарного лордоза на нижнепоясничных уровнях при дегенеративном стенотическом поражении. Это открывает возможности широкого применения концепции сагиттального баланса даже без привлечения дорогостоящей аппаратуры с возможностью полноростовой сагиттальной рентгенографии при декомпрессивно-стабилизирующих вмешательствах.

Согласно Berjano с соавт. предоперационное планирование с учётом вышеописанных методик оценки позвоночно-тазовых взаимоотношений и параметров сагиттального баланса сегодня обязательны для применения при любом декомпрессивно-стабилизирующем вмешательстве [17], поскольку существует выраженная связь между сбалансированным сагиттальным профилем позвоночника и клиническими данными показателей качества жизни пациентов. Дополняют эти идеи работа В. С. Климова с соавт., которая говорит о необходимости дифференцированного подхода в оперативной тактике лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника в зависимости от параметров баланса позвоночника [18]. Несмотря на большой объём научных исследований, Василенко с соавт. отмечают, что изменения сагиттального баланса у пациентов пожилого и старческого возраста требуют дальнейшего изучения [19], так как лечение данной категории пациентов согласно работе Хлебова В. В. с соавт. осложняется большим количеством предикторов неудовлетворительного исхода оперативного лечения [20]. В своей работе Е. С. Байков с соавт. отмечают значительное улучшение показателей позвоночно-тазового и глобального сагиттального баланса после многоэтапного корригирующего хирургического лечения [16].

Результаты корреляционного анализа между величиной расчётного отклонения поясничного лордоза и показателями качества жизни пациентов говорят о высокой достоверной связи между данными параметрами. Одновременно с этим необходимо подчеркнуть, что этот аспект требует дальнейшего изучения с использованием большего количества наблюдений, с целью достоверного доказательства о новом предикторе клинических исходов.

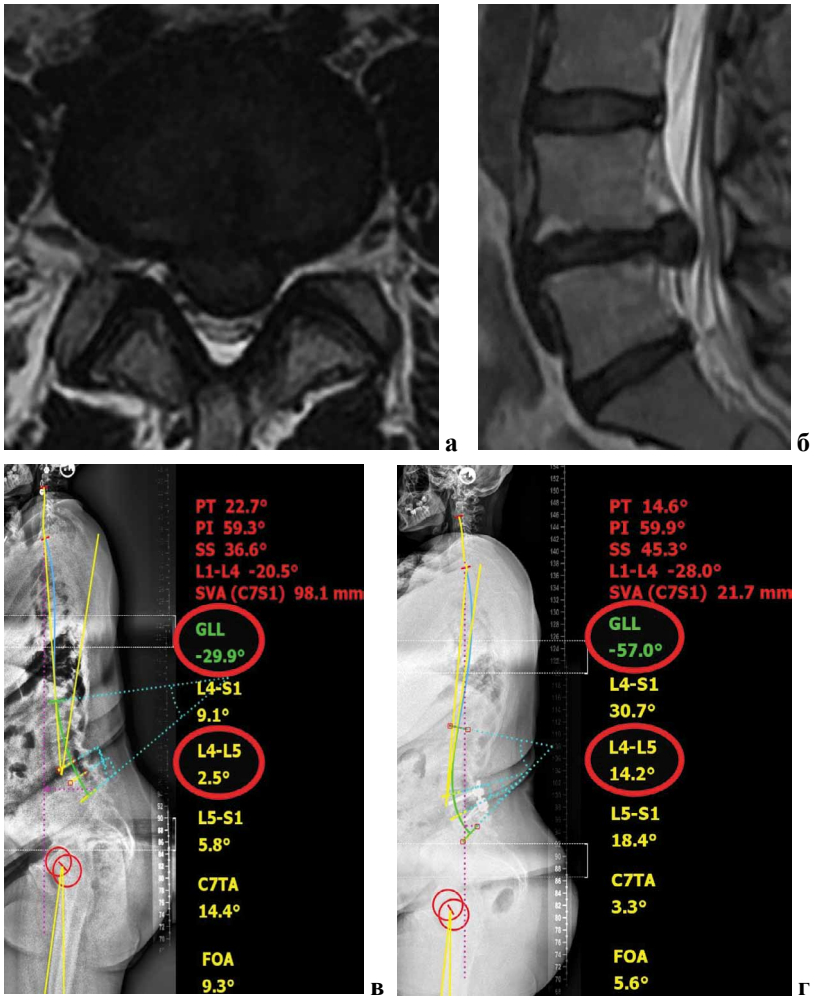
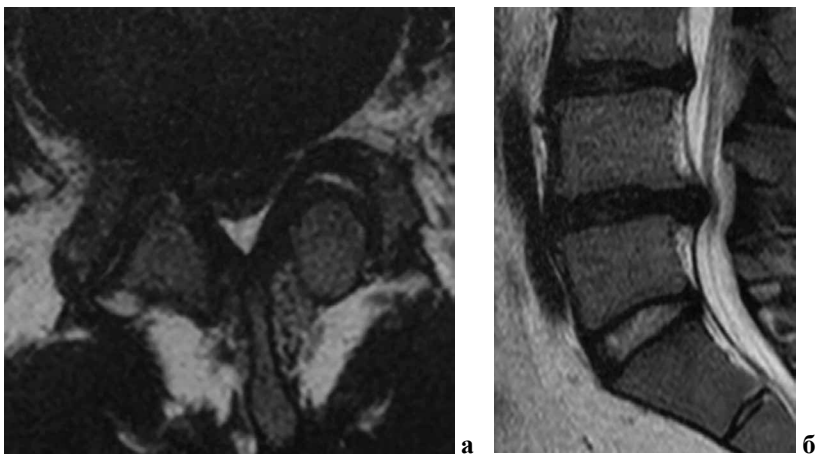
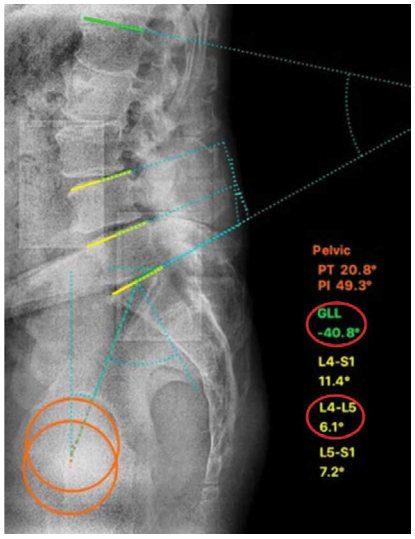


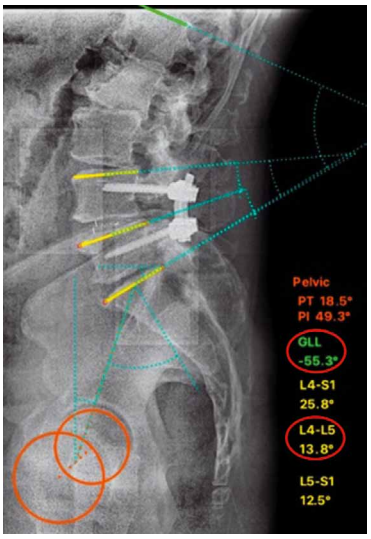
Рисунок 1. Вариант лечения пациента 51 года с дегенеративным стенозом на уровне L4-L5 с использованием полноростовых сагиттальных рентгенограмм и формулы FBI: а — аксиальная проекция на МРТ до операции; б — сагиттальная проекция на МРТ до операции; в-г — полноростовые рентгенограммы до и после оперативного лечения с указанием сегментарного и поясничного лордоза.

Figure 1. Example of treatment of patient 51 years old with degenerative stenosis at the L4-L5 level using full stand sagittal radiographs and the FBI formula: a — axial projection on MRI before surgery; b — sagittal projection on MRI before surgery; c–d — full-growth radiographs before and after surgical treatment indicating segmental and lumbar lordosis.





в



г

Рисунок 2. Пример лечения пациента 61 года с дегенеративным стенозом на уровне L4-L5 с использованием обзорной сагиттальной рентгенографии поясничного, крестцового отделов позвоночника и таза: а — аксиальная проекция на МРТ до операции; б — сагиттальная проекция на МРТ до операции; в-г — обзорные сагиттальные рентгенограммы до и после оперативного лечения с указанием изменения сегментарного и поясничного лордоза.

Figure 2. Example of treatment of a patient 61 years old with degenerative stenosis at the L4-L5 level using overview sagittal radiography of the lumbar, sacral spine and pelvis: a — axial projection on MRI before surgery; b — sagittal projection on MRI before surgery; c-d — overview sagittal radiographs before and after surgery treatment with indication of changes in segmental and lumbar lordosis.

Заключение.

Сравнительный анализ применения различных методов расчёта коррекции поясничного лордоза у пациентов с дегенеративными стенозами поясничного отдела на уровне L3-S 1 при короткосегментных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательствах позволил сделать следующие выводы. Метод расчёта коррекции поясничного лордоза на нижнепоясничных уровнях позвоночника достоверно не влияет на клинический функциональный исход оперативного лечения пациентов с дегенеративными стенозами этой области. При отсутствии возможности выполнения полноростовой сагиттальной рентгенографии позвоночника возможно использовать сагиттальную рентгенографию поясничного отдела позвоночника и таза с захватом головок бедренных костей для выполнения расчёта объёма коррекции сегментарного поясничного лордоза на уровне поражения. Величина расчётного отклонения поясничного лордоза может использоваться в качестве предиктора клинического исхода оперативного лечения после декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств на нижнепоясничном отделе позвоночника.

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

Сериков Валерий Владимирович /
Serikov Valerii Vladimirovich
https://orcid.org/0000-0002-3165-3173

Мануковский Вадим Анатольевич /
Manukovskiy Vadim Anatol'evich
https://orcid.org/0000–0003–0319–814X

Виссарионов Сергей Валентинович /
Vissarionov Sergei Valentinovich
https://orcid.org/0000-0003-4235-5048

Тамаев Тахир Исмаилович / Tamaev Tahir Ismailovich
https://orcid.org/0000-0001-5336-4666

Афанасьева Ирина Сергеевна / Afanaseva Irina Sergeevna
https://orcid.org/0000-0003-0286-4286

Литература/References

1. 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):451–62. *https://doi.org/10.1007/BF02368136*

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

3. Duval-Beaupere G, Marty C, Barthel F, et al. Sagittal profile of the spine prominent part of the pelvis. Stud Health Technol Inform. 2002;88:47–64.
4. Schwab F, Lafage V, Patel A, Farcy JP. Sagittal plane considerations and the pelvis in the adult patient. Spine (Phila Pa 1976). 2009;34(17):1828–1833. *https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a13c08*
5. Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Dimnet J. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30(3):346–353. *https://doi.org/10.1097/01.brs.0000152379.54463.65*
6. Le Huec JC, Hasegawa K. Normative values for the spine shape parameters using 3D standing analysis from a database of 268 asymptomatic Caucasian and Japanese subjects. Eur Spine J. 2016;25(11):3630–3637. *https://doi.org/10.1007/s00586-016-4485-5*
7. Janik TJ, Harrison DD, Cailliet R, Troyanovich SJ, Harrison DE. Can the sagittal lumbar curvature be closely approximated by an ellipse?. J Orthop Res. 1998;16(6):766–770. *https://doi.org/10.1002/jor.1100160620*
8. Продан А.И., Радченко В. А., Хвисюк А. Н., Куценко В. А. Закономерности формирования вертикальной осанки и параметры сагиттального позвоночно-тазового баланса у пациентов с хронической люмбалгией и люмбоишиалгией. *Хирургия позвоночника.* 2006;(4):61–69. [Prodan AI, Radchenko VA, Khvisyuk AN, Kutsenko VA. Mechanism of vertical posture formation and parameters of sagittal spinopelvic balance in patients with chronic low back pain and sciatica. Hir. Pozvonoc. 2006;(4):61–69. (In Russ.).] *https://doi.org/10.14531/ss2006.4.61–69*
9. Le Huec JC, Charosky S, Barrey C, Rigal J, Aunoble S. Sagittal imbalance cascade for simple degenerative spine and consequences: algorithm of decision for appropriate treatment. Eur Spine J. 2011;20 Suppl 5(Suppl 5):699–703. *https://doi.org/10.1007/s00586-011-1938-8*
10. Le Huec JC, Leijssen P, Duarte M, Aunoble S. Thoracolumbar imbalance analysis for osteotomy planification using a new method: FBI technique. Eur Spine J. 2011;20 Suppl 5(Suppl 5):669–680. *https://doi.org/10.1007/s00586–011–1935-y*
11. Le Huec JC, Cogniet A, Demezon H, Rigal J, Saddiki R, Aunoble S. Insufficient restoration of lumbar lordosis and FBI index following pedicle subtraction osteotomy is an indicator of likely mechanical complication. Eur Spine J. 2015;24 Suppl 1: S 112-S 120. *https://doi.org/10.1007/s00586-014-3659-2*
12. Крутько А. В. Сагиттальный баланс. Гармония в формулах. Новосибирск: АНО Клиника НИИТО, 2016.— 67 с. [Krutko AV. Sagittal balance. Harmony in formulas. Novosibirsk: ANO «NIITO Clinic»; 2016. (In Russ.).]
13. Крутько А.В., Рерих В.В., Прохоренко В.М., Леонова О.Н. Нарушение сагиттального баланса при заболеваниях и повреждениях позвоночника. учебное пособие. Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2020. [Krutko AV, Roerich VV, Prokhorenko VM, Leonova ON. Violation of sagittal balance in diseases and injuries of the spine. Novosibirsk: Novosibirsk State Medical University, 2020. (In Russ.).]
14. Barrey C, Darnis A. Current strategies for the restoration of adequate lordosis during lumbar fusion. World J Orthop. 2015;6(1):117–126. Published 2015 Jan 18. *https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i1.117*
15. Goldstein JA, Macenski MJ, Griffith SL, McAfee PC. Lumbar sagittal alignment after fusion with a threaded interbody cage. Spine (Phila Pa 1976). 2001;26(10):1137–1142. *https://doi.org/10.1097/00007632-200105150-00009*
16. Байков Е.С., Пелеганчук А. В., Сангинов А. Д., Леонова О. Н., Крутько А. В. Одноэтапное и многоэтапное хирургическое лечение пациентов с нарушением сагиттального баланса дегенеративной этиологии. *Хирургия позвоночника.* 2021;18(2):44–53. [Baikov ES, Peleganchuk AV, Sanginov AJ, Leonova ON, Krutko AV. Single- and multistage surgical treatment of patients with degenerative sagittal imbalance. Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery). 2021;18(2):44–53. *https://doi.org/10.14531/ss2021.2.44–53*
17. Berjano P, Cecchinato R, Damilano M, et al. Preoperative calculation of the necessary correction in sagittal imbalance surgery: validation of three predictive methods. Eur Spine J. 2013;22 Suppl 6(Suppl 6): S 847-S 852. *https://doi.org/10.1007/s00586-013-3025-9*
18. Климов В.С., Василенко И. И., Рябых С. О., и др. Влияние реконструкции сагиттального баланса на результаты лечения пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным спондилолистезом низкой степени градации: анализ моноцентровой четырехлетней когорты. *Гений Ортопедии*. 2020;26(4):555–564. [Klimov VS, Vasilenko II, Rybak SO, et al. Effect of the reconstructed sagittal balance on outcomes in the elderly with degenerative low-grade spondylolisthesis: single center four-year cohort study. Genij Ortopedii. 2020;26(4):555–564. (In Russ.).] *https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-4-555-564*
19. Василенко И.И., Климов В.С., Евсюков А.В., и др. Изменение сагиттального баланса у пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным стенозом поясничного отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.* 2015;79(5):102–107. [Vasilenko II, Klimov VS, Evsyukov AV, et al. A change in the sagittal balance in elderly and senile patients with degenerative stenosis of the lumbar spine. Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N. N. Burdenko. 2015;79(5):102–107. (In Russ.).] *https://doi.org/10.17116/neiro2015795102–107*
20. Хлебов В.В., Волков И. В., Карабаев И. Ш. Влияние соматического статуса пациента на исходы декомпрессивно-стабилизирующей операции на поясничном отделе позвоночника при дегенеративной патологии. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова.* 2022;14(3):110–114. [Khlebov VV, Volkov IV, Karabaev IS. Influence of the patient's somatic status on the outcomes of lumbar interbody fusion in treatment degenerative spine disease. Russian Neurosurgical Journal named after professor A. L. Polenov. 2022;14(3):110–114. (In Russ.).] *https://doi.org/10.56618/20712693_2022_14_3_110*

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_115

РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРЕДИКТОРЫ, ПРОГНОЗ, ЛОКАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

Д. Р. Субботина[1], Д. А. Гуляев[1], И. А. Курносов[2], И. Ю. Белов[2], А. В. Карташев[3], И. В. Яковенко[4], Н. К. Самочерных[1], К. А. Сулин [1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

[3] ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

[4] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. У 31–48 % больных, получивших лечение по поводу метастазов в головной мозг при раке молочной железы, развивается рецидив церебрального метастатического поражения. Целенаправленное изучение рецидивного метастатического интракраниального поражения при раке молочной железы, направленное на адаптацию подтипспецифического и морфоспецифического как локального, так и системного лечения в настоящее время наиболее релевантно и имеет несомненный практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — определение характера рецидивирования церебральных метастазов в зависимости от метода локального воздействия первой линии, биологического подтипа опухоли и морфологических свойств церебрального метастатического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучены результаты обследования и лечений 162 больных с метастазами рака молочной железы в головной мозг. Рецидивы церебральных метастазов диагностированы у 50 (30,8 %) женщин в возрасте от 28 до 80 лет. В качестве лечения первой линии выполнена хирургическая резекция опухоли 18 (36 %) пациентам, радиохирургическое лечение — 23 (46 %) и лучевая терапия на весь объем головного мозга 9 (18 %) больным. Пациенты стратифицированы по биологическому подтипу первичной опухоли. Все больные обследованы по стандартному протоколу, включающему клинические, лабораторные методы исследования и нейровизуализацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Рецидивы церебральных метастазов диагностированы у 50 (30,8 %) женщин. Средний возраст составил 52,9±12,3 года. HR+ биологический подтип РМЖ верифицирован в 16 % (N=8), HR+/HER 2+ в 36 % (N=18), HER 2+ и HR-/HER 2- в 24 % (N=12) каждый. В 92 % случаев выявлены метахронные метастазы в головной мозг в среднем на сроке 60,9 месяцев от верификации первичной опухоли. Зависимость между биологическим подтипом опухоли и характером первичного метастатического поражения головного мозга не была статистически значимой (p=0,106). При анализе влияния способов первичного локального контроля на вариант рецидивирования церебрального поражения, не было выявлено какой-либо статистически значимой взаимосвязи (p=0,638). Однако в результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по характеру церебральной прогрессии. Локальный вариант рецидивирования достоверно чаще (p=0,001) встречается в группе HR+ опухолей, дистантное рецидивирование — в группе HR-/HER 2- (p=0,003). Первый безрецидивный период среди всех пациентов составил 7,74±8,04 месяца. Влияния биологических особенностей первичной опухоли на длительность безрецидивного периода выявлено не было (p=0,09). Медиана общей выживаемости у всего числа исследуемых составила 28,5 (Q1 13,25; Q2 40,75) месяцев. В результате сравнительного анализа между группами были получены достоверные различия по общей выживаемости. Последняя была достоверно больше в группе HER 2+ (p=0,004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Изучение рецидивного метастатического интракраниального поражения при раке молочной железы, направленное на адаптацию подтипспецифического и морфоспецифического как локального, так и системного лечения является наиболее релевантным и демонстрирует несомненную практическую эффективность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, церебральные метастазы, рецидивирование метастазов.

Для цитирования: *Субботина Д. Р., Гуляев Д. А., Курносов И. А., Белов И. Ю., Карташев, Яковенко И. В., Самочерных Н. К., Сулин К. А. Рецидивирующее метастатическое поражение головного мозга при раке молочной железы: предикторы, прогноз, локальный контроль. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):115–122. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_115*

RECURRENT METASTATIC BRAIN DAMAGE IN BREAST CANCER: PREDICTORS, PROGNOSIS, LOCAL CONTROL

D. R. Subbotina[1], D. A. Gulyaev[1], I. A. Kurnosov[2], I. Yu. Belov[2], A. V. Kartashev[3], I. V. Yakovenko[4], N. K. Samochernykh[1], K. A. Sulin[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation

[2] Federal State Budgetary Institute N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of the Russian Federation

[3] Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

[4] North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

ABSTRACT. In 31–48 % of patients treated for brain metastases in breast cancer, a recurrence of cerebral metastatic lesion develops. A targeted study of recurrent metastatic intracranial lesions in breast cancer aimed at adapting subtype-specific and morphospecific both local and systemic treatment is currently most relevant and has undoubted practical interest.

PURPOSE OF THE STUDY. The study is aimed at determining the nature of recurrent cerebral metastases depending on the method of local first-line exposure, the biological subtype of the tumor, and the morphological properties of the cerebral metastatic process.

MATERIALS AND METHODS. The results of examination and treatment were studied in 162 patients with breast cancer metastasizing to the brain. Recurrent cerebral metastases were diagnosed in 50 (30.8 %) women aged 28 to 80 years. The first-line treatment included tumor resection surgery in 18 (36 %) patients, radiosurgical treatment in 23 (46 %) patients, and whole-brain radiotherapy in 9 (18 %) patients. Patients were stratified by the biological subtype of their primary tumor. All patients were examined according to a standard protocol, applying clinical and laboratory research methods as well as neuroimaging.

RESULTS. Recurrent cerebral metastases were diagnosed in 50 (30.8 %) women. The average age was 52.9±12.3 years. HR+ biological subtype of breast cancer was verified in 16 % (N=8), HR+/HER2+ in 36 % (N=18), and HER2+ and HR-/HER2- in 24 % (N=12) each. In 92 % of cases, metachronous brain metastases were revealed after an average gap of 60.9 months from the verification of the primary tumor. The dependence between the biological tumor subtype and the nature of the primary metastatic brain lesion was not statistically significant (p=0.106). When analyzing how the methods of primary local control influence the variant of a recurrent cerebral lesion, no statistically significant correlation was found (p=0.638). However, a comparative analysis between the studied groups showed significant differences in the nature of cerebral progression. The local recurrence was significantly more common (p=0.001) in the HR+ tumor group, while distant recurrence was inherent to the HR-/HER2- group (p=0.003). The first relapse-free period among all patients was 7.74±8.04 months. None of the biological characteristics specific to the primary tumor influenced the duration of the relapse-free period (p=0.09). The median overall survival in the total number of subjects was 28.5 (Q1 13.25; Q2 40.75) months. The comparative analysis between groups revealed significant differences in the overall survival rate. The latter was significantly higher in the HER2+ group (p=0.004).

CONCLUSION. Aimed at adapting subtype-specific and morphospecific treatment, both at the local and systemic scale, the study of a recurrent metastatic intracranial lesion in breast cancer is the most relevant option, which demonstrates evident practical efficiency.

KEYWORDS: breast cancer, cerebral metastases, recurrent metastases

For citation: *Subbotina D. R., Gulyaev D. A., Kurnosov I. A., Belov I. Yu., Kartashev, Yakovenko I. V., Samochernyh N. K., Sulin K. A. Recurrent brain damage in breast cancer: predictors, prognosis, local control. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):115–122. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_115*

Введение.

Церебральное метастазирование — это распространенный, хронический, злокачественный процесс с минимальными резервами терапевтического воздействия, значительно меняющий прогноз естественного течения онкологического заболевания. Известно, что в США ежегодно диагностируется от 100 000 до 170 000 новых случаев такого рода поражения ЦНС, примерно 20 % из которых имеют первичный диагноз рака молочной железы [1]. В случаях HER2-положительного или трижды негативного рака молочной железы у 8 % –11 % пациентов на момент верификации первичной опухоли выявляются метастазы в головном мозге, в процессе клинического течения основного заболевания церебральные метастазы развиваются у 50 % больных данными биологическими подтипами рака [2]. Выбор тактики лечения основан на комплексном анализе ряда показателей, таких как: локализация и объем опухолевого очага, количество метастазов, наличие лептоменингеального распространения, функциональный статус пациента, его возраст, стадия и напряженность онкологического процесса, а также молекулярный профиль первичного очага. Следует отметить, что у 50–62 % больных РМЖ вторичное поражение головного мозга развивается в условиях стабилизации системного заболевания. Иными словами, даже при прогрессирующем раке больные демонстрируют более высокие

показатели общей выживаемости из-за эффективного контроля экстракраниального заболевания, однако даже в условиях стабилизации внецеребрального поражения часто диагностируют метастазы в головной мозг [3]. Таким образом, в связи с отчетливыми успехами системной терапии увеличивается частота симптоматических церебральных метастазов и именно прогрессирование в головной мозг становится ведущим фактором, значительно снижающим качество жизни и ограничивающим срок автономности пациента. Последний фактор в настоящее время является, пожалуй, не менее важным, нежели стандартные онкологические показатели. Такой показатель имеет не только отчетливое социально-экономическое значение, в отношении влияния на организацию системы здравоохранения, но и несет значимую психоэмоциональную нагрузку в отношении больного и его окружения. Современное представление о лечении пациентов с впервые выявленными метастазами рака молочной железы в головной мозг, как и церебральных метастазов других злокачественных опухолей, определено клиническими рекомендациями, согласно постулатам которых после локального воздействия первой линии реализуется МРТ скрининг с оценкой эффективности лечения метастатических опухолей головного мозга на основании критериев RANO. Однако влияние различных хирургических технологий на характер и вариант рецидивного течения церебральных поражений, наблюдаемом у 31–48 % пациентов, предметно не изучен, а выбор последующего лечения, основанный на предполагаемом прогнозе течения системного онкологического процесса строго не регламентирован.

Таким образом, целенаправленное изучение рецидивного метастатического интракраниального поражения при раке молочной железы, направленное на адаптацию подтипспецифического и морфоспецифического как локального, так и системного лечения в настоящее время наиболее релевантно и имеет несомненный практический интерес.

Цель: определение характера рецидивирования церебральных метастазов в зависимости от метода локального воздействия первой линии, биологического подтипа опухоли и морфологических свойств церебрального метастатического процесса.

Материалы и методы.

Работа основана на анализе результатов комплексного обследования и лечения 162 больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга, находившихся в отделении нейрохирургии № 5 НМИЦ им. В. А. Алмазова, № 4 РНХИ им. А. Л. Поленова — филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова, отделении нейроонкологии «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» и радиотерапевтическом отделении № 2 «РНЦРХТ им академика А. М. Гранова» с 2018 по 2022 годы. В качестве первой линии локального воздействия резекция опухоли была выполнена в 58 случаях (35,8 %), лучевая терапия, в том числе радиохирургия и облучение всего объема головного мозга проведены в 104 случаях (64,2 %).

В процессе динамического наблюдения рецидивы церебральных метастазов выявлены по данным контрольных снимков магнитно-резонансной (МР) томографии головного мозга с магнитной индукцией 1,5 и 3 Тс в режимах T1 и T2, FLAIR, DWI и внутривенным контрастированием парамагнетиками: SPGR (vibe) ± fatsat (0,7–1,5 мм) в аксиальной проекции, либо T1 в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях с минимальным шагом. Локальным рецидивом считали увеличение на 20 % и более суммы наибольших размеров измеряемых очагов при МР томографии в режиме T1 с контрастным усилением в сравнении с исходными данными; дистантными очагами считали вновь образованные очаги, которые ранее не выявлялись и стали определяться как минимум в двух проекциях. Данные за рецидив церебральной метастатической болезни определены у 50 (30,8 %) больных. В этих наблюдениях первой линией лечения МГМ бала выполнена хирургическая резекция опухоли 18 (36 %) пациентам, радиохирургическое лечение — 23 (46 %) и лучевая терапия на весь объем головного мозга 9 (18 %) больным. Пациенты стратифицированы по биологическому подтипу первичной опухоли: люминальный А (HR+), люминальный В HER 2 положительный (HR+/HER 2+), HER 2 позитивный (не люминальный), тройной негативный (HR-/HER 2-). Все больные обследованы по стандартному протоколу, включающему клинические, лабораторные методы и методы нейровизуализации. Для оценки статуса системного процесса дополнительно к стандартному нейрохирургическому комплексу проводились компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, остеосцинтиграфия. Функциональный статус пациентов и степень социальной адаптации больных оценивалась на основании шкал Карновского и ECOG.

Методы статистической обработки.

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи — квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически. Оценка безрецидивного периода и общей выживаемости определялась с помощью Каплана-Майера. Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Результаты.

Рецидивы церебральных метастазов диагностированы у 50 (30,8 %) женщин в возрасте от 28 до 80 лет. Средний возраст составил 52,9±12,3 года. Рак молочной железы в подавляющем большинстве случаев диагностирован на II А — 15 больных (30 %) и II В стадиях — 11 пациенток (22 %); реже — на III В и IIIС стадиях — 7 и 6 больных соответственно (14 % и 12 %); еще реже, а именно в 4 случаях (8 %) на IV стадии заболевания. Наиболее частым (88 %) гистологическим вариантом РМЖ в нашем исследовании была инфильтрирующая протоковая карцинома. HR+ биологический подтип РМЖ верифицирован в 16 % (N=8), HR+/HER 2+ в 36 % (N=18), HER 2+ и HR-/HER 2- в 24 % (N=12) каждый. В 92 % случаев выявлены метахронные метастазы в головной мозг в среднем на сроке 60,9 месяцев от верификации первичной опухоли. На разных этапах лечения основного заболевания все пациенты получали системную терапию (неоадъювантную, адъювантную, ПХТ при прогрессировании, паллиативную полихимиотерпию) по схемам, соответствующим биологическим характеристикам первичной опухоли.

Зависимость между биологическим подтипом опухоли и характером первичного метастатического поражения головного мозга не была статистически значимой (p=0,106) (Таблица 1).

При анализе влияния способов первичного локального контроля на вариант рецидивирования церебрального поражения, особенно в отношении лептоменингеального канцероматоза нами было доказано, отсутствие какой-либо статистически значимой взаимосвязи (p=0,638) (Таблица 2).

Однако в результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по характеру церебральной прогрессии. Локальный вариант рецидивирования достоверно чаще (p=0,001) встречается в группе HR+ опухолей. Появление новых метастатических локусов или, так называемое, дистантное рецидивирование — в группе HR-/HER 2- (p=0,003). По сравнению с другими биологическими подтипами РМЖ одновременно локальные и дистантные очаги рецидива чаще формируются в группе HR+/HER 2+, канцероматоз одинаково часто встречается в группе HR+ и HR+/HER 2 +, однако эти данные не было статистически значимы (Рис 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ между исследуемыми группами, влияние биологического подтипа опухоли на характер первичного метастазирования в головной мозг. Table 1. Comparative analysis between the study groups, the effect of the biological subtype of the tumor on the nature of primary metastasis to the brain.

Группа N		HR+		HR+/ HER 2+		HER 2+		HR-/ HER 2-		P-value
		%	N	%	N	%	N	%		
Первичные МТС	одиночные	1	12,5	5	27,8	5	41,7	4	33,3	0,106
	олигометастазы	3	37,5	5	27,8	2	16,7	2	16,7	
	множественные образования в обоих полушариях	0	0	1	5,6	0	0,0	0	0,0	
	множественные супра-субтенториальные образования	1	12,5	7	38,9	5	41,7	6	50,0	
	канцероматоз	1	12,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Канцероматоз+mts в кости черепа	2	25	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Таблица 2. Сравнительный анализ между исследуемыми группами, влияние метода лечения первой линии на характер рецидива. Table 2. Comparative analysis between the study groups, the effect of the first-line treatment method on the nature of relapse.

Метод лечения Рецидив	Хирургия		Радиохирургия		ОВГМ		P-value
	N=18	36 %	N=23	46 %	N=9	18 %	
Локальный	4	22,2	7	30,4	3	33,3	0,638
Дистантный	7	38,8	8	34,8	2	22,2	
Локальный + дистантный	5	27,8	5	21,7	3	33,3	
Канцероматоз	1	5,6	1	4,4	0	0,0	
Дистантный + канцероматоз	1	5,6	2	8,7	0	0,0	
Локальный + канцероматоз	0	0,0	0	0,0	1	11,1	

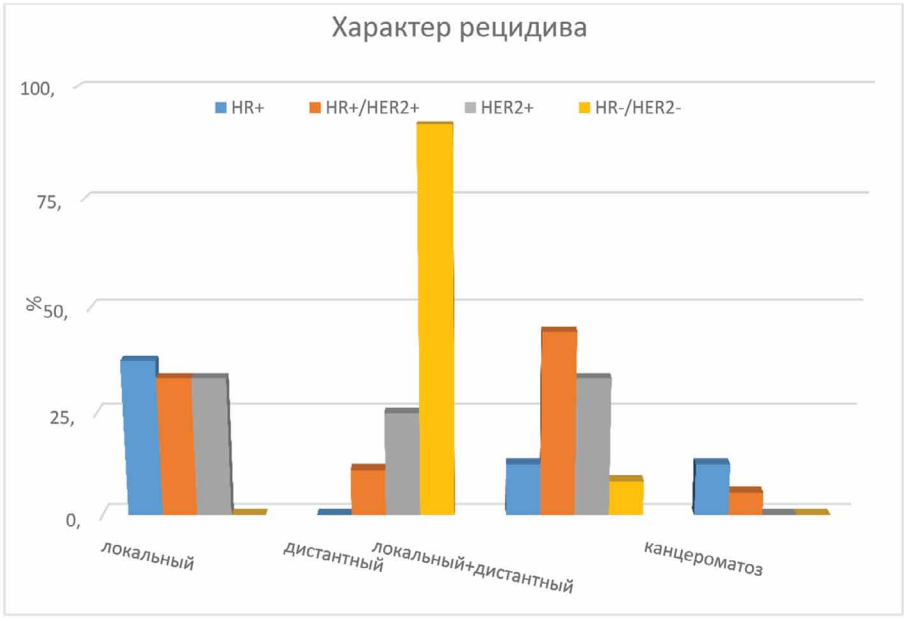


Рисунок 1. Сравнительный анализ между исследуемыми группами по характеру рецидива.
Figure 1. Comparative analysis between the study groups by the nature of recurrence

Первый безрецидивный период среди всех пациентов составил 7,74±8,04 месяца. При этом в 20 случаях было от 2 до 4 рецидивов. Влияния биологических особенностей первичной опухоли на безрецидивный период (p=0,09) и количество рецидивов (p=0,74) выявлено не было (Таблица 3).

Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что среднее время наступления рецидива в группе HR+ составило 3,88±1 месяцев (95 % ДИ: 1,9–5,85 месяцев) (Рис. 2). В группе HR+/HER 2+ — 2,5±0,36 месяцев (95 % ДИ: 1,8–3,20 месяцев). В группе HER 2+ — 2,42±0,48 месяцев (95 % ДИ: 1,47–3,37 месяцев). В группе HR-/HER 2- — 2,08±0,8 месяцев (95 % ДИ: 1,92–2,25 месяцев). Зависимость развития рецидива от биологического подтипа опухоли, оцененная с помощью log-rank критерия Мантеля-Кокса, была статистически не значимой (p=0,182).

Медиана ОВ составила 28,5 мес. (Q_1 13,25; Q_2 40,75), ОВ на сроках 6, 12 и 24 мес. — 90 %, 82 % и 56 % соответственно. В результате сравнительного анализа между группами были получены достоверные различия по общей выживаемости. Последняя была достоверно больше в группе HER 2+ РМЖ (Рис. 3). Зависимость общей выживаемости от биологического подтипа опухоли, оцененная с помощью log-rank критерия Мантеля-Кокса, была статистически значимой (p=0,004).

Наиболее высокий показатель средней выживаемости отмечен в группе больных с HER 2+ формой рака молочной железы, он составил 37,97±5,67 месяца (95 % ДИ: 26,9–49,1). Сходные показатели были нами зафиксированы у пациенток в группе HR+/HER 2+ — 35,82±4,15 месяцев (95 % ДИ: 27,7–43,9). Данный признак был значимо хуже у больных с HR+ и составил 22,5±6,1 месяца (95 % ДИ: 10,5–34,5 месяцев). Крайне низкие показатели средней выживаемости отмечены в случаях с HR-/HER 2- РМЖ, а именно 17±3,37 месяцев (95 % ДИ: 10,4–23,6 месяцев). Характеристики функции выживания представлены на рисунке 4.

Таблица 3. Сравнительный анализ между исследуемыми группами.
Table 3. Comparative analysis between the study groups.

Группа	HR+		HR+/HER 2+		HER 2+		HR-/HER 2-		P-value
	M±SD	95 %ДИ	M±SD	95 %ДИ	M±SD	95 %ДИ	M±SD	95 %ДИ	
БРП	7,9±5,6	–5,4–21,1	7,2±1,5	4,1–10,3	8,6±1,5	5,3–11,9	7,6±1,8	3,6–11,5	0,09
Количество рецидивов	1	0,9–1,6	2	1,1–1,9	2	1,2–1,8	2	1–2,3	0,74
Общая выживаемость	22,5±6,5	7,1–37,9	33,4±3,4	26,1–40,6	36±4,9	25,2–46,8	17±3,4	9,6–24,4	0,013*

**достоверность различий при p<0,05*

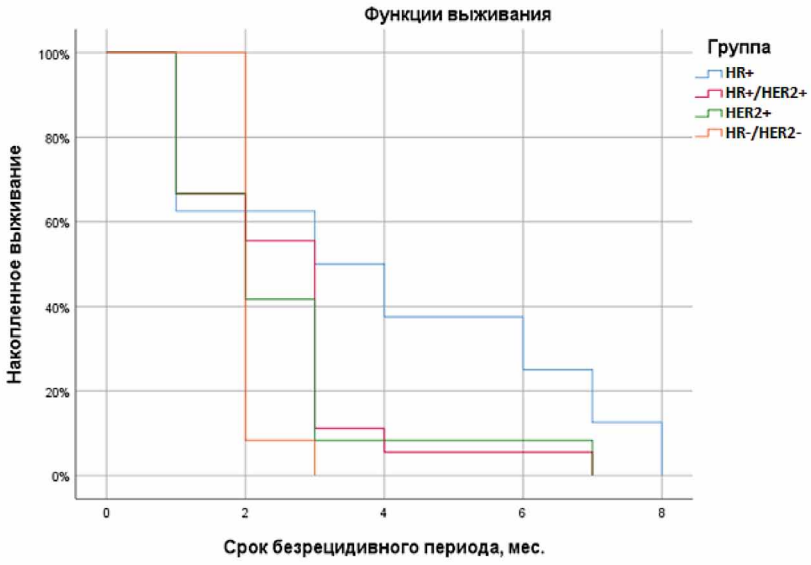


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая срок безрецидивного периода у больных с различным биологическим типом РМЖ.
Figure 2. Relapse-free survival by biological type of breast cancer.

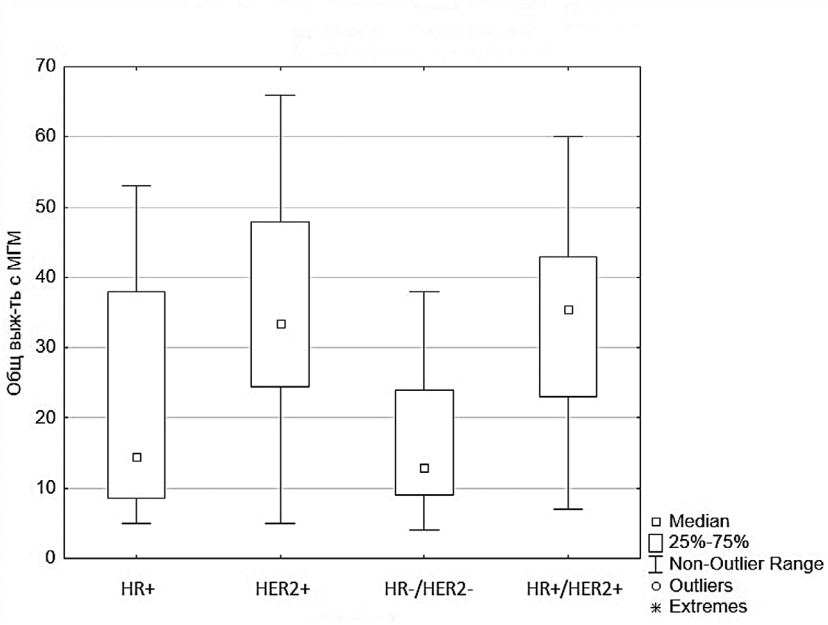


Рисунок 3. Общая выживаемость больных с рецидивирующим церебральным поражением у больных РМЖ.
Figure 3. Overall survival of patients with recurrent cerebral lesion in patients with breast cancer.

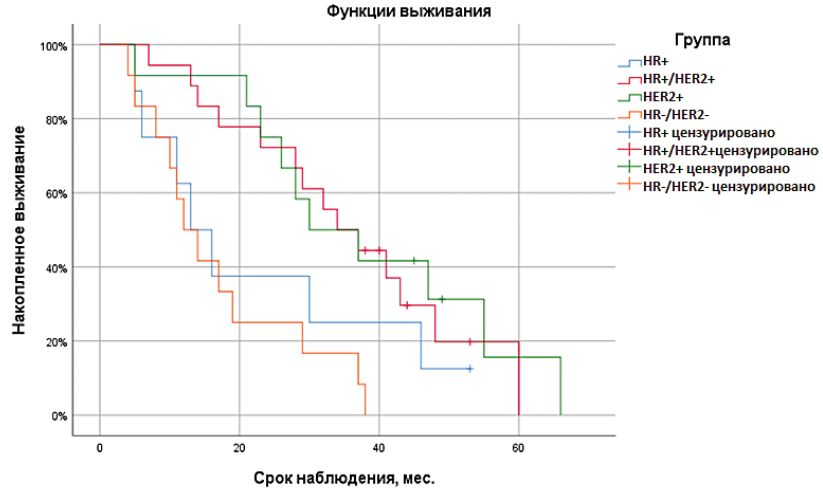


Рисунок 4. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая срок общей выживаемости больных с различным биологическим типом РМЖ.
Figure 4. Overall survival by biological type of breast cancer

Обсуждение.

С момента появления трастузумаба для лечения HER2-позитивного РМЖ естественное течение болезни значительно изменилось. Больные живут дольше даже при прогрессирующем раке из-за эффективного контроля экстракраниального заболевания. В таких условиях контроль за церебральным метастазированием выступает на первое место. Набор медицинских технологий, направленных на локальный контроль заболевания стандартен и включает хирургическую резекцию, радиохирургии и облучение всего объема мозга.

Многие исследования связывают максимальную эффективность хирургического лечения с объемом резекции и хирургической техникой. В исследовании Пател и соавт. авторы оценили предикторы локального рецидива после резекции солидного метастаза в головной мозг. Из 570 хирургических вмешательств в 35 % выполнена поэтапная резекция и в 65 % — удаление единым блоком. Общая частота местных рецидивов составила 15 %. Это исследование выявило два фактора, которые повлияли на локальный рецидив: объем опухоли (более 9,7 см3) и техника резекции. Авторы сообщили, что у пациентов, которым было проведено поэтапное удаление, вероятность развития локального рецидива была в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами, которым была выполнена резекция единым блоком (p = 0,03) [4]. Это было одно из самых ранних исследований, демонстрирующее высокую эффективность тотальной резекции методом «en bloc».

На примере с глиальными опухолями высокой степени злокачественности было продемонстрировано, что степень хирургической резекции, включающей неконтрастируемую часть новообразования коррелирует с увеличением безрецидивного периода. Данная сентенция справедлива и для рецидивных глиобластом. Что касается степени резекции рецидивирующих церебральных метастазов, то тотальное удаление опухоли с супрамаргинальной резекцией за пределами усиления контраста границ опухоли улучшает эффективность локального контроля в том числе за счет снижения риска появления имплантационных метастазов [5], [6], [7].

На ряду с местным рецидивом, развитие лептоменингеального канцероматоза являются серьезной проблемой при лечении метастазов в головной мозг. Встречаемость лептоменингеальной прогрессии в качестве местного рецидива как после хирургического, так и после радиохирургического лечения остается достаточно высокой и составляет от 11 до 20 % [8]. В исследовании Бану и соавт. оценивали риск развития лептоменингеального распростанения у 165 пациентов, получавших стереотаксическую лучевую терапию на ложе удаленной опухоли. Важно, что частота лептоменингеальной диссеминации в течение 1 год после лечения составила 24 % (95 % ДИ, 9 %-41 %) при раке молочной железы по сравнению с 9 % (95 % ДИ, 5 %-14 %) при других злокачественных опухолей первичной локализации (p=0.004) [9]. Возникновение лептоменингеального карциноматоза при раке молочной железы связывают с непроницаемостью гематоэнцефалического барьера для применяемых химиотерапевтических агентов. Достоверно чаще развитие канцероматоза демонстрировали HER 2+ и HR+ опухоли. Согласно литературным данным феномен лептоменингеальной прогрессии диктует сверхэкспрессия HER 2, низкая проницаемость гематоэнцефалического барьера для трастузумаба [10], [11].

Устоявшееся мнение о том, что хирургическое лечение увеличивает частоту локальных рецидивов, а также лептоменингеального распространения в зоне хирургического интереса нами подтверждено не было. Частота рецидивов в группах после лучевой терапии и открытой хирургической резекции достоверно не различалась (p=0,638) и составила в нашем исследовании при хирургическом лечении 36 % (N=18), радиохирургии 46 % (N=23), ОВГМ 18 % (N=9).

Биологические подтипы РМЖ значимо отличаются в отношении органотропности метастазирования. Многочисленные исследования демонстрируют, что поражение ЦНС наиболее характерно для агрессивных вариантов заболевания (THP, HER 2-позитивный РМЖ) [12], [13], [14], [15], [16]. Факт того, что лежащая в основе опухоли биология предсказывает развитие метастазов в ЦНС подтверждается и в нашем исследовании (36 % (N=18) HR+/HER 2+, 24 % (N=12) HER 2+ и 24 % (N=12) HR-/HER 2-). Зависимости между биологическим подтипом опухоли и характером первичного метастатического поражения головного мозга выявлено не было (p=0,106), однако мы получили достоверно значимые различия между иммунофенотипом опухоли и характером рецидива (p=0,001). Предиктором развития локального рецидива стали HR+ и HER 2+ статус первичной опухоли. Развитие дистантных метастазов в головном мозге достоверно чаще выявлялось при триплетнегативном раке молочной железы. Подтипоспецифический характер рецидивирования церебральных метастазов был продемонстрирован в исследовании Кэгни и соавт. Показано, что у пациентов с метастазами HER 2+ РМЖ наблюдался более слабый локальный контроль, тогда как у пациентов с трипленегативным раком вероятность отдаленного рецидива в головном мозге выше [17].

Высокие показатели общей выживаемости среди всего объема исследуемых, по нашему мнению, подтверждают факт высокой эффективности работы системной терапии в отношении экстракраниального процесса, но не в отношении церебральных метастазов или поражения оболочек головного мозга. Противоопухолевая терапия за последнее десятилетие позволила больным раком молочной железы «доживать» до метастазов в головной мозг, а методы локального воздействия в головном мозге до интракраниального рецидивирования.

Заключение.

Высокие риски местного рецидива церебральных метастазов указывают на необходимость более агрессивного локального воздействия с применением гибридных технологий, с одной стороны и усиления подтипспецифического системного воздействия — с другой.

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

Субботина Дарья Романовна/Subbotina Dar'ya Romanovna
https://orcid.org/0000-0003-0836-4960

Гуляев Дмитрий Александрович/
Gulyaev Dmitry Alexandrovich
https://orcid.org/0000-0002-5509-5612

Курносов Иван Александрович/Kurnosov Ivan Alexandrovich
https://orcid.org/0000-0003-2857-8368

Белов Игорь Юрьевич/Belov Igor' Yurievich
https://orcid.org/0000-0003-2473-2671

Карташев Артев Владимирович/
Kartashev Artem Vladimirovich
https://orcid.org/0000-0002-6714-6413

Яковенко Игорь Васильевич/Yakovenko Igor' Vasil'evich
https://orcid.org/0000-0002-7941-5027

Самочерных Никита Константинович/
Samochernykh Nikita Konstantinovich
https://orcid.org/0000-0002-6138-3055

Сулин Константин Андреевич/Sulin Konstantin Andreevich
https://orcid.org/0000-0001-6794-2420

Литература/References

1. Lin, N.U. and E. P. Winer, Brain metastases: the HER 2 paradigm. Clin Cancer Res, 2007. 13(6): p. 1648–55.
2. Martin, A.M., et al., Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study. JAMA Oncol, 2017. 3(8): p. 1069–1077.
3. Rick, J.W., et al., Systemic therapy for brain metastases. Crit Rev Oncol Hematol, 2019. 142: p. 44–50.
4. Patel, A.J., et al., Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. J Neurosurg, 2010. 113(2): p. 181–9.
5. Pessina, F., et al., Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation. World Neurosurg, 2016. 94: p. 6–12.
6. Kamp, M.A., et al., Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. Acta Neurochir (Wien), 2015. 157(6): p. 905–10; discussion 910–1.
7. Kamp, M.A., et al., Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. Acta Neurochir (Wien), 2012. 154(11): p. 1981–6.
8. Brown, D.A., et al., Breast brain metastases are associated with increased risk of leptomeningeal disease after stereotactic radiosurgery: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Metastasis, 2020. 37(2): p. 341–352.
9. Atalar, B., et al., Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87(4): p. 713–8.
10. Elm'hadi, C., et al., [Meningeal carcinomatosis in breast cancer: from diagnosis to treatment]. Rev Neurol, 2017. 64(7): p. 319–324.
11. Slamon, D.J., et al., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2. N Engl J Med, 2001. 344(11): p. 783–92.
12. Arslan, U.Y., et al., Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. Breast, 2011. 20(6): p. 562–7.
13. Holzer, I., et al., Receptor Discordance of Metastatic Breast Cancer Depending on the Molecular Subtype. Breast Care (Basel), 2020. 15(6): p. 648–654.
14. Jung, J., et al., Discordances in ER, PR, and HER 2 between primary breast cancer and brain metastasis. J Neurooncol, 2018. 137(2): p. 295–302.
15. Lin, N.U., et al., Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer, 2008. 113(10): p. 2638–45.
16. Колядина, И., et al., Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии, 2018. 80(6): p. 62–67.
17. Cagney, D.N., et al., Breast cancer subtype and intracranial recurrence patterns after brain-directed radiation for brain metastases. Breast Cancer Res Treat, 2019. 176(1): p. 171–179.

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_123

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСТАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. М. Шетова[1], Е. Д. Григорьевский[1], И. В. Сенько[1,2], В. А. Лукьянчиков[1,3], Т. А. Шатохин[1,3], Е. С. Вайман[1], К. А. Попугаев[1], В. В. Крылов[1,3]

[1] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Большая Сухаревская пл., 3, 129090, Москва, Россия
[2] ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; ул. Островитянова, 1, стр. 1, 117513, Москва, Россия
[3] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; ул. Островитянова, 1, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Микрохирургическое лечение пациентов с дистальными аневризмами (ДА) является актуальной проблемой современной сосудистой нейрохирургии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить госпитальные и отдаленные результаты лечения пациентов с ДА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективно выполнен анализ данных 40 пациентов с ДА. В контрольную группу включены 40 пациентов с типичной локализацией аневризм. В обеих группах выполнен стандартный комплекс клинических и инструментальных исследований согласно действующим клиническим рекомендациям. Всем пациентам выполнено микрохирургическое клипирование аневризм. В отдаленном периоде оценена повседневная активность, зависимость от посторонней помощи, степень инвалидности, когнитивные нарушения, уровень тревоги и депрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее часто 52 % (21) ДА локализовались в бассейне средней мозговой артерии. У пациентов в основной группе преобладала средняя степень тяжести при госпитализации, значительно реже развивался выраженный и критический ангиоспазм, но чаще формировались внутримозговые гематомы. Достоверных различий в степени инвалидности, уровне самообслуживания, а также выраженности когнитивных и психических нарушений в отдаленном периоде у пациентов из основной и контрольной групп не выявлено.

ВЫВОДЫ. Микрохирургическое лечение пациентов с ДА является эффективной и относительно безопасной методикой, ассоциированной с благоприятными отдаленными исходами лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. Дистальная аневризма, отдаленные исходы лечения, церебральная аневризма, когнитивные нарушения, микрохирургическое лечение.

Для цитирования: *И. М. Шетова, Е. Д. Григорьевский, И. В. Сенько, В. А. Лукьянчиков, Т. А. Шатохин, Е. С. Вайман, К. А. Попугаев, В. В. Крылов. Отдаленные результаты открытого хирургического лечения пациентов с дистальными аневризмами головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):123–131. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_123*

LONG-TERM RESULTS OF MICROSURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DISTAL CEREBRAL ANEURYSMS

I. M. Shetova[1], E. D. Grigorevskiy[1], I. V. Senko[2], V. A. Lukyanchikov[1,3], T. A. Shatokhin[1,3], E. S. Vaiman[1], K. A. Popugaev[1], V. V. Krylov[1,3]

[1] N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia
[2] Federal Brain and Neurotechnology Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia
[3] Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

ABSTRACT. Microsurgical treatment of patients with distal aneurysms (DA) is an significant problem of vascular neurosurgery.

PURPOSE OF THE STUDY. To investigate hospital and long-term results of treatment of patients with DA.

MATERIALS AND METHODS. The analysis of 40 patients with DA was performed retrospectively. The control group included 40 patients with typical localization of aneurysms. In both groups, a standard set of clinical and instrumental studies was performed in accordance with current clinical guidelines. All patients underwent microsurgical aneurysm

clipping. In the long-term period, daily activity, dependence on outside help, the level of disability, cognitive impairment, the level of anxiety and depression were assessed.

RESULTS. Most often, 52 % (21) DA were localized in the middle cerebral artery. In patients in the main group, the average severity prevailed during hospitalization, angiospasm developed much less often, but ICH formed more often. There were no significant differences in the level of disability, the level of self-service, as well as the severity of cognitive and mental disorders in the long-term period in patients from the main and control groups.

CONCLUSIONS. Microsurgical treatment of patients with DA is an effective and relatively safe technique associated with favorable long-term treatment outcomes.

KEYWORDS. Distal aneurysm, long-term outcomes, cerebral aneurysm, cognitive impairment, microsurgical treatment.

For citation: *I. M. Shetova, E. D. Grigorevskiy, I. V. Senko, V. A. Lukyanchikov, T. A. Shatokhin, E. S. Vaiman, K. A. Popugaev, V. V. Krylov. Long-term results of microsurgical treatment of patients with distal cerebral aneurysms. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):123–131. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_123*

Введение

Вопросы, связанные с лечением пациентов с внутричерепными аневризмами, с каждым годом становятся более актуальными, по мере роста их выявления в связи с совершенствованием диагностических методик. Медицинская значимость церебральных аневризм обусловлена высокой летальностью и инвалидизацией. Рост хирургической активности при сосудистых заболеваниях головного мозга ведет к увеличению количества пациентов, требующих наблюдения в отдаленном периоде и коррекцию нарушений функционального статуса.

Распространенность интракраниальных аневризм составляет 12,2 на 100 тыс. населения у женщин и 7,6 у мужчин [1]. Частота встречаемости дистальных аневризм (ДА) среди всех аневризм головного мозга достигает 12 %. Дистальные аневризмы в 4,3 раза чаще встречаются в вертебробазилярном бассейне [2].

Аневризмы типичной локализации располагаются как правило в проксимальных отделах каротидного и вертебробазилярного бассейнов и имеют мешотчатую форму. Причиной их формирования являются гемодинамические нарушения в области образования острых углов или бифуркации несущих артерий [3].

Дистальные аневризмы головного мозга располагаются дистальнее основных церебральных магистралей, чаще всего имеют фузиформное строение, широкую шейку и маленький размер. ДА развиваются в результате диссекции стенки артерии на фоне заболеваний соединительной ткани или травмы, могут иметь инфекционную природу (микотические аневризмы) [2, 4]. К ДА относят аневризмы А2-А5 сегментов передней мозговой артерии (ПМА), М2-М4 сегментов средней мозговой артерии (СМА), Р2-Р4 сегменты задней мозговой артерии (ЗМА), а также аневризмы мозжечковых артерий дистальнее позвоночной или базилярной артерии: S2-S4 сегменты верхней мозжечковой артерии (ВМА), А2-А4 сегменты передней нижней мозжечковой артерии (ПНМА) и Р2-Р4 сегменты задней нижней мозжечковой артерии (ЗНМА) [2].

Основными методиками лечения аневризм типичной локализации является микрохирургическая или эндоваскулярная. Микрохирургическое лечение предпочтительно у пациентов с аневризмами передних отделов артериального круга большого мозга, сложными аневризмами, а также при разрыве аневризмы. Эндоваскулярное выключение аневризмы из кровотока предпочтительно у пожилых пациентов, а также в случаях, когда использование микрохирургической методики затруднительно [1]. Методикой выбора лечения пациентов с дистальными аневризмами является микрохирургическое выключение из кровотока. Это обусловлено особенностями строения, локализации и размерами дистальных аневризм и недоступностью их для эндоваскулярного лечения [4, 5, 6].

Несмотря на значительные успехи современной нейрохирургии и детальное изучение госпитального периода лечения пациентов с интракраниальными аневризмами, остается очевидным недостаток изученности качества жизни и когнитивных исходов в отдаленном периоде.

При разрыве аневризмы типичной локализации субарахноидальное кровоизлияние (САК) формируется в 97,2 % случаев [1] и характеризуется распространением крови по базальным цистернам головного мозга, что приводит к формированию ангиоспазма (АС) у 23–96 % пациентов [1]. Частота развития внутримозговых гематом (ВМГ) при аневризмах типичной локализации достигает 10 % [7]. В клинической картине преобладают общемозговой и менингеальный синдромы; развитие очаговых неврологических нарушений обусловлено вторичными ишемическими повреждениями и формированием ВМГ [1, 8]. Кровоизлияние вследствие разрыва дистальной аневризмы характеризуется локальным конвекситальным САК и значительно превалирующим по частоте формированием ВМГ (55 %) и ВЖК (25 %) и тяжелым состоянием пациентов [9, 10, 11].

Отдельным аспектам хирургического лечения пациентов с дистальными аневризмами головного мозга посвящен ряд исследований российских и зарубежных авторов [2, 4, 5, 12]. Работы эти малочисленны, в них ограничено количество наблюдений. Принимая во внимание редкость патологии, вопрос о выборе тактики лечения при различных локализациях дистальных аневризм остается нерешенным.

Однако большинство авторов сходятся во мнении, что единственным методом лечения дистальных аневризм остается микрохирургическое выключение аневризмы из кровотока [2, 12].

В современной литературе мало данных о функциональных исходах после микрохирургического лечения пациентов с дистальными аневризмами в отдаленном периоде (более 1 года).

Изучение ближайших и отдаленных функциональных исходов, когнитивного статуса и качества жизни позволит оценить отдаленные результаты лечения пациентов с дистальными аневризмами головного мозга.

Материалы и методы

За период с 2000 г. по 2019 г. в НИИ СП им Н. В. Склифосовского было прооперировано 3193 пациента с аневризмами головного мозга. Из них 153 (4,8 %) пациента являлись носителями дистальных аневризм. Основную группу представленного исследования составили 40 пациентов, оперированных по поводу дистальных аневризм головного мозга. В контрольную группу методом случайно выборки включено 40 пациентов, оперированных по поводу аневризм головного мозга типичной локализации. Количество пациентов, оперированных по поводу разрыва аневризмы в основной группе, составило 26 (65 %), без разрыва — 14 (35 %). В контрольной группе 24 пациента (60 %) оперированы по поводу разрыва церебральной аневризмы, 16 пациентам (40 %) проведено хирургического вмешательство по поводу неразорвавшейся аневризмы.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, срокам выполнения операции и соотношению пациентов, оперированных по поводу разрыва АА и неразорвавшейся аневризмы (Табл. 1). Большинство пациентов (68 %) с разрывом аневризмы оперированы в первые 3 суток после кровоизлияния.

В основной группе у 21 (52 %) пациента диагностированы аневризмы средней мозговой артерии (СМА), у 9 (23 %) — передней мозговой артерии, у 5 (13 %) выявлены аневризмы задней нижней мозжечковой артерии (ЗНМА), у 4 (10 %) — аневризмы задней мозговой артерии (ЗМА) и у 1 (2 %) пациента диагностирована аневризма лентикулостриарной артерии (ЛСА). Множественные аневризмы выявлены у 8 пациентов (20 %), из них у 7 (87 %) дополнительные аневризмы имели проксимальную локализацию и у 1 (13 %) пациента выявлена аневризма каллезомаргинальной артерии (Табл. 2).

В контрольной группе у 14 пациентов (35 %) выявлены аневризмы бифуркации М1 сегмента средней мозговой артерии (СМА), у 13 (33 %) аневризмы передней мозговой — передней соединительной артерии (ПМА-ПСА), у 11 (27 %) — аневризмы внутренней сонной артерии (ВСА) и у 2 (5 %) аневризмы бифуркации базиллярной артерии (Табл. 2).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп (n = 80).
Table 1. Characteristics of the studied groups (n = 80).

Признак	Локализация аневризм				p
	Дистальные аневризмы (n = 40)		Аневризмы типичной локализации (n = 40)		
	Без разрыва (n = 14)	С разрывом (n = 26)	Без разрыва (n = 16)	С разрывом (n = 24)	
Средний возраст (лет)	49		49		0,94
Женщины	23 (57,5 %)		26 (65 %)		0,49
Мужчины	17 (42,5 %)		14 (35 %)		
Сроки оперативного вмешательства в остром периоде САК (сут.)					
1–3	-	19 (71,3 %)	-	15 (62,5 %)	0,55
4–14	-	7 (26,9 %)	-	9 (37,5 %)	
Уровень сознания по ШКГ					
Ясное сознание (15 б.)	14 (100 %)	14 (53,8 %)	16 (100 %)	15 (62,5 %)	0,56
Умеренное оглушение (13–14 б.)	-	11 (42,3 %)	-	7 (29,2 %)	
Глубокое оглушение (11–12 б.)	-	1 (3,8 %)	-	-	
Сопор (9–10 б.)	-	-	-	1 (4,2 %)	
Умеренная кома (6–8 б.)	-	-	-	1 (4,2 %)	

**Примечание. САК — субарахноидальное кровоизлияние, ШКГ — шкала комы Глазго.*

Таблица 2. Локализация аневризм по сегментам артерий (n = 80).
Table 2. Localization of aneurysms by artery segments (n = 80).

Локализация аневризмы	Сегмент артерии	Дистальные аневризмы (n = 40)	Аневризмы типичной локализации (n = 40)	Всего пациентов
СМА	M1	-	14 (35 %)	35 (44 %)
	M2	16 (40 %)	-	
	M3	4 (10 %)	-	
	M4	1 (2 %)	-	
ПМА-ПСА		-	13 (33 %)	22 (28 %)
ПМА	A2	1 (2 %)	-	
	A3	7 (18 %)	-	
	A4	1 (2 %)	-	
ВСА	C2	-	6 (15 %)	11 (14 %)
	C3	-	5 (12 %)	
ЗНМА	P2	3 (7,5 %)	-	5 (6 %)
	P3	2 (5 %)	-	
	P4	1 (2 %)	-	
ЗМА	P2	3 (7,5 %)		4 (5 %)
	P3	1 (2 %)		
БА	-	-	2 (5 %)	2 (2 %)
ЛСА	-	1 (2 %)	-	1 (1 %)

Примечание. СМА — средняя мозговая артерия, ПМА-ПСА — передняя мозговая — передняя соединительная артерия, ПМА — передняя мозговая артерия, ВСА — внутренняя сонная артерия, ЗНМА — задняя нижняя мозжечковая артерия, ЗМА — задняя мозговая артерия, БА — базилярная артерия, ЛСА — лентикулостриарная артерия.

При госпитализации всем пациентам выполняли комплекс клинико-инструментальных исследований:

1) Компьютерную томографию (КТ) головного мозга по орбито-меатальной плоскости с реконструкцией срезов по 0,5 мм (n = 80). Оценивали наличие ВМГ, ВЖК и выраженность САК по шкале Fisher (Fisher C. M., 1980) (Табл. 3).

2) КТ-ангиографию интракраниальных артерий с реконструкцией срезов по 0,5 мм на фоне внутривенного введения 60 мл контрастного вещества (n = 80). При КТ-ангиографии визуализировали церебральную аневризму, ее локализацию, размер и форму для планирования хирургического вмешательства. Из 40 пациентов с дистальными аневризмами у 28 (70 %) выявили мешотчатые аневризмы, у 12 (30 %) — фузиформные. У всех 40 пациентов из контрольной группы (100 %) визуализировано мешотчатое строение аневризмы.

3) Транскраниальное дуплексное сканирование артерий головного мозга (ТКДС) пациентам в остром периоде кровоизлияния (n = 50) при поступлении, перед операцией и ежедневно после операции с целью оценки степени ангиоспазма по СМА и распространенности ангиоспазма, а также индекс Линдегаарда (ИЛ). Линейную скорость кровотока до 120 см/с оценивали как отсутствие ангиоспазма, от 120 до 199 см/с как умеренный ангиоспазм, 200–299 см/с — выраженный и более 300 см/с — критический ангиоспазм (Хамидова Л. Т., 2021) (Табл. 3).

4) Уровень сознания пациентов при госпитализации оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ) (Teasdale G., 1974) (Табл. 1).

5) Тяжесть состояния у пациентов в остром периоде САК оценивали по шкале Hunt-Hess (Hunt W. E., Hess R. M.,1968) (Табл. 3).

Всем пациентам в исследуемых группах выполнено микрохирургическое выключение аневризмы из кровотока с наложением титановой клипсы на шейку аневризмы. При типичной локализации аневризм использовали птериональную краниотомию с субфронтальной, транссильвиевой диссекцией. При хирургическом вмешательстве по поводу дистальных аневризм применяли проекционные супра- и субтенториальные доступы с использованием безрамной нейронавигации для подхода и выключении аневризмы из кровотока. Из 40 пациентов с дистальной локализацией у 24 (60 %) выполнено клипирование шейки аневризмы, у 8 (20 %) выполнен треппинг несущей артерии без реваскуляризации и у 8 (20 %) выполнен треппинг с реваскуляризацией.

Для оценки госпитальных исходов лечения после хирургического лечения использовали шкалу исходов Глазго (ШИГ) (Jennett B., Bond M., 1975).

В отдаленном периоде, который в среднем составил 4 года [min = 1, max = 8], все пациенты приглашались в клинику на очное тестирование, в ходе которого врач-исследователь проводил клиническое обследование с использованием неврологических шкал и тестов. В течение 12 месяцев после выписки из стационара было осмотрено 9 пациентов (11,2 %), в период 1–2 года — 21 пациент (26,2 %), через 2–5 лет — 41 пациент (51,2 %) и в срок 5 лет и более — 9 пациентов (11,2 %).

Для оценки повседневной деятельности, зависимости от посторонней помощи, а также степени инвалидности пациентов использовали модифицированную шкалу Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRs, 1988) и индекс Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index, 1955). С целью выявления возможных когнитивных нарушений и определения их выраженности применяли краткую шкалу психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE, 1975). Для определения уровня тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS, 1988).

В группу сравнения включено 35 добровольцев, не имеющих заболевания ЦНС, средний возраст которых составил 50 лет (min = 25, max = 65). Всем в очном формате проведено тестирование по шкале MMSE.

Оценивали изменения трудового и семейного статуса пациентов в отдаленном периоде и факт получения инвалидности.

Выполнен многофакторный регрессионный анализ, значение вероятности (p-value) менее 0,05 принято за статистически значимое. Полученные данные анализировались при помощи лицензионных программных пакетов ООО «Статтех» и Microsoft Office Excel.

Результаты

Наиболее часто 52 % (21) дистальные аневризмы локализовались в бассейне СМА.

Повторных кровоизлияний из аневризм у пациентов в обеих группах исследования не выявлено.

Анализ тяжести состояния по шкале Hunt-Hess выявил достоверное преобладание пациентов с тяжелым (75 %) и крайне тяжелым (16,7 %) состоянием при поступлении в группе пациентов с типичной локализацией аневризм по сравнению с основной группой, в которой более половины пациентов (53,8 %) госпитализированы в состояние средней тяжести (p = 0,013) (Рис. 1).

Выявили значительное преобладание частоты развития массивного базального САК (Fisher III) в остром периоде заболевания у пациентов с аневризмами типичной локализации по сравнению с пациентами, у которых диагностированы дистальные аневризмы (29,2 % и 7,7 % соответственно) (Табл. 3).

Ангиоспазм различной степени выраженности выявлен у 95,8 % пациентов из контрольной группы и у 19,2 % основной группы. Выраженный и критический ангиоспазм выявлен у 82,6 % пациентов, оперированных по поводу аневризм типичной локализации и у 40 % в основной группе (Табл. 3).

При анализе госпитальных исходов и степени инвалидизации (по ШИГ) не выявлено различий между пациентами в обеих группах (Табл. 4). У пациентов с дистальными аневризмами без разрыва отличные исходы (5 баллов ШИГ) были установлены в 85,7 % случаев, неудовлетворительные (< 3 баллов ШИГ) — у 14,3 % пациентов. У пациентов, оперированных по поводу разрыва дистальной аневризмы отличные результаты диагностированы в 46,2 %, удовлетворительные (4 балла ШИГ) — в 30,8 %, неудовлетворительные — в 23,1 % (Рис. 2).

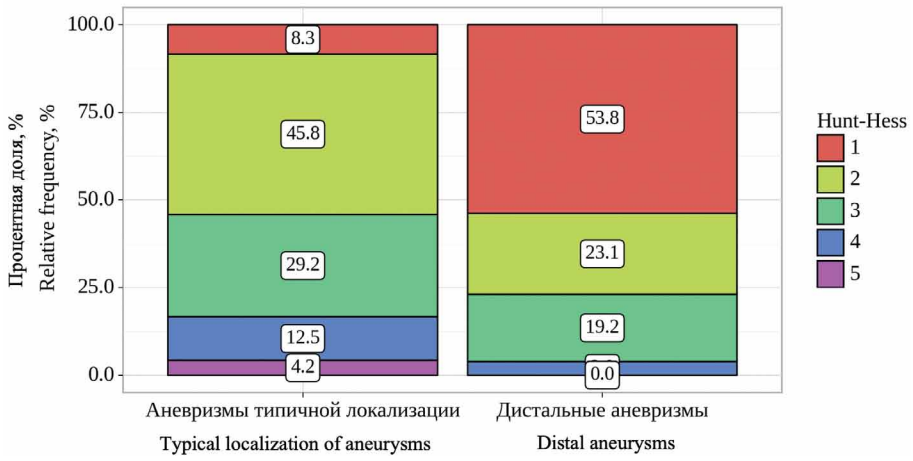


Рис. 1. Тяжесть состояния пациентов с разрывом церебральной аневризмы по шкале Hunt-Hess в основной и контрольной группах (n = 50).

Fig. 1. Severity of the condition of patients with rupture cerebral aneurysm according to the Hunt-Hess scale in the main and control groups (n = 50).

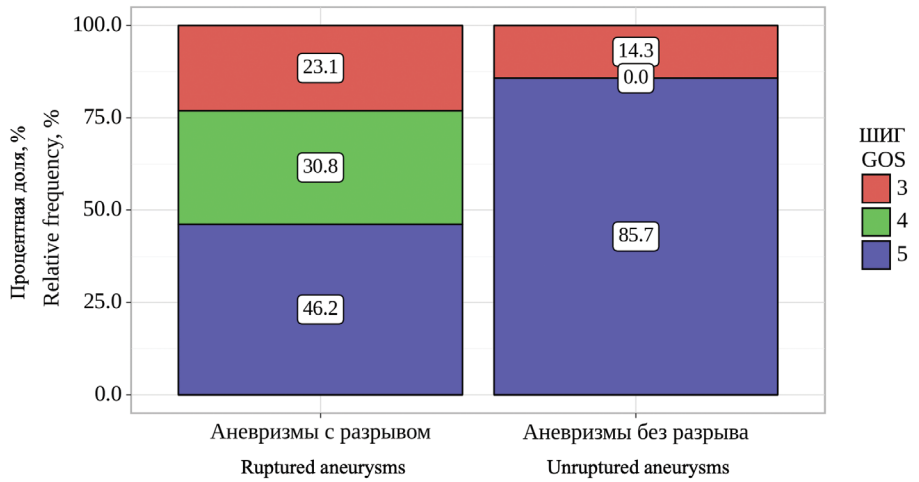


Рис. 2. Структура госпитальных исходов у пациентов с дистальными аневризмами по ШИГ (n = 40). ШИГ — шкала исходов Глазго

Fig. 2. The structure of hospital outcomes in patients with distal aneurysms according to GOS (n = 40). GOS — Glasgow outcome scale

У пациентов, оперированных по поводу разорвавшейся церебральной аневризмы (n=50), ВМГ выявлена в 42,3 % (11 пациентов) в основной группе и в 25 % (6 пациентов) в контрольной группе.

Развитие ВМГ в обеих группах пациентов было достоверно ассоциировано с зависимостью от посторонней помощью и снижением способности к самообслуживанию по индексу Бартел в отдаленном периоде на 11,7 баллов (p <0,001). У пациентов с ВМГ средний индекс Бартел составил 80 баллов, без ВМГ — 100 баллов (рис. 3).

При анализе функционального восстановления, степени ивалидизации и способности к самообслуживанию пациентов в отдаленном периоде хирургического лечения установлено, что у 23 пациентов (28,7 %) не было признаков инвалидности (0 баллов по МШР), у 52 пациентов (65 %) выявили легкую или умеренную инвалидизацию (1–3 балла по МШР), у 5 пациентов (6,2 %) — тяжелую инвалидизацию (4–5 балла по МШР) (Табл. 4).

При анализе когнитивного статуса по шкале MMSE установили нормальный уровень когнитивных функций у 19 (23,8 %) пациентов в двух группах, легкие и умеренные когнитивные нарушения — у 60 (75 %) пациентов и тяжелую деменцию — у 1 (1,2 %) пациента. 46,2 % пациентов в обеих группах не смогли выполнять прежние трудовые нагрузки и были вынуждены уволиться или перейти на работу с уровнем занятости ниже прежнего. Достоверных различий в степени инвалидности, уровне самообслуживания, а также выраженности когнитивных и психических нарушений в отдаленном периоде хирургического лечения у пациентов из основной и контрольной групп не выявлено (Табл. 4).

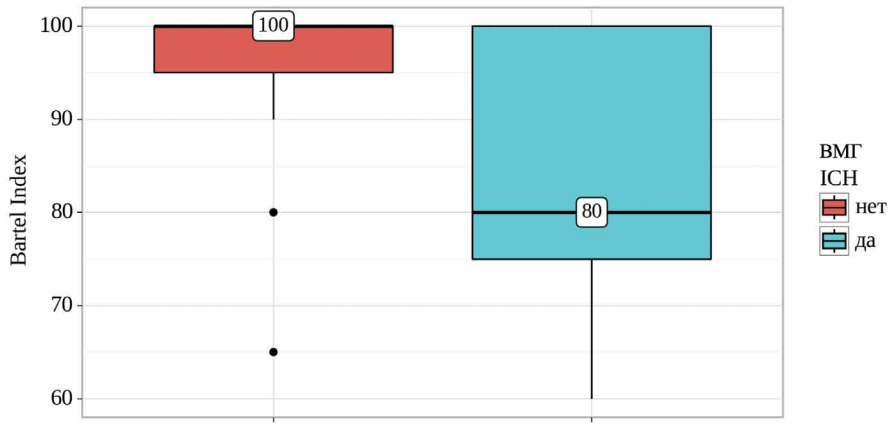


Рис. 3. Структура отдаленных исходов у пациентов с дистальными аневризмами по индексу Бартел в зависимости от наличия ВМГ (n = 40). ВМГ — внутримозговая гематома

Fig. 3. The structure of long-term outcomes in patients with distal aneurysms according to the Bartel index depending on the presence of ICH (n = 40). ICH — intracranial hemorrhage

Таблица 3. Тяжесть состояния, анатомическая форма кровоизлияния и выраженность ангиоспазма у пациентов с разрывом церебральных аневризм (n = 50).
Table 3. Severity of the condition, anatomical form of hemorrhage and severity of angiospasm in patients with rupture of cerebral aneurysms (n = 50).

Признак	Локализация аневризмы		p
	Дистальные аневризмы (n = 26)	Аневризмы типичной локализации (n = 24)	
Тяжесть состояния по Hunt-Hess			
I	14 (53,8 %)	2 (8,3 %)	0,013*
II–III	11 (42,3 %)	18 (75 %)	
IV–V	1 (3,8 %)	4 (16,7 %)	
Распространенность кровоизлияния по Fisher у пациентов с САК			
I	1 (3,8 %)	3 (12,5 %)	0,036*
II	7 (26,9 %)	1 (4,2 %)	
III	2 (7,7 %)	7 (29,2 %)	
IV	16 (61,5 %)	13 (54,2 %)	
Наличие ВМГ	11 (42,3 %)	6 (25 %)	0,24
Наличие ангиоспазма	5 (19,2 %)	23 (95,8 %)	<0,001*
Выраженность ангиоспазма у пациентов с САК			
Умеренный (120–199 см/с)	3 (60 %)	4 (17,4 %)	0,09
Выраженный (200–299 см/с)	2 (40 %)	11 (47,8 %)	
Критический (> 300 см/с)	-	8 (34,8 %)	

*Примечание. * — p менее 0,05 принято за статистически значимое. САК — субарахноидальное кровоизлияние, ВМГ — внутримозговая гематома.*

Таблица 4. Оценка госпитальных и отдаленных результатов лечения (n = 80).
Table 4. Evaluation of hospital and long-term treatment outcomes (n = 80).

Признак	Локализация аневризм				p
	Дистальные		Типичные		
	Без разрыва	С разрывом	Без разрыва	С разрывом	
Госпитальные исходы по ШИГ					
1–3	2 (14,3 %)	6 (23,1 %)	1 (6,2 %)	3 (12,5 %)	0,38
4–5	12 (85,7 %)	20 (76,9 %)	15 (93,8 %)	21 (87,5 %)	
Отдаленные результаты лечения					
Модифицированная шкала Рэнкина					
0	6 (42,9 %)	6 (23,1 %)	6 (37,5 %)	5 (20,8 %)	0,89
1–3	8 (57,1 %)	18 (69,2 %)	8 (50 %)	18 (75 %)	
4–5	0 (0,0 %)	2 (7,7 %)	2 (12,5 %)	1 (4,2 %)	
Когнитивные функции по шкале MMSE					
Норма (28–30)	3 (21,4 %)	6 (23,1 %)	4 (25 %)	6 (25 %)	0,51
Преддементные нарушения (24–27)	7 (50 %)	9 (34,6 %)	5 (31,2 %)	9 (37,5 %)	
Легкая деменция (20–23)	2 (14,3 %)	5 (19,2 %)	6 (37,5 %)	6 (25 %)	
Умеренная деменция (11–19)	2 (14,3 %)	5 (19,2 %)	1 (6,2 %)	3 (12,5 %)	
Тяжелая деменция (0–10)	0 (0,0 %)	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Barthel ind. (Me)	100	100	100	95	0,38
Медиана по HADS тревога	6	6	8	6	0,43
Медиана по HADS депрессия	6	6	7	7	0,31
Получение группы инвалидности	6 (42,9 %)	12 (46,2 %)	6 (37,5 %)	13 (54,2 %)	0,82
Негативное изменение профессии	7 (50 %)	14 (53,8 %)	2 (12,5 %)	14 (58,3 %)	0,26
Негативное изменение семейного положения	0	4 (15,4 %)	1 (6,2 %)	4 (16,7 %)	1,00

Обсуждение

Исследований, посвященных изучению отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с дистальными аневризмами головного мозга, проведено ограниченное количество [2, 4, 5, 12]. В публикациях нет данных о распространенности функциональных и когнитивных исходов, а также качестве жизни пациентов, перенесших вмешательство по поводу дистальных аневризм.

По данным литературы благоприятный исход хирургического лечения пациентов с дистальными аневризмами головного мозга наблюдали в 69–88 % [2, 5]. В нашей работе при анализе лечения 40 пациентов с дистальными аневризмами головного мозга хорошие результаты (ШИГ ≥ 4) выявили у 32 (80 %). E. Nussbaum (2009) предоставил госпитальные результаты лечения 60 пациентов с дистальными аневризмами из которых у 49 (82 %) диагностировали хорошие госпитальные исходы [4], что соотносится с результатами нашей работы.

В нашем исследовании разрыв аневризмы явился предиктором неудовлетворительного исхода у 24 % пациентов в обеих группах, что, вероятнее всего, явилось следствием перенесенного кровоизлияния и развития ангиоспазма с последующей ишемией вещества головного мозга.

В основной группе у 11 пациентов (42,3 %) диагностировали внутримозговую гематому. По данным литературы такая распространенность ВМГ является характерной особенностью кровоизлияния при разрыве дистальных аневризм [9, 10]. Результаты нашей работы подтверждают негативное влияние разрыва аневризмы на функциональное восстановление пациентов, наличие неврологического дефицита и снижение качества жизни.

Массивное САК (Fisher III) у пациентов с типичной локализацией аневризм было ассоциировано с высокой частотой выраженного (47,8 %) и критического (44,8 %) ангиоспазма, что привело к ухудшению результатов лечения у данной категории пациентов. В основной группе пациентов ангиоспазм диагностировали значительно реже (19,2 %) что, вероятнее всего, связано с удаленностью дистальных аневризм от базальных цистерн.

При исследовании когнитивных функций в отдаленном периоде хирургического лечения не выявили достоверных различий в распространенности когнитивных нарушений у пациентов из основной и контрольной групп. Однако, по результатам нашего исследования в 77 % наблюдений выявлены когнитивные нарушения разной степени выраженности. Средний балл по шкале MMSE составил 25.

Анализ группы сравнения здоровых добровольцев выявил средний балл по шкале MMSE 29 в возрасте от 18 до 44 лет и 28 баллов в возрасте от 45 до 59 лет. Авторы исследования HABLE при тестировании 387 человек средний возраст которых составил 59 лет, установили средний общепопуляционный балл по шкале MMSE в 26,7 [13].

Когнитивные нарушения, выявленные в основной и контрольной группе пациентов, вероятно, являются причиной перенесенного кровоизлияния из аневризмы и проведенным оперативным вмешательством.

Значительное влияние на качество жизни пациентов имело наличие инвалидизации, практически половина пациентов получили группу инвалидности после хирургического вмешательства. Более половины пациентов из обеих групп не смогли работать в прежнем режиме и были вынуждены уволиться или устроиться на работу с облегченным графиком труда.

Lehecka et al (2007) установили, что через 3 года после оперативного лечения аневризм головного мозга пациенты возвращаются к уровню жизни, сопоставимому с общепопуляционным [5].

Заключение.

За последние годы в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского накоплено достаточно наблюдений для проведения анализа госпитальных и отдаленных исходов лечения у пациентов с дистальными аневризмами головного мозга.

По результатам нашего исследования у пациентов с дистальными аневризмами реже развивался ангиоспазм, но чаще диагностировалась ВМГ по сравнению с типичной локализацией аневризм.

Носительство дистальной аневризмы ассоциировано с благоприятным госпитальным и отдаленным исходом. Однако в отдаленном периоде различий между двумя группами выявлено не было. Необходимо проведение дальнейшего исследования на большем количестве пациентов для детального изучения особенностей течения ДА в госпитальном и отдаленном периоде.

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

Шетова Ирма Мухамедовна / Shetova Irma Mukhamedovna
https://orcid.org/0000-0001-8975-7875

Григорьевский Евгений Дмитриевич / Grigorevskiy Evgeny Dmitryevich
https://orcid.org/0000-0002-1473-9901

Сенько Илья Владимирович / Senko Ilya Vladimirovich
https://orcid.org/0000-0002-5743-8279

Лукьянчиков Виктор Александрович / Lukyanchikov Viktor Aleksandrovich
https://orcid.org/0000-0003-4518-9874

Шатохин Тарас Андреевич / Shatokhin Taras Andreevich
https://orcid.org/0000-0002-2864-9675

Вайман Екатерина Сергеевна /
Vaiman Ekaterina Sergeevna
https://orcid.org/0000-0003-1895-9714

Попугаев Константин Александрович /
Popugaev Konstantin Aleksandrovich
https://orcid.org/0000–0003–1945–323X

Крылов Владимир Викторович /
Krylov Vladimir Viktorovich
https://orcid.org/0000-0001-7206-8926

Литература/References

1. Крылов В. В. Нейрохирургия и нейрореанимация, ИД «АБВ-пресс», 2018, 347 с. [Krylov V. V. Neurokhirurgia i neuroreanimacia, ID «ABV-press», 2018, 347p. (In Russ.).]
2. Rodríguez-Hernández A, Zador Z, Rodríguez-Mena R, Lawton MT. Distal aneurysms of intracranial arteries: application of numerical nomenclature, predilection for cerebellar arteries, and results of surgical management. World Neurosurg. 2013 Jul-Aug;80(1–2):103–12. https://doi.org/ 10.1016/j.wneu.2012.09.010
3. Ziu E, Khan Suheb MZ, Mesfin FB. Subarachnoid Hemorrhage. 2022 Nov 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/
4. Nussbaum ES, Madison MT, Goddard JK, Lassig JP, Nussbaum LA. Peripheral intracranial aneurysms: management challenges in 60 consecutive cases. J Neurosurg. 2009 Jan;110(1):7–13. https://doi.org/10.3171/2008.6.JNS0814
5. Lehecka M, Niemelä M, Seppänen J, Lehto H, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Sankila R, Jääskeläinen J, Hernesniemi J. No long-term excess mortality in 280 patients with ruptured distal anterior cerebral artery aneurysms. Neurosurgery. 2007 Feb;60(2):235–40. https://doi.org/ 10.1227/01.NEU.0000249261.95826.8F
6. Wu C, Sun Z, Wang F, Xu B, Zhou D. [Surgical managements of peripheral intracranial aneurysms]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014 Mar 11;94(9):698–700.
7. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Dec;78(12):1365–72. https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655
8. Ziu E, Khan Suheb MZ, Mesfin FB. Subarachnoid Hemorrhage. 2022 Nov 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
9. Calvacante T, Derrey S, Curey S, Langlois O, Fréger P, Gérardin E, Castel H, Proust F. Distal middle cerebral artery aneurysm: A proposition of microsurgical management. Neurochirurgie. 2013 Jun;59(3):121–7. https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2013.04.007
10. Dashti R, Hernesniemi J, Niemelä M, Rinne J, Lehecka M, Shen H, Lehto H, Albayrak BS, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of distal middle cerebral artery aneurysms. Surg Neurol. 2007 Jun;67(6):553–63. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.03.023
11. Лукьянчиков В.А., Сенько И. В., Рыжкова Е. С. и др. Микрохирургическое лечение дистальных аневризм средней мозговой артерии. Нейрохирургия 2021;23(2):44–56. [Lukyanchikov V. A., Senko I. V., Rijkova E. S. et al. Microsurgical treatment of distal aneurysms of the middle cerebral artery. Neyrokhirurgiya Russian Journal of Neurosurgery 2020;23(2):44–56. (In Russ.).] https://doi.org/10.17650/1683-3295-2021-23-2-44-56.
12. Сенько И.В., Крылов В. В., Дашьян В. Г., Григорьев И. В. Хирургическое лечение дистальных аневризм головного мозга. Нейрохирургия. [Senko I. V., Krylov V. V., Dashyan V. G., Grigoriev I. V. Surgical treatment of distal cerebral aneurysms. Russian journal of neurosurgery. 2022;24(3):12–22. (In Russ.).] https://doi.org/10.17650/1683-3295-2022-24-3-12-22
13. Hall JR, Johnson LA, Zhang F, Petersen M, Toga AW, Shi Y, Mason D, Rissman RA, Yaffe K, O'Bryant SE; HABLE Study. Using Fractional Anisotropy Imaging to Detect Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease among Mexican Americans and Non-Hispanic Whites: A HABLE Study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2021;50(3):266–273. https://doi.org/10.1159/000518102

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_132

ДИФФУЗНАЯ ЛЕПТОМЕНИНГИАЛЬНАЯ ГЛИОНЕЙРОНАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д. В. Давыдов[1], А. Н. Бобин[1], Ш. Х. Гизатуллин [1], Л. В. Шишкина[2], И. В. Клеина[1], Г. П. Снигерева[2], С. Ю. Калинин[1], Ю. А. Котова[1], В. А. Кривопусков[1], З. Ш. Алиев[1]

[1] ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко» Минобороны России
105229, г. Москва, Госпитальная площадь, д. 3.
[2] НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16.

РЕЗЮМЕ: Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль является редким заболеванием центральной нервной системы, впервые классифицированным в 2016 году. В связи с недостаточным количеством исследований, существуют различные взгляды на клинические, патологические и рентгенологические характеристики данного заболевания. В статье представлен клинический случай с агрессивным клиническим течением. По ключевым словам, проведён поиск публикаций в базах данных e-Library, PubMed, GoogleScholar, Scopus, CrossRef, ResearchGate. Найденные публикации проанализированы на предмет сведений о лечении, возрасте, локализации опухоли, результатов иммуногистохимического и молекулярногенетического исследования, периода наблюдения.

В данном примере гистологическая картина и иммунофенотип опухоли не отличались от ранее описанных в литературе.

Учитывая, что эта опухоль является преимущественно агрессивно-текущей, быстрая и точная диагностика имеет решающее значение для своевременного начала лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: «диффузная лептоменингиальная глионейрональная опухоль», «диагностика», «прогноз».

Для цитирования: *Давыдов Д. В., Бобин А. Н., Гизатуллин Ш. Х., Шишкина Л. В., Клеина И. В., Снигерева Г. П., Калинин С. Ю., Котова Ю. А., Кривопусков В. А., Алиев З. Ш. Диффузная лептоменингиальная глионейрональная опухоль: Обзор литературы и клинический случай. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):132–138. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_132*

DIFFUSE LEPTOMENINGEAL GLIONEURONAL TUMOR: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

D. V. Davydov[1], A. N. Bobin[1], Sh. Kh. Gizatullin[1], L. B. Shishkina[2], I. V. Kleina[1], G. P. Snigereva[2], S. Yu. Kalinin[1], Yu. A. Kotova[1], V. A. Krivopuskov[1], Z. Sh. Aliev[1].

[1] Main military clinical hospital named after N. N. Burdenko, Gospitalnaja 3 sq., Moscow, 105094, Russia.
[2] Federal State Autonomous Institution "N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery",
4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

ABSTRACT: Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor is a rare disease of the central nervous system, first classified in 2016. Due to the insufficient number of studies, there are different views on the clinical, pathological and radiological characteristics of this disease. This article presents a clinical case. By keywords, publications were searched in the databases eLibrary, PubMed, Google Scholar, Scopus, CrossRef, ResearchGate. The found publications were analyzed for information about the treatment, age, localization of the tumor, the results of immunohistochemical and molecular genetic studies, and the follow-up period. In this example, the histological picture and immunophenotype of the tumor did not differ from those previously described in the literature. Given that this tumor is predominantly aggressive, a quick and accurate diagnosis is crucial for the timely initiation of treatment.

KEY WORDS: «Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor», «diagnosis», «prognosis»

For citation: *Davydov D. V., Bobin A. N., Gizatullin Sh. Kh., Shishkina L. V., Kleina I. V., Snigereva G. P., Kalinin S. Yu., Kotova Yu. A., Krivopuskov V. A., Aliyev Z. S. Diffuse leptomeningial glioneuronal tumor: Literature review and clinical case. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):132–138. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_132*

Введение. Диффузная лептоменингиальная глионейрональная опухоль (ДЛГО) впервые выделена как новая группа нейрональных и смешанных нейрональ-но-глиальных опухолей в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 году [1]. В классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г. определяется как редкое глионейрональное новообразование, характеризующееся лептоменингеальным ростом, олигодендроглиоподобной цитологией [2].

Данная опухоль чаще встречается у детей и подростков [2]. Ранее в публикациях встречалась под различными названиями: диссеминированная олигодендроглиальная лептоменингеальная опухоль [3], менингеальный глиоматоз [4] или диффузный лептоменингеальный олигодендроглиоматоз [5, 6, 7].

Опухолевые клетки часто иммунопозитивны к OLIG2 и S 100, тогда как экспрессия GFAP и синаптофизина более вариабельна [8, 9]. Большинство опухолей гистологически представляют собой образования низкой степени злокачественности, но некоторые демонстрируют признаки выраженной анаплазии, а также гломерулоидную микрососудистую пролиферацию [8]. Из-за сложности диагностики и ограниченного числа клинических наблюдений ВОЗ еще не присвоена определенная степень злокачественности [2].

Этиология ДЛГО неизвестна. Большинство опухолей развивается спонтанно [10]. Состоят из олигодендроцитоподобных клеток, на молекулярном уровне характеризуются делецией плеча хромосомы 1p и изменением гена пути митоген-активируемой протеинкиназы (далее МАРК), слияние KIAA1549-BRAF (химерный транскрипт), также может наблюдаться 1p/19q коделеция при отсутствии мутации IDH. [11]. ДЛГО характеризуются преимущественно лептоменингеальным распространением. В головном мозге чаще всего наблюдается в задней черепной ямке, вокруг ствола и вдоль черепа. Могут иметь интрапаренхиматозные ограниченные кистозные или солидные опухолевые узелки, чаще встречается при поражения спинного мозга [2, 3].

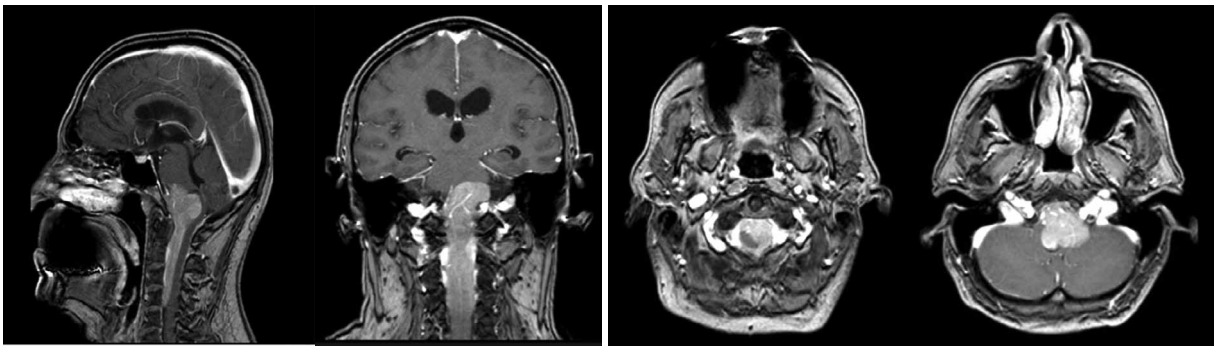
Гистологически ДЛГО представляют собой новообразования с низкой или умеренной клеточностью, состоящие из относительно мономорфных олигодендроглиоподобных опухолевых клеток [8]. Как и при олигодендроглиоме, на фиксированных формалином и залитых парафином срезах ткани, обычно наблюдаются искусственные перинуклеарные ореолы и отек цитоплазмы [12]. Опухолевые клетки растут диффузно или небольшими гнездами в мягкой и паутинной мозговых оболочках, обычно с десмопластическими и миксоидными изменениями стромы. В десмопластических областях может наблюдаться рост опухолевых клеток в виде переплетающихся пучков [7]. Митотическая активность обычно невысокая, а другие гистологические признаки анаплазии в большинстве случаев отсутствуют [13]. Анапластические особенности включают повышенную митотическую активность (определяемую как > 4 митозов на 10 стандартных полей). Области некроза обычно отсутствуют при биопсии, но в отдельных случаях обнаруживаются при аутопсии [3]. Небольшая группа опухолей содержит ганглиозные клетки. Редко наблюдаются эозинофильные зернистые тельца. Внутрипаренхимный компонент напоминает диффузную инфильтративную глиому, в основном, олигодендроглиому, хотя иногда преобладают астроцитарные признаки [7]. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые олигодендроглиоподобные клетки обычно экспрессируют белок OLIG2, MAP2 и S 100 [10].

Клинически ДЛГО часто проявляется симптомами повышенного внутричерепного давления, вследствие обструктивной гидроцефалии, включая головную боль, тошноту и рвоту. Также могут быть симптомы раздражения менингеальных оболочек и черепных нервов. У некоторых пациентов наблюдаются атаксия, судороги, признаки сдавления спинного мозга [3]. Дифференциальный диагноз проводят с диффузными астроцитарными и олигодендроглиальными глиомами. [13–16].

Клинический случай.

Пациент «М», мужчина 58 лет, в течение двух месяцев отмечал общую слабость, головную боль, боль в верхнем отделе позвоночника, головокружение, шаткость походки. По рекомендации невролога выполнил МРТ головного мозга, на которой выявлены признаки неоднородного объемного образования в базальных отделах продолговатого мозга размерами 30x85x33 мм. Спустя две недели госпитализирован в нейрохирургический стационар. При поступлении неврологически отмечался тетрапарез до 4 баллов. При повторной МРТ головного мозга с контрастным усилением, в проекции задней черепной ямки в области ската, с распространением в большое затылочное отверстие и передние отделы позвоночного канала до уровня четвертого шейного позвонка, определялось патологическое объемное образование с четкими неровными контурами, интенсивно накапливающее контрастное вещество, по сравнению со снимками двухнедельной давности объемное образование увеличилось до 31x93x45 мм. Образование вызывало выраженную компрессию стволовых структур, мозжечка и спинного мозга.

На следующие сутки отмечено нарастание стволовой и мозжечковой симптоматики, затруднение глотания. Далее у пациента появились признаки дыхательной недостаточности и угнетение сознания до умеренной комы. В связи с тяжестью состояния проведение оперативного вмешательства являлось невозможным. В отделении реанимации продолжена интенсивная терапия. Спустя 10 дней после госпитализации у пациента отмечено угнетение сознания до атонической комы, при ЭЭГ не выявлено биоэлектрической активности и реактивных изменений головного мозга. На следующие сутки констатирована биологическая смерть больного, основной причиной явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне отека, дислокации головного мозга с вклинением его ствола в большое затылочное отверстие.



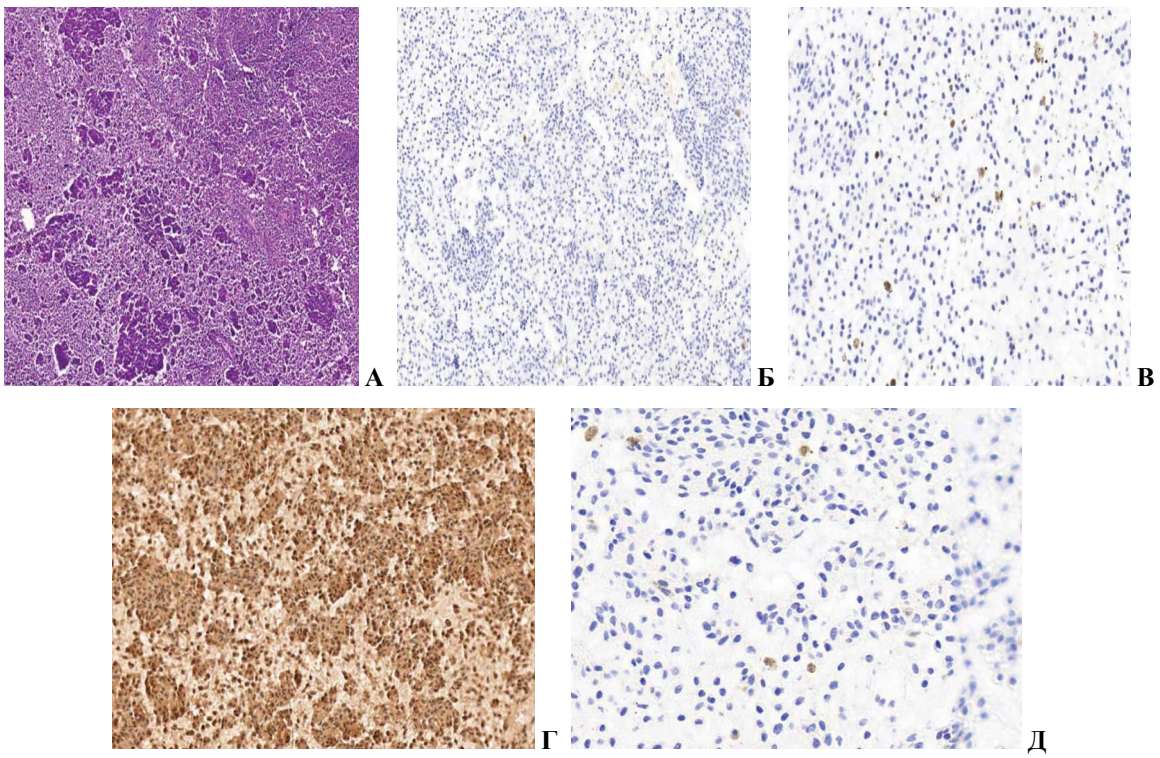
А Б В Г

Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента «М» с контрастным усилением:
А — сагиттальная проекция, Б — коронарная проекция, В, Г — аксиальная проекция

Результаты исследования. При патологоанатомическом исследовании на базальной поверхности левой височной доли головного мозга обоих полушариях мозжечка, вокруг ствола головного мозга и спинного мозга до уровня С4 позвонка определялось опухолевидное образование. Наибольшее количество наблюдалось на уровне ствола головного мозга. Массы были плотно связаны с мозговой оболочкой. Определялось очаговое поверхностное врастание данных масс в ствол мозга и продолговатый мозг по левой боковой поверхности.

При гистологическом исследовании очагово некротизированная опухоль высокой клеточной плотности представлена небольшими вытянутыми клетками, формирующими мелкие пучки, а также гломерулоидные пролиферации с гиперхромными мелкими вытянутыми и округлыми ядрами с дисперсным хроматином, цитоплазма эозинофильная и амфифильная. При иммуногистохимическом исследовании отмечалась выраженная экспрессия в опухолевых клетках к антителам S 100, очаговая цитоплазматическая экспрессия к синаптофизину, GFAP — отрицательная, индекс пролиферативной активности Ki-67–1 %. При FISH — исследовании выявлен клон с делецией хромосомы 19q13, моносомией хромосомы 1 в 31 % ядер и в 9 % с делецией короткого плеча хромосомы 1p36, с делецией хромосомы 10 в 31 % ядер и в 9 % ядер с моносомией, делецией локуса EGFR 1(7p11), амплификацией локуса гена CDK4 (12q13). Обнаруженные хромосомные аберрации наиболее характерны для глиальных опухолей. При молекулярно-генетическом исследовании, слияния KIAA1549-BRAF не выявлено.

Морфологически диагностирована диффузная лептоменингиальная глионейрональная опухоль.



А Б В Г Д

А. Окраска гематоксилин и эозин (увеличение 10х). Б. GFAP (увеличение 10х). В. Synaptophisin (увеличение 20х).
Г. S 100 (увеличение 10х). Д. Ki67 (увеличение 20х)

Краткие описания статей, найденных и проанализированных по критериям поиска, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Краткая характеристика публикаций клинических случаев

№		Возраст/пол	Локализация	Имунногистохимическое /молекулярно-генетическое/FISH исследование	Метод лечения	Период наблюдения, исход
	Данное наблюдение	58/м	ЗЧЯ, ствол мозга, спинной мозг	синаптофизин, S 100:+делеция 19q13, 1p36	Симптоматическая терапия	2 мес.
1	Nambirajan et al. [17]	13/ж	мозжечок, продолговатый мозг, спинной мозг: T1–4, L5-S 1	GFAP, синаптофизин, Neu-N, MAP2: +; 1p/19q коделеция	Лучевая терапия	4 мес. Летал.
2	Karlowee et al. [18]	17/ж	Спинной мозг: T2	GFAP, Olig2, синаптофизин, S 100, ATRX, MGMT: +; Ki-67: 40 %; 1p делеция	ВПШ, химиотерапия, лучевая терапия	11 мес., продолженный рост
3	Fiaschi et al. [19]	36/ж	Продолговатый мозг	S 100, Olig2, GFAP, синаптофизин: +; Ki-67: 20–25 %	биопсия	6 мес. Летал.
4	Peerboccus et al. [20]	4/ж	Базальные ганглии, спинной мозг: T8–9	Olig2, GFAP: +; Ki67: 1–3 %; 1p19q коделеция	ВПШ, химиотерапия	14 мес., ремиссия
5	Dodgshun et al. [21]	5.3/ж	Спинной мозг	BRAF dup: +, BRAF V600E:–	Химиотерапия	17 мес., ремиссия
6	Dodgshun et al. [21]	1.6/м	Спинной мозг	BRAF dup: +, BRAF V600E: –	Химиотерапия	46 мес., ремиссия
7	Dodgshun et al. [21]	3.5/м	Таламус	BRAF dup: N/A, BRAF V600E: –	Химиотерапия	29 мес., ремиссия
8	Dodgshun et al. [21]	7/м	Височная доля	BRAF dup: N/A, BRAF V600E: +	Химиотерапия	19 мес., ремиссия
9	Schwety et al. [22]	9/м	Охватывающая цистерна, спинной мозг	GFAP, синаптофизин, NFP, Olig2: +; Ki-67: 53 %; 1p делеция	Лучевая терапия, Химиотерапия	12 мес., ремиссия
10	Gardiman et al. [8]	3/ж	Мозжечок, ствол мозга, спинной мозг: C 7-L5	синаптофизин, GFAP, S 100: +; MIB-1: 0 %	ВПШ, хирургическое удаление	72 мес., летал.
11	Gardiman et al. [8]	3/ж	Мозжечок, лобная доля, височная доля, ствол мозга, спинной мозг: C3	синаптофизин, GFAP, S 100: +; MIB 1:<1 %	Химиотерапия, лучевая терапия	72 мес., ремиссия
12	Gardiman et al. [8]	4/ж	Мозжечок, ствол мозга, конус спинного мозга	синаптофизин, GFAP, S 100: +; MIB-1:<1 %	Химиотерапия	24 мес., ремиссия
13	Ruppert et al. [23]	54/ж	Спинной мозг: T8–T10, Сильвьева борозда	GFAP: +	Лучевая терапия	12 мес., продолженный рост
14	Cai et al. [24]	19/ж	Правый мосто-мозжечковый угол, четвертый желудочек	GFAP, Olig2, Nes,: +; синаптофизин: +; Ki-67:1 %; 1p делеция; KIAA1549-BRAF: +	Хирургическое удаление, лучевая терапия, химиотерапия	20 мес., ремиссия
15	Xu H. et al [25]	25/м	Правая височная доля	Olig-2, синаптофизин, S 100, ATRX: +; Neu-N, GFAP, Nes: +; VIM, CD 34, CD 31, SMA: +; Ki-67: 4 %; 1p36 деления, MGMT, BRAF mutation: +	Химиотерапия, лучевая терапия	12 мес., ремиссия
16	Aguilera et al. [26]	4–муж 3–жен/ 3,43		синаптофизин, S 100, GFAP: +	химиотерапия	7,03 лет/ ремиссия

Обсуждение.

ДЛГО является относительно новым новообразованием в составе нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолей [1, 2]. Первичная диагностика является сложной в связи с отсутствием специфической рентгенологической картины. Окончательный диагноз основывается на результатах иммуногистохимического и молекулярногенетического исследований.

В серии наблюдений средняя продолжительность жизни оценивалась в 3 года [3, 10, 21]. Митотическая активность любой степени (P = 0,045), индекс пролиферации Ki-67> 4 % (P = 0,01) и пролиферация гломерулоидных микрососудов (P = 0,009) при биопсии, ассоциировались с худшим прогнозом [8].

Наиболее частым генетическим изменением диффузных лептоменингеальных глионейрональных опухолей, о которых известно на сегодняшний день, является слияние KIAA1549-BRAF [16]. Делеции хромосомного плеча 1p также часто наблюдаются при анализе FISH. Коделеции 1p и 19q отмечались с меньшей частотой [13, 14]. В одном случае с помощью FISH была продемонстрирована коделеция 1p/19q транслокация t (1p;19q) (q10; p10) [14]. Иммуногистохимия для R 132H-мутанта IDH1 была отрицательной в 14 случаях [8, 10]. Также встречаются другие менее распространенные изменения MAPK, которые включают в себя изменения BRAF (в т.ч. BRAF p.V600E), слияние генов NTRK1, NTRK2 или NTRK3, мутацию FGFR 1 и реоранжеровку RAF1. [15]

Важно отметить, что ДЛГО — зачастую агрессивная быстропрогрессирующая опухоль с неблагоприятным клиническим поведением, однако, имеются данные о случаях с медленным ростом в течение многих лет [8]. Чаще опухоль встречается у детей и подростков, наш клинический случай показывает, что данное заболевание может встречаться и у пациентов среднего возраста. Дифференциальный диагноз ДЛГО является сложным и порой многоступенчатым процессом, в котором необходимо учитывать клинические данные, макроскопическую картину, особенности, выявленные при микроскопическом исследовании, иммуногистохимический профиль опухоли, а также результаты молекулярно-генетического исследования. Он также должен включать все интрапаренхиматозные олигодендроглиальные и астроцитарные глиомы с лептоменингеальным типом распространения [15]. При сомнительной гистологической картине может помочь иммуногистохимическое исследование с GFAP. Обнаружение синаптофизин-положительных клеток и молекулярный профиль слияния KIAA1549-BRAF в сочетании с изолированной делецией 1p или коделецией 1p / 19q указывают на ДЛГО [13, 14]. При этом не стоит забывать, что молекулярно-генетический профиль данной опухоли не до конца изучен и могут наблюдаться другие изменения сигнального пути MAPK. В ДЛГО реже встречается мутация BRAF V600E, обнаруженная в большинстве плеоморфных ксантоастроцитом и в подгруппе ганглиоглиом.[15].

В плане лечения, наличие обструктивной гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии является абсолютным показанием для выполнения ликворошунтирующей операции, но даже в этом случае симптоматика может прогрессировать по мере роста опухоли [27]. Максимальная резекция опухоли является главной целью в лечении новообразований головного мозга, что может значительно продлить период ремиссии [28]. Однако полное удаление ДЛГО затруднено из-за диссеминации процесса и роста вдоль субарахноидального пространства. В данном исследовании было недостаточное количество случаев оперативного лечения для объективной оценки влияния хирургической резекции на прогноз. Тем не менее, получение образца ткани и установление окончательного диагноза является первоочередной задачей для своевременного начала терапии даже в случае неоперабельной опухоли [29, 30]. Результаты, представленные в таблице 1 о пациентах, проходивших курсы химиотерапиии показывают, что данное лечение может улучшить прогноз больных с ДЛГО. Наиболее распространенным режимом химиотерапии является карбоплатин/винкристин или темозоломид [26].

У пациентов получавших исключительно лучевую терапию, результаты были хуже в сравнении с прооперированными и прошедшими курсы химиотерапии, но количество случаев было недостаточным и статистически не значимым. Как правило, лучевая терапия рекомендована в качестве послеоперационной адъювантной терапии [26].

Заключение.

В данном примере гистологическая картина и иммунофенотип опухоли не отличались от ранее описанных в литературе. Отсутствие слияния KIAA1549-BRAF, и обнаруженные генетические поломки при FISH–исследовании, по всей видимости, объясняются возрастом пациента. Также эти опухоли являются более геномно-сложными, чем опухоли сигнального пути MAPK с одним событием, что требует более глубокого изучения молекулярно-генетического профиля и проведения дальнейших исследований для расширения представлений о данной опухоли.

Ввиду того, что ДЛГО является клинически преимущественно агрессивно-текущей опухолью, быстрая и точная диагностика имеет решающее значение для своевременного начала 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

Давыдов Денис Владимирович /
Davydov Denis Vladimirovich
ORCID 0000-0001-5449-9394.

Александр Николаевич Бобин /
Alexander Nikolaevich Bobin
ORCID 0000-0002-7274-3431

Гизатуллин Шамиль Хамбалович /
Gizatullin Shamil Khambalovich
ORCID 0000-0002-2953-9902.

Шишкина Людмила Валентиновна /
Shishkina Lyudmila Valentinovna
ORCID 0000-0002-2077-9922

Клеина Ирина Викторовна/
Kleina Irina Viktorovna
ORCID 0000-0003-2966-9922

Снигерева Галина Павловна/
Snegireva Galina Pavlovna
ORCID 0000-0002-3077-2612

Калинин Станислав Юрьевич/
Kalinin Stanislav Yurievich
ORCID 0000-0002-7274-3431

Котова Юлия Александровна/
Kotova Yulia Alexandrovna
ORCID 0000-0002-7274-3431

Кривопусков Валерий Александрович /
Krivopuskov Valery Alexandrovich
ORCID 0000-0002-7274-2421

Алиев Заирбек Ширавович /
Aliev Zairbek Shiravovich
ORCID 0000-0002-3531-9703

Литература/References

1. Louis, D.N. et al. (2016) “The 2016 world Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary,” Acta Neuropathologica, 131(6), pp. 803–820. Available at: https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1.
2. Louis, D.N. et al. (2021) “The 2021 who classification of tumors of the central nervous system: A summary,” Neuro-Oncology, 23(8), pp. 1231–1251. Available at: https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106.
3. Rodriguez, F.J. et al. (2012) “Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: A distinctive clinicopathologic entity,” Acta Neuropathologica, 124(5), pp. 627–641. Available at: https://doi.org/10.1007/s00401–012–1037-x.
4. POLMETEER, F.R.A.N.K.E. (1947) “Meningeal gliomatosis,” Archives of Neurology & Psychiatry, 57(5), p. 593. Available at: https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1947.02300280087005.
5. Reynolds, R.M. et al. (2011) “Sudden death from diffuse leptomeningeal oligodendrogliomatosis,” Journal of Neurosurgery: Spine, 15(6), pp. 625–629. Available at: https://doi.org/10.3171/2011.7.spine10728.
6. Ko, M.W. et al. (2009) “Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis mimicking a chronic inflammatory meningitis,” Journal of the Neurological Sciences, 278(1–2), pp. 127–131. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.026.
7. Armao D. M. et al. (2000) “Diffuse leptomeningeal oligodendrogliomatosis: radiologic/pathologic correlation,” American Journal of Neuroradiology, 21(6), pp. 1122–1126.
8. Gardiman, M.P. et al. (2010) “Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors: A new entity?,” Brain Pathology, 20(2), pp. 361–366. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1750–3639.2009.00285.x.
9. Cho, H.J. et al. (2014) “Primary diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors,” Brain Tumor Pathology, 32(1), pp. 49–55. Available at: https://doi.org/10.1007/s10014–014–0187-z.
10. Preuss, M. et al. (2015) “Disseminated oligodendroglial cell-like leptomeningeal tumors: Preliminary diagnostic and therapeutic results for a novel tumor entity,” Journal of Neuro-Oncology, 124(1), pp. 65–74. Available at: https://doi.org/10.1007/s11060–015–1735-z.
11. Rhiew, R.B. et al. (2010) “Leptomeningeal dissemination of a pediatric neoplasm with 1P19Q deletion showing mixed immunohistochemical features of an oligodendroglioma and neurocytoma,” Acta Neurochirurgica, 152(8), pp. 1425–1429. Available at: https://doi.org/10.1007/s00701–010–0674-x.
12. Rossi, S. et al. (2009) “Primary leptomeningeal oligodendroglioma with documented progression to anaplasia and T(1;19)(Q10; P10) in a child,” Acta Neuropathologica, 118(4), pp. 575–577. Available at: https://doi.org/10.1007/s00401-009-0565-5.
13. Rodriguez, F.J. et al. (2015) “High rate of concurrent BRAF-KIAA1549 gene fusion and 1p deletion in disseminated oligodendroglioma-like leptomeningeal neoplasms (DOLN),” Acta Neuropathologica, 129(4), pp. 609–610. Available at: https://doi.org/10.1007/s00401-015-1400-9.
14. Schniederjan, M.J. et al. (2013) “Diffuse leptomeningeal neuroepithelial tumor,” American Journal of Surgical Pathology, 37(5), pp. 763–771. Available at: https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31827bf4cc.
15. Schindler, G. et al. (2011) “Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma,” Acta Neuropathologica, 121(3), pp. 397–405. Available at: https://doi.org/10.1007/s00401-011-0802-6.
16. Tian, Y. et al. (2011) “Detection of KIAA1549-BRAF fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded pediatric low-grade gliomas,” The Journal of Molecular Diagnostics, 13(6), pp. 669–677. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.07.002.
17. Nambirajan, A. et al. (2018) “Paediatric diffuse leptomeningeal tumor with glial and neuronal differentiation harbouring chromosome 1p/19q co-deletion and H3.3 K27M mutation: Unusual molecular profile and its therapeutic implications,” Brain Tumor Pathology, 35(3), pp. 186–191. Available at: https://doi.org/10.1007/s10014-018-0325-0.
18. Karlowee, V. et al. (2017) “Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) mimicking Whipple’s Disease: A Case Report and Literature Review,” Child’s Nervous System, 33(8), pp. 1411–1414. Available at: https://doi.org/10.1007/s00381-017-3405-2.
19. Peerboccus, M. et al. (2017) “Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: A distinctive entity revised and correlated with pathology,” Journal of the Belgian Society of Radiology, 101(1). Available at: https://doi.org/10.5334/jbr-btr.1012.
20. Fiaschi, P. et al. (2018) “Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor in the adult: Case report and review of the lit-

erature," World Neurosurgery, 114, pp. 53–57. Available at: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.160.

21. Dodgshun, A.J. et al. (2016) "Disseminated glioneuronal tumors occurring in childhood: Treatment outcomes and BRAF alterations including V600E mutation," Journal of Neuro-Oncology, 128(2), pp. 293–302. Available at: https://doi.org/10.1007/s11060–016–2109-x.
22. Schwetye, K.E. et al. (2017) "Unusual high-grade features in pediatric diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor: Comparison with a typical low-grade example," Human Pathology, 70, pp. 105–112. Available at: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.06.004.
23. Ruppert, B. et al. (2010) "Glioneuronal tumor with Neuropil-like islands of the spinal cord with diffuse leptomeningeal neuraxis dissemination," Journal of Neuro-Oncology, 104(2), pp. 529–533. Available at: https://doi.org/10.1007/s11060-010-0505-1.
24. Cai S. S. et al. (2019) "Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor: report of a case," Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology, 48(3), pp. 253–255. Available at: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529–5807.2019.03.019.
25. Xu, H. et al. (2019) "Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor in a Chinese adult: A novel case report and review of literature," Acta Neurologica Belgica, 120(2), pp. 247–256. Available at: https://doi.org/10.1007/s13760-019-01262-9.
26. Aguilera, D. et al. (2017) "Clinical responses of patients with diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors to chemotherapy," Child's Nervous System, 34(2), pp. 329–334. Available at: https://doi.org/10.1007/s00381–017–3584-x.
27. Lee, J.koo et al. (2018) "A case of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor misdiagnosed as chronic tuberculous meningitis without brain biopsy," Case Reports in Neurological Medicine, 2018, pp. 1–7. Available at: https://doi.org/10.1155/2018/1391943.
28. 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.).]
29. Мартынов Р. С. и др. Хирургические вмешательства при продолженном росте глиом полушарий головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. профессора АЛ Поленова. 2020; 12(2):17–26. eLIBRARY ID: 42977463 EDN: FOYJDG [Martynov R.S. et al. Surgical interventions with continued growth of cerebral hemispheric gliomas. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. Professora A.L. Polenova. 2020; 12(2):17–26. (In Russ.).]
30. Щиголев Ю.С., Маряшев С.А., Гизатуллин Ш.Х., Сериков В.М., Чернов В.Е., Красиков К.Н., Цехановский Г.Б., Журавлев А.П., Курбанов С.И., Богданов-Гайдуков В.В., Сидоренко В.В., Тищенко М.Н. Стереотаксический забор биопсий у больных с объемными новообразованиями глубинных локализаций и в функционально значимых зонах головного мозга с использованием стереотаксического аппарата Leibinger ZD. Нейрохирургия. 2008; (4):45–51. EDN KFTFLJ [Shchigolev Yu.S., Maryashev S.A., Gizatullin Sh. Kh., Serikov V.M., Chernov V.E., Krasikov K.N., Tsekhanovsky G.B., Zhuravlev A.P., Kurbanov S.I., Bogdanov-Gaidukov V.V., Sidorenko V.V., Tishchenko M.N. Stereotactic sampling of biopsies in patients with volumetric neoplasms of deep localization and in functionally significant areas of the brain using stereotactic apparatus Leibinger ZD. Neirokhirurgiya. 2008; (4):45–51. EDN KFTFLJ (In Russ.).]
31. Щиголев Ю.С., Гизатуллин Ш.Х., Маряшев С.А., Сериков В.М., Чернов В.Е., Красиков К.Н., Цехановский Г.Б., Журавлев А.П., Курбанов С.И., Богданов-Гайдуков В.В., Сидоренко В.В., Тищенко М.Н., Шакиров Р.Р. Опыт проведения стереотаксических биопсий у больных с новообразованиями супратенториальной локализации. Военно-медицинский журнал. 2009; 330(1): 48–53. eLIBRARY ID: 22273797 EDN: STKWAZ. [Shchigolev Yu.S., Gizatullin Sh. Kh., Maryashev S.A., Serikov V.M., Chernov V.E., Krasikov K.N., Tsekhanovsky G.B., Zhuravlev A.P., Kurbanov S.I., Bogdanov-Gaidukov V.V., Sidorenko V.V., Tishchenko M.N., Shakirov R.R. Experience of stereotactic biopsies in patients with supratentorial neoplasms. Voenno-meditsinskii zhurnal. 2009; 330(1): 48–53. eLIBRARY ID: 22273797 EDN: STKWAZ. (In Russ.).]

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_139

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У РЕБЕНКА С GM1-ГАНГЛИОЗИДОЗОМ 1 ТИПА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Л. М. Щугарева[1,2], О. В. Потешкина[1,2], В. Д. Петрова[1], А. Ю. Алибеккадиев[1], С. А. Сотников[1], Е. Ю. Крюков[1,2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ул. Авангардная, д. 14; 198205

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им.И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской невропатологии и нейрохирургии, Санкт-Петербург, Россия, ул. Кирочная, д. 41

РЕЗЮМЕ.

Ганглиозидозы — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний обмена веществ в результате врожденной недостаточности фермента бета-галактозидазы, что приводит к накоплению в клетках и тканях GM1-ганглиозида и его метаболитов. Чем меньше активность фермента, тем более тяжелое течение и дебют GM1-ганглиозидоза (GM1-ГЗ). В зависимости от возраста начала, выделяют три клинические формы заболевания. Наиболее часто встречается GM1-ГЗ 1 типа — заболевание манифестирует в первые 6 месяцев жизни, имеет прогредиентное течение и неблагоприятный прогноз. Основные клинические проявления заболевания — лицевые и скелетные аномалии, диффузная мышечная гипотония, гепатоспленомегалия, вишнево-красное пятно макулы (симптом «вишневой косточки» на глазном дне), выраженная задержка психомоторного развития. В статье приводится описание пациента с тяжелым течением GM1-ГЗ 1 типа, с типичными клиническими проявлениями, включающие краниосиностоз и гидроцефалию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: GM1-ганглиозидоз 1 типа, диффузная мышечная гипотония, краниосиностоз, гидроцефалия.

Для цитирования: *Щугарева Л. М., Потешкина О. В., Петрова В. Д., Алибеккадиев А. Ю., Сотников С. А., Крюков Е. Ю. Особенности нейрохирургической тактики у ребенка с GM1-ганглиозидозом 1 типа (клинический случай). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):139–144. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_139*

FEATURES OF NEUROSURGICAL TACTICS IN A CHILD WITH TYPE 1 GM1 GANGLIOSIDOSIS (CLINICAL CASE)

L. M. Shugareva[1,2], O. V. Poteshkina[1,2], V. D. Petrova[1], A. Y. Alibekkadiev[1], S. A. Sotnikov[1], E. Y. Kryukov[1,2]

[1] Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia

[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov", St. Petersburg, Russia

ABSTRACT.

Gangliosidoses are a heterogeneous group of genetically determined metabolic diseases resulting from the insufficiency of the beta-galactosidase enzyme, which leads to the accumulation of GM1-ganglioside and its metabolites in cells. The more the enzyme activity is reduced, the more severe the course and early onset of GM1 gangliosidosis. Depending on the age of the debut, there are three clinical forms of the disease. The most common is GM1-gangliosidosis type 1 — the disease manifests in the first 6 months of life, has a progressive course and an unfavorable prognosis. The main clinical manifestations of the disease are facial and skeletal anomalies, diffuse muscular hypotension, hepatosplenomegaly, cherry-red macular spot (a symptom of a "cherry stone" on the fundus), pronounced delay in psychomotor development. The article describes a patient with severe GM1-gangliosidosis type 1, with typical clinical manifestations, including craniosynostosis and hydrocephalus.

KEYWORDS: GM1-gangliosidosis type 1, diffuse muscular hypotension, craniosynostosis, hydrocephalus.

For citation: *Shugareva L. M., Poteshkina O. V., Petrova V. D., Alibekkadiev A. Y., Sotnikov S. A., Kryukov E. Y. Features of neurosurgical tactics in a child with type 1 GM1 gangliosidosis (clinical case). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):139–144. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_139*

Введение.

Ганглиозидозы — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний обмена веществ из группы лизосомных болезней накопления [1]. Частота данного заболевания составляет 1 на 100000–300000 новорожденных [2]. Заболевание обусловлено мутациями в гене GLB 1, кодирующего бета-галактозидазу-1, что приводит к ее недостаточности и накоплению в клетках и тканях GM1-ганглиозида и его метаболитов, вызывающих нарушение функции и гибель клеток [1, 3, 4]. Чем больше снижена активность фермента, тем более тяжелое течение и раннее начало GM1-ГЗ. Традиционно заболевание классифицируют как тип 1 (инфантильный/острый) (OMIM 230500), тип 2 (ювенильный/подострый) (OMIM 230600) и тип 3 (взрослый/хронический) (OMIM 230650). Недавно второй тип был разделен на позднюю инфантильную и ювенильную формы в зависимости от возраста начала и скорости прогрессирования заболевания [4, 5]. Мутация в гене GLB 1 является причиной развития не только GM1-ГЗ, но и мукополисахаридоза типа IVB (MPS IVB или болезнь Моркио B). Поэтому для этих заболеваний характерны однотипные скелетные аномалии: множественный дизостоз, короткая шея, кифосколиоз, лицевой дисморфизм, гидроцефалия [4].

Ранними симптомами GM1-ГЗ часто являются локальные или генерализованные отеки, мышечная гипотония, вялое сосание, низкие весовые прибавки, гиперплазия десен [3, 6]. При МРТ головного мозга выявляют паттерн макроцефалии за счет увеличения объема полушарий мозга и размеров желудочковой системы. При этом, объем мозолистого тела, хвостатого ядра и скорлупы в динамике уменьшаются. Также происходит редукция объема коры мозжечка. Повышение внутричерепного давления характерно для младенческой формы GM1-ГЗ и сохраняется по мере прогрессирования заболевания. По данным литературы, при поздней младенческой форме GM1-ГЗ может выявляться гипоплазия зубовидного отростка, что приводит к нестабильности в атланто-аксиальном сочленении [6].

К возрасту 2–3 месяцев при GM1-ГЗ происходит огрубление черт лица, выявляется гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные грыжи, на глазном дне — симптом «вишневой косточки», задержка психомоторного развития. На втором полугодии жизни происходит регресс навыков, мышечная гипотония сменяется спастическим тетрапарезом. К концу первого года жизни присоединяются судороги. Незначительные сложные парциальные припадки или абсансы прогрессируют со временем и становятся более частыми и тяжелыми [7]. Полный контроль над эпилептическими приступами достигается не всегда [7]. Дети погибают в первые годы жизни от сердечно-сосудистых осложнений или пневмонии [8]. Заболевание подтверждается с помощью энзимодиагностики — определяют активность бета-D-галактозидазы в лейкоцитах крови или фибробластах кожи (активность снижается). Молекулярно-генетическое обследование подтверждает заболевание и включает поиск мутаций в гене GLB 1 [9, 10].

Клинический случай

Мальчик Г. М.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне тяжелой преэклампсии, артериальной гипертензии, хронической фетоплацентарной недостаточности, гестационного сахарного диабета, кольпита. Роды II, преждевременные, на 29 неделе, путем экстренной операции кесарева сечения, с оценкой по шкале Апгар 5/6/7 баллов. Длина тела при рождении 42 см, масса тела при рождении 1700 г, окружность головы 30 см, окружность груди 27 см. С рождения состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности 3 степени, неврологической симптоматики (мышечная гипотония, арефлексия, адинамия). ИВЛ с рождения. В первые сутки жизни переведен в ОРИТ. На 10 сутки переведен в отделение патологии новорожденных. Выписан на 30 сутки с диагнозом «Ранний неонатальный сепсис».

В возрасте 2 месяцев ребенок направлен на стационарное лечение по поводу анемии — снижение гемоглобина до 60 г/л. В отделении осмотрен генетиком: учитывая вакуолизацию лимфоцитов нельзя исключить болезнь накопления на этапе отсутствия фенотипических проявлений. В возрасте 3–6 месяцев появилась пастозность стоп и век, прогрессирующая водянка оболочек яичек. Данные сухого пятна на активность ферментов при ЛБН (мукополисахаридоз 1 типа, лейкодистрофия Краббе, б. Помпе, б. Фабри, Гоше, б. Нимана-Пика) в пределах референсных значений. С 4 месяцев по данным УЗИ органов брюшной полости диагностирована спленомегалия. С возраста 6 месяцев диагностирован асцит.

С рождения ребенок развивался с выраженной задержкой в психомоторном развитии: в 5,5 мес. не переворачивался, голову держал неуверенно. Медленно сформировалась макрокрания с синостозом сагиттального шва и ладьевидной деформацией черепа.

В связи с задержкой развития и фенотипом ребенка, проведена МРТ головного мозга (7 мес.): МР картина межполушарной асимметричной вентрикулодилятации, костная деформация свода черепа в структуре частичного краниостеноза сагиттального и правого коронального швов. Асимметричная смешанная гидроцефалия, гипоплазия мозолистого тела (рис. 1).

К 9 месяцам выпрямительные реакции у ребенка не сформировались: голову держал кратковременно, не переворачивался, не ползал, опоры на нижние конечности нет. Появилось огрубление черт лица: гипертелоризм, нависающий лоб, запавшая переносица, усиление венозного рисунка кожи головы (рис. 2).

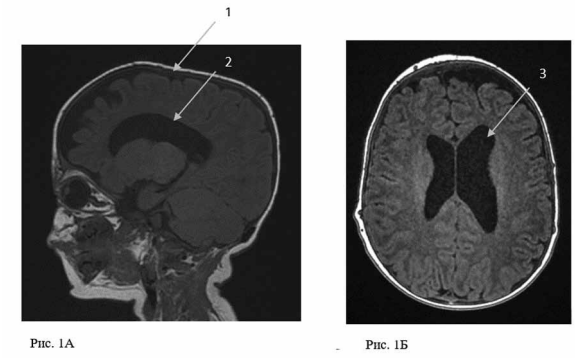


Рис. 1А Рис. 1Б

Рисунок 1 (А, Б). Ганглиозидоз I тип (инфантильный). МР-изображения головного мозга мальчика Г.М. в возрасте 7 месяцев. А. Т1 ВИ — сагиттальный срез Б. Т1 ВИ — фронтальный срез. Деформация свода черепа в структуре частичного краниостеноза сагиттального и правого коронарного швов (1), гипоплазия мозолистого тела (2), межполушарная асимметричная вентрикулодилятация (3) — показано стрелками.

Figure 1 (A, B). Gangliosidosis type I (infantile). MRI images of the brain of a boy G.M. at the age of 7 months. A. T1 VI — sagittal section B. T1 VI — frontal section. Deformation of the cranial vault in the structure of partial craniostenosis of the sagittal and right coronal sutures (1), hypoplasia of the corpus callosum (2), interhemispheric asymmetric ventriculodilatation (3) — shown by arrows.

Рисунок 2. Мальчик Г. М. Ганглиозидоз I тип (инфантильный). Внешний вид.

Figure 2. Boy G. M. Gangliosidosis type I (infantile). Appearance.

В ЭЭГ (9 мес.): умеренные диффузные изменения фонового ритма в виде вспышек высокоамплитудной дельта активности с акцентом в задних отделах индексом до 40 % записи. Эпилептиформная и другие виды патологической активности не зарегистрированы. Иктальных событий не зарегистрировано.

В возрасте 10,5 мес — череп скафоцефалической формы. Сохраняется выражен венозный рисунок кожи головы, ускоренный темп роста головы (+4.0 за 2 мес). В неврологическом статусе: взгляд на предметах фиксирует, но не следит за ними, иногда попёрхивается при кормлении. Глоточный рефлекс живой. Диффузная симметричная мышечная тетраплегия 3–4 балла (грубее в проксимальной мускулатуре нижних конечностей). Антигравитационные движения в конечностях низкой амплитуды, сниженная толерантность к физической нагрузке. СХР D=S, живые. Брюшные рефлексы D=S. С-м Бабинского с 2-х сторон. Осмотрен нейрохирургом, назначено дообследование: люмбальная пункция под седацией — выявлено повышение внутричерепного давления до 300 мм вод. ст. Ребенок обсужден на консилиуме нейрохирургов. Принято решение имплантировать вентрикулоперитонеальный шунт, а от операции по поводу оперативного лечения синостоза костей черепа — воздержаться.

В возрасте 18 мес. у мальчика зафиксирован регресс моторных навыков, снижение функции зрения (перестал следить за предметами, расходящееся косоглазие), отчетливое ослабление слуховых реакций, наросли дисфагические расстройства (попёрхивание жидкой пищей, не жует). Глоточный рефлекс сохранен. Прогрессирует вялая тетраплегия — мышечная сила снижена в конечностях до 2-х баллов. СХР D=S, живые. Брюшные рефлексы вызываются. С-м Бабинского с 2-х сторон. Появились миоклонические приступы с вовлечением мышц лица и рук.

ЭЭГ (18 мес.): умеренные диффузные изменения фонового ритма. Зарегистрирована мультирегиональная эпилептиформная активность в виде медленных комплексов «пик-медленная волна» амплитудой до 500 мкВ в лобно-центральных, реже в теменно-затылочных и височных отделах обоих полушарий индексом 25 %. Иктальных событий не зарегистрировано. Консультация офтальмолога (18 мес.): ДЗН серый, границы четкие, сосуды удовлетворительного питания. Заключение: OU — расходящееся непостоянное косоглазие. Нистагм. ЧАЗН? УЗИ ОБП и почек (18.06.2021 г.): прогрессирующие гепатоспленомегалия, асцит.

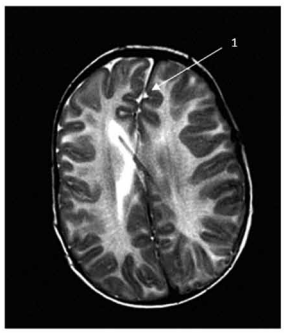


Рис. 3А

Рис. 3Б

Рис. 3В

Рисунок 3 (А, Б, В). МР-изображения головного мозга мальчика Г.А. в возрасте 18 месяцев. Ганглиозидоз I типа.
А. Т2 ВИ — фронтальный срез. Б. FLAIR — фронтальный срез. В. Т1 ВИ — сагиттальный срез.
Асимметрия больших полушарий мозга и смещение срединных структур справа налево до 10 мм (1). В правой височно-теменной области выявляются постоперационные глиозные изменения (2). Истонченное мозолистое тело (3).
Figure 3 (A, B, C). MRI images of the brain of a boy G.A. at the age of 18 months. Gangliosidosis type I.
A. T2 VI — frontal section. B. FLAIR — frontal cut. B. T1 VI — sagittal section.
Asymmetry of the cerebral hemispheres and displacement of median structures from right to left up to 10 mm (1). In the right temporo-parietal region, postoperative gliosis changes are detected (2). Thinned corpus callosum (3).

Повторная МРТ головного мозга (18 мес.): состояние стабильное. Регресс вентрикуломегалии. Краниоцеребральная диспропорция (рис. 3А, 3Б, 3В). В возрасте 20 месяцев связи с выраженным нарастанием асцита было принято решение о лигировании перитонеального катетера, его удалении из брюшной полости и имплантации перитонеального катетера длительного стояния с целью периодического опорожнения асцитической жидкости. На фоне проведенных манипуляций отмечается стабилизация состояния ребенка, регресс асцита, компенсация гидроцефалии. В возрасте 21 месяца выписан на амбулаторное наблюдение. Через 2 недели после выписки наблюдается нарастание вентрикуломегалии по НСГ, госпитализирован для вентрикулоатриального шунтирования. В возрасте 22 месяцев лигированный ВПШ переведен в вентрикулоатриальный шунт. На этом фоне состояние ребенка стабилизировалось.

Осуществлен поиск возможной метаболической этиологии заболевания:

- ТМС крови (неоднократно) — в пределах нормы;
- Анализ мочи на органические кислоты (неоднократно) — в пределах нормы;
- Одномерный электрофорез гликозаминогликанов — в пределах референсных значений;
- Энзимодиагностика (Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, б. Нимана-Пика, МПС 1 тип) — активность ферментов в пределах референсных значений (проведено двухкратно).

Проводили молекулярное кариотипирование – 46 XY;

- Хромосомный макроматричный анализ — микроделеций и дупликаций не выявлено;

При исследовании крови на таргетную панель «Врожденные нарушения обмена» патогенных и вероятно патогенных вариантов генных поломок не выявлено (в том числе в гене GLB 1).

Вместе с тем, основываясь на клинико-лабораторных данных и прогрессирующем течении заболевания с инфантильным началом, фенотипическими признаками лизосомной болезни накопления, миоклонической эпилепсией, поиск причины заболевания был продолжен. Методом секвенирования нового поколения был проведен дополнительный анализ на мутации гена GLB 1. В результате выявлены не зарегистрированные в базе данных 2 мутации в гене GLB 1 в гетерозиготном состоянии (рис. 4)

Далее ребенку определена активность фермента бета-галактозидазы-1–56 Mu (норма 200 Mu). Т.о. молекулярно подтвержден д-з: GM1 ганглиозидоз, инфантильная форма.

Обсуждение

У ребенка выявлено прогрессирующее течение заболевания, при котором первыми симптомами были гематологические нарушения (вакуолизация лимфоцитов, гипохромная анемия), гипопротеинемия. С возраста 3 месяцев развились висцеромегалия, вялая тетраплегия, прогрессирующая гидроцефалия с краниосиностозом. К 6 месяцам: ЧАЗН, псевдобульбарный синдром, регресс моторных навыков, эпилептические приступы, патологический паттерн на ЭЭГ. Далее — огрубление черт лица, прогрессирующая висцеромегалия с асцитом, психомоторный регресс, прогрессирующий судорожный синдром (миоклонус-эпилепсия), гипертензивная гидроцефалия. В динамике клинически ребенок прогрессивно ухудшался; на фоне проводимой симптоматической метаболической терапии и хирургического лечения (имплантация ВПШ — лигирование перитонеального катетера ВПШ с удалением его из брюшной полости — вентрикулоатриальное шунтирование) достигнута относительная стабилизация ребенка. На основе клинико-лабораторных данных и типом течения заболевания, молекулярно подтвержден диагноз GM1 – ГЗ.

Методом секвенирования нового поколения проведено исследование кодирующих регионов генов, входящих в панель «DP2», с прицельным анализом гена GLB1.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе секвенирования клинического экзома у пробанда были выявлены следующие нуклеотидные варианты:

Неизвестного клинического значения:

ГЕН	ПОЛОЖЕНИЕ ВАРИАНТА (GRCh37/hg19)	ВЫЯВЛЕННЫЙ ВАРИАНТ	ГЕНОТИП	ЭКЗОН	ЧАСТОТА ВАРИАНТА*	ГЛУБИНА ПРОЧТЕНИЯ**
GLB1	Chr3: 33063116 A>C	NM_000404.4: c.1175T>G (p.Leu392Arg) rs762902581	A/C (гетерозигота)	12	<0.01%	57x
GLB1	Chr3: 33109738 GAGA>G	NM_000404.4: c.438_440delTCT (p.Leu147del) rs751033858	wt/del (гетерозигота)	4	<0.01%	65x

*Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 138632 человек).
** Количество независимых прочтений участка генома, содержащего мутацию.

Рисунок 4. Результаты молекулярно-генетического исследования.
Figure 4. Results of the molecular genetic study.

Выводы

1. Для наследственных болезней обмена характерны общие клинические черты с выраженным полиморфизмом.
2. Основными клиническим признаками, по которым можно заподозрить наличие ганглиозидоза I типа являются регресс психо-моторного развития, диффузная мышечная гипотония, лицевые и скелетные аномалии и гидроцефалия, висцеромегалия.
3. Таргетные генетические панели используют с учетом зарегистрированных в базе данных мутаций, характерных для группы заболеваний. Отрицательный результат при тестировании пациента с помощью таргетных диагностических панелей не означает генетической патологии, а требует дообследования.
4. Ведение больных с редким наследственным заболеванием из группы ЛБН требует одновременного участия специалистов различного профиля (невролог, нейрохирург, хирург, педиатр, уролог) с динамическим наблюдением за больным и взвешенным отношением к стратегии лечения и интерпритации результатов.

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

Щугарева Людмила Михайловна / Liudmila Schugareva
https://orcid.org/0000-0002-2447-3174

Потешкина Оксана Васильевна / Oksana Poteshkina
https://orcid.org/0000-0001-9569-0793

Петрова Валерия Дмитриевна / Valeria Petrova
https://orcid.org/0000-0002-6304-8074

Алибеккадиев Алибеккади Юсупович / Alibekkadiev Alibekkadi
https://orcid.org/0000-0001-9712-6539

Сотников Семен Александрович / Semen Sotnikov
https://orcid.org/0000-0002-97123935-3503

Крюков Евгений Юрьевич / Evgeny Krukov
https://orcid.org/0000-0002-2651-5064

Литература/References:

1. André R A Marques, Paul Saftig. Lysosomal storage disorders — challenges, concepts and avenues for therapy: beyond rare diseases. Journal of cell science. 2019; 132 (2): jcs221739. https://doi:10.1242/jcs.221739
2. Harvey S. Singer Inherited Metabolic Disorders with Associated Movement Abnormalities. In Movement Disorders in Childhood, Second Edition. 2016; 337–407. https://doi: 10.1016/B 978-0-12-411573-6.00017–6
3. Ozdemir Kara D, Şahpaz A. Pathological findings of central nervous system, two GM1 gangliosidosis autopsy cases. Turk J Pediatr. 2019; 61: 953–957. https://doi: 10.24953/turkjped.2019.06.020
4. Anna Caciotti, Scott C Garman, Yadilette Rivera-Colón, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. Biochim Biophys Acta. 2011 Jul; 1812(7): 782–790. https://doi: 10.1016/j.bbadis.2011.03.018
5. Lawrence R, Van Vleet J. L. Characterization of glycan substrates accumulating in GM1 Gangliosidosis. Mol GenetMetab Rep. 2019;21:1005–1024. https://doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100524
6. Suzuki Y, Oshima A, Namba E. Beta-galactosidase deficiency (beta-galactosidosis) GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: CR Scriver, AL Beauder, WS Sly. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill;

2001:3775–3809 https://doi: 10.1036/ommbid.182
7. Yu, Joe Yuezhou, Phillip L Pearl. Metabolic causes of epileptic encephalopathy. Epilepsy research and treatment vol. 2013 (2013): 124934. https://doi:10.1155/2013/124934
8. Pampiglione G, Privett G, Harden A. Tay-Sachs disease: Neurophysiological studies in 20 children. Dev Med Child Neurol. 1974;16(2):201–208. https://doi.org/10.1111/j.1469–8749.1974.tb02743.x
9. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н. Д., Зимина Е. П. и др. GM1-ганглиозидоз, тип 1 в практике педиатра. Педиатрия и детская хирургия. 2020;2(100):44–51. [Zhurkova NV, Vashakmadze ND, Zimina EP, et al. GM1-gangliosidosis, type 1 in pediatrician practice. Pediatrics and pediatric surgery. 2020;2(100):44–51. (In Russ.)]
10. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. Brain. 2010;133(10):2971–2982. https://doi.org/10.1093/brain/awq257

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_145

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН И АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ПО ЕЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ВЗРОСЛОМУ НАСЕЛЕНИЮ

В. И. Данилов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Республика Татарстан, город Казань, улица Бутлерова, дом 49, 420012

РЕЗЮМЕ. Статья знакомит с инструментальной базой высокотехнологичной нейрохирургии Республики Татарстан и кадровым составом нейрохирургической службы.

В ней содержится информация о количественных и качественных параметрах хирургической помощи взрослому населению Республики с заболеваниями и травматическими поражениями головного и спинного мозга. Спектр заболеваний центральной нервной системы и хирургические вмешательства — открытые микрохирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и стереотаксические позволяют сделать вывод о Казани как одном из центров современной нейрохирургии.

В статье сформулированы задачи по дальнейшему совершенствованию нейрохирургической помощи взрослым жителям Республики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейрохирургическая служба, деятельность, взрослое население, оптимизация

Для цитирования: *Данилов В. И. Деятельность нейрохирургической службы Республики Татарстан и актуальные задачи по ее совершенствованию при оказании помощи взрослому населению. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):145–152. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_145*

THE NEUROSURGICAL SERVICE OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN AND THE CURRENT GOALS OF ITS IMPROVEMENT IN PROVIDING CARE FOR THE ADULT POPULATION

V. I. Danilov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova street, 49, 420012

SUMMARY. The article introduces the instrumental and personnel basis of high-tech neurosurgery in the Republic of Tatarstan. It provides the quantitative and qualitative parameters of surgical care for the adult population with diseases and trauma of the brain and spinal cord in the Republic. The range of the central nervous system pathology and the spectrum of neurosurgical interventions — open microsurgical, endoscopic, endovascular, and stereotaxic — highlight Kazan as one of the centers of modern neurosurgery.

The article states the goals for further improvement of neurosurgical care for adult residents of the Republic.

KEYWORDS: neurosurgical service, activities, adult population, optimization

For citation: *Danilov V. I. The neurosurgical service of the Republic of Tatarstan and the current goals of its improvement in providing care for the adult population. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):145–152. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_145*

Введение. Хирургическая невропатология-нейрохирургия в Казани имеет славную историю. Первые хирургические операции при патологии головного мозга были выполнены профессорами хирургических кафедр медицинского факультета Казанского императорского университета в 80–90е годы XIX столетия: проф. Н. И. Студенским и проф. Л. А. Малиновским [1]. Идея объединения невропатологии и хирургии и создания новой специальности — хирургической невропатологии возникла у академика В. М. Бехтерева в период его деятельности в Казани (1885–1893 г. г.) [2]. Эти взгляды разделял проф. Л. О. Даркшевич [3], организовавший в 90е годы XIX столетия в своей клинике нервных болезней одну из первых операционных для выполнения вмешательств при патологии нервной системы и пригласивший для этого проф. В. И. Разумовского — пионера российской нейрохирургии по мнению академика Н. Н. Бурденко [4,5].

После отъезда в 1909 г. В. Н. Разумовского в г. Саратов хирургические вмешательства при заболеваниях и травматических поражениях нервной системы с 1910 г. по 1934 г. проводил будущий академик проф. А. В. Вишневский [6]. Следующие 20 лет (включая годы Великой Отечественной войны) лидером ка-

занской нейрохирургии был проф. В. А. Гусынин [7]. В тыловом нейрохирургическом госпитале работали сотрудники Московского института нейрохирургии проф. А. А. Арендт, Н. Д. Лейбзон и др. В становлении нейрохирургической службы Республики большая заслуга первого внештатного нейрохирурга МЗ ТАССР к. м. н. Г. С. Книрик, которая 30 лет заведовала первым нейрохирургическим отделением (в Казанском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии) [7].

В 1950 году в Казани проводилась Первая Всероссийская нейрохирургическая конференция, на которой обсуждался план организации нейрохирургической службы РСФСР [8]. Основоположником современной нейрохирургии в Казани и в Республике был проф. Х. М. Шульман [9].

Революционные изменения для развития нейрохирургии произошли на стыке XX и XXI веков, когда нейрохирургическая служба была оснащена инструментами для выполнения современных высокотехнологичных вмешательств.

Цель настоящей работы: познакомить с результатами деятельности нейрохирургической службы Республики Татарстан на современном этапе и актуальными задачами по ее совершенствованию при оказании помощи взрослому населению.

Материалы и методы. Хирургическая помощь больным с заболеваниями и травматическими повреждениями в Республике Татарстан оказывается в нейрохирургических отделениях: ГАУЗ «МКДЦ», ГАУЗ «РКБ» (нейрохирургическое отделение № 1 и № 2), ГАУЗ «7 ГКБ» и ГАУЗ «БСМП» г. Набережные Челны. 1 августа 2022 года организовано шестое отделение в МСЧ «Татнефть» и г. Альметьевска. Кроме этого нейрохирурги работают в составе отделений травматологии в ЦРБ г. Нижнекамска (3 врача), в ЦРБ г. Буинска (1 врач), в ЦРБ г. Елабуга (1 врач), ЦРБ г. Бугульма (1 врач) и ЦРБ г. Чистополя (1 врач).

Взрослому населению помощь оказывают 72 нейрохирурга (2,7 на 100 тыс. населения), в том числе — 1 доктор наук, 11 кандидатов наук, 32 врача высшей категории. Коечный фонд нейрохирургической службы составляет 292 койки (9,6 на 100 тыс. населения).

В Республике реализованы все принципы современной нейрохирургии (визуализация с помощью МРТ и КТ, мультимодальная оценка функционального состояния головного и спинного мозга, периферических нервов и мышц, прекраниальных и внутричерепных сосудов; микрохирургия, навигация (безрамная и ультразвуковая), стереотаксис, эндоваскулярные пособия, эндоскопия, интраоперационный мониторинг, трансназальные подходы к основанию черепа и хиазмально-селлярной области.

Оснащение стационаров, в которых имеются нейрохирургические отделения включает: КТ — 14 (всего в Республике 39); МРТ — 6 (всего в республике 32); сериографы — 7; операционные микроскопы — 11; эндоскопические стойкиа — 7; навигационные станции — 8; С-дуги — 6; 2 комплекта рамного стереотаксиса; другое высокотехнологичное оборудование — ПЭТ-КТ в центре ядерной радиологии РКОД, конфигурация инструментов для функциональной диагностики (включая интраоперационный мониторинг) ведущих производителей.

На этой базе освоен весь спектр современных открытых микрохирургических, эндоваскулярных, стереотаксических и эндоскопических пособий.

К настоящему времени созданы оптимальные условия для выполнения высокотехнологичных операций в нейрохирургических отделениях МКДЦ, 7 ГКБ, РКБ (нейрохирургическое отделение № 1), БСМП г. Наб. Челны, в МСЧ «Татнефть» и г. Альметьевска. Оптимальные условия для диагностики и лечения больных с нейротравмой и геморрагическим инсультом в г. Нижнекамске, г. Бугульме, г. Буинске, г. Елабуге, г. Чистополе.

Нейрохирурги работают по приказам МЗ РФ и МЗ РТ об оказании медицинской помощи взрослому населению:

• Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 г. № 931н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Нейрохирургия;

• Приказ МЗ РТ от 20.02.2012 г. № 161 «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях и травмах нервной системы нейрохирургического профиля в Республике Татарстан»;

• Приказ МЗ РТ от 31.12.2009 г. № 1825 «Об организации медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных происшествиях на участках ФАД М-7 «Волга» на территории Республики Татарстан;

• Приказ МЗ РТ от 7.04.2015 г. № 595 «Об организации экстренной нейрохирургической помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения»;

• Приказ МЗ РТ от 16.06.2015 г. № 1172 «Об организации специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи взрослому населению при нейрохирургических заболеваниях онкологического генеза»;

• Приказ МЗ РТ от 28.03.2017 г. № 714 «Об организации оказания медицинской помощи в неотложной форме больным (взрослое население) с острой болью в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника с миелопатическим и радикулярным синдромами при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника»;

• Приказ МЗ РТ от 15.04.2021 г. № 698 «Об организации экстренной нейрохирургической помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения».

• Приказ МЗ РТ от 28.12.2021 г. № 2970 «Об организации специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в плановой форме взрослому населению при нейрохирургических заболеваниях онкологического генеза в Республике Татарстан».

Успешному решению задач нейрохирургической службы способствует объединение нейрохирургов Республики в Ассоциацию с регулярным обсуждением актуальных проблем (заседание 1 раз в 2 месяца).

Результаты и их обсуждения. Взрослое население Республики Татарстан в 2021 г. — 3035188 (Казань — 977056, Набережные Челны — 410423, Нижнекамск — 184493, Альметьевск — 119333). По результатам эпидемиологических исследований прогнозируемое ежегодное число больных с социально-значимой нейрохирургической патологией в Республике Татарстан следующее [10]: с травмами головы, позвоночника и периферических нервов, а также их последствиями — ~70 тыс. пострадавших; с первичными опухолями головного и спинного мозга — ~500 пациентов; с метастатическими опухолями головного и спинного мозга — ~100 больных; с гемодинамически значимыми стенозами и окклюзиями магистральных сосудов головного мозга — ~2200 больных; с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями — ~93–180 пациентов; с разорвавшимися аневризмами головного мозга — ~160–250 больных; со стойкой компрессией корешков спинного мозга и фармакорезистентными болевыми синдромами при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника — более 2000 больных.

В Республике примерно 4 тысячи больных с фармакорезистентной эпилепсией, многие из которых нуждаются в предхирургической диагностике для определения показаний к хирургическому лечению.

Основные показатели деятельности нейрохирургических отделений Республики Татарстан в 2018–2021 г.г. представлены в Таблице 1.

Плановая нейрохирургия реализуется в нейрохирургическом отделении МКДЦ, нейрохирургическом отделении № 1 РКБ, частично, в нейрохирургическом отделении БСМП г. Наб. Челны и нейрохирургами МСЧ «Татнефть» и г. Альметьевска.

Ургентную и неотложную помощь оказывает нейрохирургическое отделение № 2 РКБ, нейрохирургическое отделение 7 ГКБ в г. Казани, нейрохирургическое отделение БСМП г. Набережные Челны, а также нейрохирурги в г. Альметьевске, г. Нижнекамске, г. Буинске, г. Елабуге, г. Чистополе и в г. Бугульме.

В этих учреждениях стационарная помощь оказана: в 2018 г.— 13885 больным, в 2019 г.— 10011 пациентам, в 2020 г.— 7472 больным, в 2021 г.— 7847 пациентам. Хирургическая помощь (без первичной хирургической обработки) оказана: в 2018 г.— 4752 больным, в 2019 г.— 4516 больным, в 2020 г.— 3496 пациентам, в 2021 г.— 3726 больным. Ежегодно нейрохирурги Республики выполняют 1200–1370 высокотехнологичных вмешательств.

Самой большой социально значимой группой больных являются пострадавшие с травмами головы и позвоночника. С тяжелой черепно-мозговой травмой и хроническими оболочечными гематомами прооперированы: в 2018 г.— 571 пострадавший, в 2019 г.— 585 пациентов, в 2020 г.— 566 пострадавших, в 2021 г.— 591 пострадавший — с показателями госпитальной летальности 26 %-29 %.

25 тыс. пострадавшим с черепно-мозговой травмой в соответствии с приказом МЗ РФ России № 317н от 26 мая 2011 года показано проведение визуализации (70–80 ежесуточно на территории всей Республики). Возможности Республики Татарстан (32 МРТ (0,8 на 100 тыс. всего населения) и 39 КТ (1 на 100 тыс. всего населения)) позволяют обеспечить диагностику травматических повреждений головного мозга в 100 % случаев.

Для оптимизации маршрутизации пострадавших с черепно-мозговой травмой и уменьшения летальности представляется актуальным обучение неврологов и травматологов всех центральных районных больниц по нейротравматологии. Учитывая наличие компьютерных томографов в центральных районных больницах Зеленодольска, Арска и Богатых Сабов целесообразно включение в штат этих больниц нейрохирургов.

На высоком уровне оказывается помощь пострадавшим с травмой позвоночника и спинного мозга. С этой патологией в соответствии с положениями клинических рекомендаций прооперированы: в 2018 г.— 352 пострадавших, в 2019 г.— 398 пациентов, в 2020 г.— 324 пациента, в 2021 г.— 330 пострадавших с показателями госпитальной летальности 1,0 %-3,8 %). Лидером по количеству операций при этой патологии является нейрохирургическое отделение № 2 РКБ. В этом отделении прооперированы в 2018 г.— 134 пострадавших, в 2019 г.— 151 больной, в 2020 г.— 120 больных, в 2021 г.— 107 пострадавших.

К сожалению, из-за дефицита расходных материалов не проводятся фиксирующие операции при повреждениях верхних шейных позвонков. Эта группа больных получает хирургическую помощь в Федеральных центрах.

Для адекватной хирургической помощи пострадавшим с повреждениями позвоночника и спинного мозга целесообразно организовать Республиканский центр спинальной патологии на базе нейрохирургического отделения № 2 РКБ. Разумно, чтобы в этом центре оказывали помощь больным с воспалительными заболеваниями позвоночного столба и его метастатическими поражениями.

Динамично развивается хирургическая помощь больным с сосудистыми поражениями головного мозга. В соответствии с приказом МЗ РТ об оказании помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения, хирургическая помощь пациентам с аневризматической болезнью головного мозга проводится в пяти лечебных учреждениях (Таблица № 2). В 94 % выключение разорвавшихся аневризм проводится в остром периоде.

В Республике проводится открытое и эндоскопическое удаление нетравматических внутричерепных кровоизлияний (Таблица № 3).

Реконструктивные вмешательства на прекраниальных участках сонных артерий выполняют преимущественно сосудистые хирурги (около 1800 эндартэректомий ежегодно). Эта хирургия освоена в нейрохирургическом отделении МКДЦ (в 2018 г. — 29 эндартэректомий, 17 ЭИКМА, в 2019 г. — 33 эндартэректомии, 12 ЭИКМА, в 2020 г. — 35 эндартэректомий, 7 ЭИКМА, в 2021 г. — 30 эндартэректомий, 4 ЭИКМА). Несмотря на то, что Казань обоснованно признана одним из центров сосудистой нейрохирургии в нашей стране, актуально снижение послеоперационной летальности у больных с разорвавшимися аневризмами в ГАУЗ «7 ГКБ» г. Казани и ГАУЗ «БСМП» г. Набережные Челны.

Необходимо строгое выполнение положений клинических рекомендаций о показаниях к хирургическим вмешательствам при геморрагическом инсульте. Актуально повышение эффективности реанимационного обеспечения при этой патологии.

Таблица 1. Основные показатели деятельности нейрохирургических отделений (2018–2021 гг.) Республики Татарстан*

Table 1. Key performance indicators of neurosurgical departments (2018–2021) of the Republic of Tatarstan*

№		МКДЦ (58 коек)				РКБ								7 ГКБ (55 коек)				БСМП г. Наб. Челны (38 коек)			
						НХО № 1 (50 коек)				НХО № 2 (45 коек)											
		2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
1	Число пролеченных больных	1354	1425	1131	1127	1678	1544	937	900	1445	1359	750	879	1933	1902	1514	1618	1553	1567	1375	1490
2	Умерло больных	9	8	8	9	18	9	7	6	30	45	29	19	90	94	104	113	78	78	113	141
3	Общая летальность по общему количеству больных	0,7	0,6	0,7	0,8	1,07	0,6	0,75	0,67	2,7	3,4	4,0	2,18	4,6	5,0	7,0	6,4	5	4,9	8,2	9,4
4	Число прооперированных больных	892	1076	879	862	1042	1050	675	695	447	474	309	311	748	811	649	779	575	575	513	588
5	Хирургическая активность%	76	75,6	77,7	76,5	62	68,4	72,0	77,2	31,5	36,1	42,8	51,5	40	43,8	42,8	52,3	37	36,6	37,0	39,0
6	Послеоперационная летальность	0,9	0,5	0,9	0,9	1,5	0,66	0,3	0,58	3,7	5,06	4,1	3,9	8,8	7,2	10,2	9,2	10,7	9,9	17,0	18,0

** Общая летальность среди больных нейрохирургического профиля Российской Федерации в 2021 г. составила 5 %, послеоперационная летальность — 6,4 %.*

Общая летальность среди больных нейрохирургического профиля в Приволжском Федеральном округе в 2021 г. составила 6.9 %, послеоперационная летальность 9,9 %[10].

** Overall mortality among neurosurgical patients in the Russian Federation in 2021 was 5 %, postoperative mortality was 6.4 %. Overall mortality among neurosurgical patients in the Volga Federal District in 2021 was 6.9 %, postoperative mortality was 9.9 %*

Таблица 2. Информация о хирургическом лечении больных с аневризмами головного мозга*

Table 2. Information on surgical treatment of patients with cerebral aneurysms*

Лечебные учреждения	Число операций				Число умерших после операций				Послеоперационная летальность			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
НХО МКДЦ	50/59	64/88	57/91	61/72	2/3	1/1	1/2	3/0	4/5	1,6/1,1	1,8/2,2	5/0
НХО № 1 РКБ	40/24	40/22	27/3	20/1	4/1	3/1	2/1	1/0	10/4	7,5/5	7,4/0	5/0
НХО № 2 РКБ	–	–	–	0/25	–	–	–	0/1	–	–	–	0/4
НХО 7 гор. кл. б-цы г. Казань	28/0	28/1	21/5	30/9	10/0	4/1	8/1	8/2	35/0	14,3/100	38/20	26/22
НХО БСМП г. Н. Челны	14/12	25/11	15/12	23/8	6/3	2/0	6/3	9/1	43/25	8/0	40/25	39/12,5
Итого	132/100*	157/127*	120/111*	135/115*	22/7	10/3	17/6	21/4	16,7/7	6,4/2,4	14,2/5,4	15,7/3,5

**В числителе — число транскраниальных операций, в знаменателе — число эндоваскулярных окклюзий.*

60 % аневризм разорвавшиеся, 40 % — неразорвавшиеся.

** The numerator is the number of transcranial operations, the denominator is the number of endovascular occlusions.*

60 % of aneurysms are ruptured, 40 % are unruptured.

Таблица 3. Информация о хирургическом лечении больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями*

Table 3. Information on the surgical treatment of patients with non-traumatic intracranial hemorrhage*

Лечебные учреждения	Число операций				Число умерших после операций				Послеоперационная летальность			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
НХО МКДЦ	4/0	10/2	7/2	18/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	5,5/0
НХО № 1 РКБ	5/1	10/6	13/0	9/2	3/0	3/0	1/0	2/0	60/0	30/0	7,7/0	22/0
НХО № 2 РКБ	3/0	7/0	5/0	5/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	20/0	0/0
НХО 7 гор. кл. б-цы г. Казань	14/14	21/8	15/5	30/4	6/2	5/0	3/1	6/1	43/14	27/0	20/20	20/25
НХО БСМП г. Н. Челны	20/17	18/17	19/17	22/20	5/0	3/2	6/4	7/4	25/0	16/12	31/23	31,8/20
МСЧ г. Альметьевск	12/0	12/0	8	10/0	2/0	2/0	1	0/0	16,6/0	17/0	12,5	0/0
ЦРБ г. Нижнекамск	4/0	6/0	8	4/0	2/0	0/0	3	2/0	50/0	0/0	37	50/0
ЦРБ г. Буинск	1/0	4/0	5	–	1/0	2/0	0	–	100/0	50/0	0	–
ЦРБ г. Чистополя	4/0	4/0	3	–	2/0	2/0	1	–	50/0	50/0	33	–
ЦРБ г. Бугульмы	3/0	5/0	9	4/0	0/0	0/0	3	4/0	0/0	0/0	33	100/0
Итого	70/32	97/33	92/24	102/27	21/2	17/2	19/5	22/5	30/6	17/6	20,6/20,8	21,5/18,5

** В числителе — число транскраниальных операций, в знаменателе — число миниинвазивных операций*

** The numerator is the number of transcranial operations, the denominator is the number of minimally invasive operations*

Можно констатировать хорошую диагностику первичных опухолей головного и спинного мозга и существенное улучшение результатов хирургического лечения при этой патологии (см. табл. 4). Хирургическое лечение этой группы больных в соответствии с Приказом МЗ РТ проводится в нейрохирургических отделениях МКДЦ, РКБ и БСМП г. Н. Челны. [11–14]

Опухоли спинного мозга удалены в 2018 г. у 69 пациентов, в 2019 г. у 61 пациента, в 2020 г. у 59 больных, в 2021 г. у 37 пациентов.

К сожалению, ежегодное число больных, прооперированных по поводу метастазов в головной мозг, не превышало 58. 70–80 пациентов с опухолями различной локализации ежегодно направлялись на радиохирургическое лечение в Деловой центр нейрохирургии при НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко.

По поводу стойкой компрессии корешков спинного мозга и фармакорезистентных болевых синдромов при дегенеративных поражениях позвоночника прооперированы в 2018 г.— 1788 пациентов, в 2019 г.— 1702 пациента, в 2020 г.— 1411 больных, в 2021 г.— 1669 больных. Им выполняли микродекомпрессию корешков с удалением компримирующих факторов, нуклеопластику и деструкция фасеточных нервов.

Информация о нейрохирургическом лечении больных с другими заболеваниями представлена в Таблице 5.

Таблица 4. Информация о хирургическом лечении больных с новообразованиями ЦНС*

Table 4. Information on surgical treatment of patients with CNS neoplasms*

Нейрохирургическое отделение	Число операций				Число умерших после операции				Послеоперационная летальность			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
МКДЦ	347	343	280	307	3	4	2	4	0,9	1,1	0,7	1,3
НХО № 1 РКБ	188	163	126	159	5	1	0	1	2,6	0,6	0	0,6
БСМП г. Н. Челны	54	50	29	32	3	3	4	3	5,5	6,0	14,0	9,4
Другие учреждения	12	8	9	7	0	1	0	1	0	13	0	14,3
Итого	601	564	444	505	11	9	6	9	1,8	1,6	1,3	1,8

** Послеоперационная летальность в России в 2006 году после удаления новообразований нервной системы — 5,1 % [15]*

** Postoperative mortality in Russia in 2006 after removal of neoplasms of the nervous system — 5.1 % [15]*

Таблица 5. Информация о хирургическом лечении больных с различными заболеваниями
Table 5. Information about the surgical treatment of patients with various diseases

	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Гидроцефалия	48	50	39	46
Аномалия Арнольда-Киари	30	28	11	16
Пороки сосудов головного мозга	18	15	23	18
Деструкция Гассерова узла при невралгии тройничного нерва	11	20	15	22
Нейроваскулярная декомпрессия тройничного нерва	20	15	14	25
Стимуляция подкорковых мишеней при болезнях движения	2	15	9	15
Деструкция подкорковых мишеней при болезнях движения	9	2	2	0
Назорея	6	6	5	9
Вертебропластика при гемангиомах тел позвонков	37	70	12	51
Стимуляция спинного мозга при фармакорезистентных болевых синдромах	3	2	6	1
Широкая декомпрессия при злокачественной ишемии головного мозга	25	27	34	34
Пластика дефектов черепа	118	120	115	125
Спондилодез при спондилолистезе	45	58	58	64
Фармакорезистентная эпилепсия	13	3	3	3

На протяжении последних лет проведена большая подготовительная работа к систематическому проведению всего спектра хирургических пособий у больных с фармакорезистентной эпилепсией. Создана и обучена команда врачей, включающая нейрохирургов, эпилептологов, функциональных диагностов и лучевых диагностов.

Благодаря опыту лечения больных с опухолями головного мозга, с аневризмами и стенозирующими поражениями магистральных артерий нейрохирургами освоен весь спектр резекционных и паллиативных операций, накоплен первый опыт предхирургического обследования больных с фармакорезистентной эпилепсией с использованием диагностических возможностей ряда лечебных учреждений г. Казани. Прооперированы 25 пациентов, в основном, с височной эпилепсией с положительными результатами.

Заключение. Важнейшим условием современного оказания хирургической помощи больным с заболеваниями и травматическими поражениями головного и спинного мозга наряду с кадровым потенциалом нейрохирургической службы Республики стало оснащение лечебных учреждений диагностическими инструментами и операционным оборудованием. Обновление отделений новым оборудованием будет всегда актуальной задачей. В настоящее время необходимо оснащение операционных нейрохирургического отделения № 2 РКБ и приобретение программного обеспечения функциональной МРТ для нейрохирургических отделений МКДЦ и отделения № 1 РКБ с целью совершенствования хирургической помощи больным с опухолями головного мозга и фармакорезистентной эпилепсией.

В Республике Татарстан освоен полный спектр открытых микрохирургических, эндоскопических, стериотаксических, эндоваскулярных и трансназальных хирургических пособий. Созданный фундамент позволяет увеличить количество нейромодуляций при болезнях движения и эпилепсии, реально осваивать психохирургию, так как накоплен успешный опыт деструкции и стимуляции общепринятых в настоящее время мишеней при этой патологии.

Показатели деятельности нейрохирургических отделений по оказанию плановой помощи взрослому населению оптимальные.

Показатели летальности в отделениях неотложной нейрохирургии определяют необходимость оптимизации этого направления нейрохирургической службы.

Нельзя считать удовлетворительной диагностику и хирургическую помощь больным с метастазами в головной мозг и позвоночник.

Следует отметить, что уменьшение числа пациентов, пролеченных в стационарах в последние два года, связано с вынужденным ограничением оказания плановой помощи и снижением обращаемости пациентов для получения неотложной помощи в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Существенное увеличение послеоперационной летальности в этот период обусловлено госпитализацией многих больных для получения неотложной помощи в декомпенсированном состоянии и сложностями с оказанием интенсивной терапии больным также в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Выводы:

1. Нейрохирургическая служба Республики Татарстан осуществляет свою деятельность в соответствии с принципами современной нейрохирургии. Казань — один из центров высокотехнологичной нейрохирурги.

2. Совершенствование оказания нейрохирургической помощи взрослому населению актуально для пострадавших с черепно-мозговой травмой, больных с нарушениями мозгового кровообращения, метастазами в головном мозге и позвоночнике, эпилепсией.

3. Целесообразна организация Республиканского центра спинальной патологии для лечения пострадавших с позвоночно-спинномозговыми повреждениями, спондилитами и метастатическими поражениями позвоночника.

Конфликт интересов. *Автор заявляет 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.*

ORCID авторов / ORCID of authors

Данилов Валерий Иванович/ Danilov Valeriy Ivanovich https://orcid.org/0000-0002-2017-7001

Литература/References

1. Богданов Э. И., Данилов В. И., Иваничев Г. А., и др. История казанской неврологической школы. Под ред. Созинова А. С., Исмагилова М. Ф., Иваничева Г. А.. Казань: Медицина; 2016. [Bogdanov E. I., Danilov V. I., Ivanichev G. A., et al. History of the Kazan neurological school. Ed. Sozinov A. S., Ismagilov M. F., Ivanichev G. A. Kazan: Medicine; 2016.]
2. Данилов В. И. Бехтерев и нейрохирургия. Нейрохирургия. 2007;3:3–4. [Danilov V. I. Bekhterev and neurosurgery. Neurosurgery. 2007;3:3–4.(In Russ.).]
3. Данилов В. И. Роль профессора Л. О. Даркшевича в становлении отечественной нейрохирургии. Неврологический вестник. 2008; 40(4):16–20. [Danilov V. I. The role of Professor L. O. Darkshevich in the development of domestic neurosurgery. Neurological Bulletin. 2008;40(4):16–20. (In Russ.).]
4. Бурденко Н. Н. Собрание сочинений в 7 томах. Под ред. Егорова Б. Г., ответственный редактор Куприянов П. А. М: Академии наук СССР; 1950. [Burdenko N. N. Collected works in 7 volumes. Ed. Egorov B. G., executive editor Kupriyanov P. A.. M: Academy of Sciences of the USSR; 1950.]
5. Созинов А. С., Исмагилов М. Ф., Данилов В. И., Якупов Э. З. Казанский период жизнедеятельности профессора В. И. Разумовского — пионера российской нейрохирургии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):365–368. [Sozinov A. S., Ismagilov M. F., Danilov V. I., Yakupov E. Z. Kazan period of life of Professor V. I. Razumovsky, a pioneer of Russian neurosurgery. Saratov Scientific Medical Journal. 2012;8(2):365–368. (In Russ.).]
6. Розенгартен М. Ю., Альбицкий В. Ю. Страницы из жизни хирурга. Казань: Таткнигоиздат; 1974. [Rosengarten M. Yu., Albitsky V. Yu. Pages from the life of a surgeon. Kazan: Tatknigoizdat; 1974.]
7. Гафаров Х. Х., Богданович У. Я. 75 лет Казанскому институту ортопедии и травматологии. Казанский медицинский журнал. 1993;5:391–394. [Gafarov Kh. Kh., Bogdanovich U. Ya. 75 years of the Kazan Institute of Orthopedics and Traumatology. Kazan Medical Journal. 1993;5:391–394. (In Russ.).]
8. Данилов В. И. Нейрохирургия в Казани: прошлое и настоящее. Сборник статей по итогам 4 Профессорского форума. 2021;55–63. [Danilov V. I. Neurosurgery in Kazan: past and present. Collection of articles on the results of the 4th Professorial Forum. 2021;55–63. (In Russ.).]
9. Данилов В. И. Профессор Хаим Моисеевич Шульман (1929–1998 г.) (к 90-летию со дня рождения). Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2020;12(1):81–82. [Danilov V. I. Professor Chaim Moiseevich Shulman (1929–1998) (on the occasion of his 90th birthday). Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov. 2020;12(1):81–82. (In Russ.).]
10. Крылов В. В., Дашьян В. Г., Кордонский А. Ю., и др. Основные показатели работы нейрохирургической службы российской Федерации в 2021 году (взрослое население). М: 2021. [Krylov V. V., Dashyan V. G., Kordonsky A. Yu., et al. Key performance indicators of the neurosurgical service of the Russian Federation in 2021 (adult population). M: 2021.]
11. Алексеев А. Г., Данилов В. И., Шахбазова Э. С., Алжеев Э. Б. Оптимизация организации медицинской помощи больным с нейроонкологической патологией на основе знаний об эпидемиологии первичных опухолей головного мозга (по данным республики Татарстан). Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2022;14(1–1):6–10. [Alekseev A. G., Danilov V. I., Shakhbazova E. S., Alzheev E. B. Optimization of the organization of medical care for patients with neurooncological pathology based on knowledge about the epidemiology of primary brain tumors (according to the Republic of Tatarstan). Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov. 2022;14(1–1):6–10. (In Russ.).]
12. Пашаев Б. Ю., Бочкарёв Д. В., Данилов В. И., Алексеев А. Г., Вагапова Г. Р., Губаева А. Г., Хафизов А. Р. Сравнительный анализ эффективности эндоназальной эндоскопической хирургии аденом гипофиза в раннем и позднем периодах. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2022;14(1–1):80–86. [Pashaev B. Yu., Bochkarev D. V., Danilov V. I., Alekseev A. G., Vagapova G. R., Gubaeva A. G., Khafizov A. R. Comparative analysis of the effectiveness of endonasal endoscopic surgery for pituitary adenomas in the early and late periods. Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov. 2022;14(1–1):80–86. (In Russ.).] DOI: 10.1055/s-0042–1743961
13. Пичугин А. А., Алексеев А. Г., Данилов В. И., Пашаев Б. Ю., Попова Т. И. Менингиомы передней и средней черепных ямок: тактика выбора хирургического доступа и результаты 10-летнего хирургического опыта в нейрохирургической клинике ГАУЗ «МКДЦ». Российский нейрохирургический журнал имени профессора

А. Л. Поленова. 2022;14(3):46–56. [Pichugin A. A., Alekseev A. G., Danilov V. I., Pashaev B. Yu., Popova T. I. Meningiomas of the anterior and middle cranial fossae: tactics of choosing a surgical approach and the results of 10 years of surgical experience in the neurosurgical clinic of GAUZ «MKDTS». Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov. 2022;14(3):46–56. (In Russ.).] DOI: 10.56618/20712693

14. Пичугин А. А., Пашаев Б.Ю, Данилов В. И., Алексеев А. Г., Вагапова Г. Р., Попова Т. И. Исходы и осложнения хирургического лечения пациентов с аденомами гипофиза с инвазией в кавернозный синус. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2022;14(1–2):79–84. [Pichugin A. A., Pashaev B. Yu., Danilov V. I., Alekseev A. G., Vagapova G. R., Popova T. I. Outcomes and complications of surgical treatment of patients with pituitary adenomas with invasion into the cavernous sinus. Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov. 2022;14(1–2):79–84. (In Russ.).]
15. Нейрохирургическая служба Российской Федерации в 2006 г. Информационное письмо. Санкт-Петербург: 2008. [Neurosurgical service of the Russian Federation in 2006. Information letter. St. Petersburg: 2008.]

DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_153

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛЫМ БОЛЬНЫМ С НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

В. И. Данилов[1,2], А. Г. Алексеев[1,2]

[1] ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
[2] ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань, ул. Карбышева, д. 12А

РЕЗЮМЕ. Условием максимальной продолжительности жизни и ее высокого качества у пациентов с опухолями нервной системы является соблюдение клинических рекомендаций, по проведению комплексной терапии при злокачественных новообразованиях. Учитывая, что компоненты лечения — хирургическое удаление опухоли и последующая лучевая и химиотерапия — проводятся, как правило, в различных лечебных учреждениях, важное значение для конечного результата лечения имеет его организация.

ЦЕЛЬ настоящей работы — представить организацию медицинской помощи взрослым больным с нейрохирургической патологией онкологического генеза в Республике Татарстан, которая показала свою высокую эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: в работе обобщен опыт организации диагностики, хирургического лечения, лучевой и химиотерапии, реабилитации больных с первичными и метастатическими опухолями головного и спинного мозга на основе результатов изучения их клинической эпидемиологии в крупном регионе Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Излагаются основные положения Порядка оказания помощи нейроонкологическим больным, оформленные Приказом МЗ Республики Татарстан. Сообщается о положительном опыте работы Координационного Совета по комплексному лечению опухолей ЦНС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: организация, помощь, опухоли ЦНС, Татарстан.

Для цитирования: *Данилов В. И., Алексеев А. Г. Организация медицинской помощи взрослым больным с нейроонкологической патологией в Республике Татарстан. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):153–156. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_153*

HEALTHCARE MANAGEMENT FOR ADULT PATIENTS WITH NEUROONCOLOGY IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

V. I. Danilov[1,2], A. G. Alekseev[1,2]

[1] Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, 49 Butlerova St.
[2] Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, 12A Karbishev St.

SUMMARY. The condition for maximum life expectancy and its high quality in patients with CNS tumors is adherence to clinical guidelines, including those on combined treatment for malignant neoplasms. Considering that the treatment components (surgical tumor removal of subsequent irradiation and chemotherapy) are typically provided in various medical institutions, care management is important for its final result.

This work AIMS TO present medical care management for adult patients with neurosurgical oncology in the Republic of Tatarstan.

MATERIALS AND METHODS: the paper summarizes the experience in the management of diagnostics, surgical treatment, irradiation, chemotherapy, rehabilitation for patients with primary and metastatic brain and spinal cord tumors based on epidemiological studies in a large Russian Federation region.

RESULTS: The main points of the Procedure for healthcare provision to neurooncological patients, stated by the Order of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, are outlined. The productive experience of the Coordinating Council in the complex treatment of CNS tumors is reported.

KEY WORDS: management, healthcare, CNS tumors, Tatarstan.

For citation: *Danilov V. I., Alekseev A. G. Healthcare management for adult patients with neurooncology in the Republic of Tatarstan. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):153–156. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_153*

Введение. Условием максимальной продолжительности жизни и ее высокого качества у пациентов с опухолями нервной системы является соблюдение клинических рекомендаций, в том числе — по проведению комплексной терапии при злокачественных новообразованиях.

Учитывая, что компоненты лечения — хирургическое удаление опухоли и последующая лучевая и химиотерапия — проводятся, как правило, в различных лечебных учреждениях, важное значение для конечного результата лечения имеет его организация.

Цель настоящей работы — знакомство с организацией медицинской помощи взрослым больным с нейрохирургической патологией онкологического генеза в Республике Татарстан.

Материалы и методы: в работе обобщен опыт организации диагностики, хирургического лечения, лучевой и химиотерапии, реабилитации больных с первичными и метастатическими опухолями головного и спинного мозга в крупном регионе Российской Федерации (Татарстан).

Результаты. Оптимальные результаты лечения как первичных, так и метастатических нейроонкологических поражений невозможны без онкологической настороженности населения и медицинских работников, ранней диагностики первичных и метастатических опухолей, качественного проведения хирургических пособий, адекватного комплексного лечения, ранней, поздней и отсроченной реабилитации.

Для успешного развития нейроонкологической службы в Республике Татарстан важное значение имели диссертационные работы: А. Г. Алексеева «Первичные опухоли центральной нервной системы в Республике Татарстан (клиническая эпидемиология и организация медицинской помощи)» [1] и А. А. Нашера «Метастатические опухоли центральной нервной системы в Республике Татарстан (прогнозируемая и клиническая эпидемиология; организация медицинской помощи)» [1].

Результаты этих исследований в 2000 году выявили, что частоста первичных опухолей ЦНС составляла 5,74 на 100 тысяч населения. Число прооперированных пациентов с первичными опухолями ЦНС было 146, с метастатическими опухолями — 18 пациентов. Послеоперационная летальность составляла 7,1 %. Комплексное лечение проводилось у 35 % больных со злокачественными новообразованиями.

Неудовлетворительные результаты диагностики и лечения больных с опухолями ЦНС мотивировали проведение комплекса мероприятий, направленных на изменение деятельности нейроонкологической службы Республики.

В 2000 году в Казанском государственном медицинском университете на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов была организована кафедра неврологии и нейрохирургии, для которой стали приоритетными циклы повышения квалификации врачей разных специальностей: неврологов, нейрохирургов, психиатров, участковых врачей и семейных врачей по нейротравме, сосудистым заболеваниям нервной системы и нейроонкологии.

Вопросы диагностики и комплексного лечения опухолей головного и спинного мозга заняли значительное место в программах циклов повышения квалификации «Неврология (с вопросами хирургической невропатологии и интенсивной терапии)», «Нейрохирургия», «Диагностика и хирургическое лечение опухолей и сосудистых заболеваний нервной системы», «Клиническая нейровизуализация».

В рамках непрерывного медицинского образования по вопросам нейроонкологии проводятся циклы «Эндоназальная эндоскопическая хирургия основания черепа и гипофизарной ямки», «Новые технологии диагностики и лечения нейроонкологических больных», «Диагностика и комплексная терапия больных с опухолями головного и спинного мозга», «Визуализация в неврологии», «Визуализация в нейрохирургии». На вышеперечисленных циклах повысили свою квалификацию сотни неврологов, врачей поликлиник, врачей скорой помощи, что имело существенное значение для увеличения выявляемости новообразований головного и спинного мозга.

Значимому улучшению выявляемости нейроонкологических поражений способствует техническое оснащение современного оснащения клиник для нейровизуализации. В Республике Татарстан установлены и работают 32 магнитно-резонансных томографа, 39 рентгеновских компьютерных томографов, лаборатория позитронно-эмиссионной томографии.

Большое значение для оптимальной диагностики и лечения нейроонкологических больных имел Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 16 июня 2015 года № 1172 «Об организации специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи взрослому населению при нейрохирургических заболеваниях онкологического генеза».

В связи с приказом МЗ Российской Федерации от 19 февраля 2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» в целях совершенствования медицинской помощи взрослому населению при нейрохирургических заболеваниях онкологического генеза в Республике Татарстан 28.12.2021 г. принята новая редакция Приказа МЗ Татарстана «Об организации специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в плановой форме взрослому населению при нейрохирургических заболеваниях онкологического генеза в Республике Татарстан» (№ 2970).

В соответствии с этими приказами хирургическое лечение взрослым больным с опухолями головного и спинного мозга проводится в нейрохирургическом отделении ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», в нейрохирургическом отделении № 1 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», ГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Набережные Челны.

В этих отделениях организованы ежедневные консультативные приемы нейрохирурга. Пациенты, у которых по заключению компьютерного томографического и/или магнитно-резонансного томографи-

ческого исследования установлены признаки нейрохирургического заболевания онкологического генеза по направлению неврологов, офтальмологов, эндокринологов, онкологов и врачей других специальностей получают консультацию нейрохирурга и при показаниях направляются на стационарное хирургическое лечение.

В приказе МЗ Республики Татарстан содержится рекомендуемое закрепление муниципальных образований Республики Татарстан за медицинскими организациями Республики Татарстан для оказания нейрохирургической помощи в плановой форме взрослому населению.

Нейрохирургическая клиника ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» выполняет функцию головного нейрохирургического отделения Республики.

В нейрохирургических отделениях все операции проводятся с использованием микроскопа и микроинструментов. Освоены стереотаксическая биопсия и предоперационная эмболизация богато васкуляризированных опухолей. Широко используется безрамная и интраоперационная навигация. Освоен транс-назально-транссфеноидальный подход к опухолям основания черепа и головного мозга. Используется интраоперационный мониторинг, проводятся операции с пробуждением пациента (awake).

Нейрохирурги, занимающиеся нейроонкологией, прошли обучение в ординатуре, стажировки в ведущих отечественных и зарубежных клиниках: НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко, Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, Военно-медицинская академия, нейрохирургические клиники университетов Берна и Женевы (Швейцария), университетские нейрохирургические клиники Питтсбурга, Йеля, Мемфиса и Баффоло (США).

Все пациенты со злокачественными новообразованиями после иммуногистохимических исследований получают консультацию лучевого терапевта и врача-онколога.

Лучевая терапия и химиотерапия проводятся в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени проф. М. З. Сигала».

В целях координации работы ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», ГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Набережные Челны, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер имени проф. М. З. Сигала» создан Координационный совет по организации специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи взрослому населению при нейрохирургических заболеваниях онкологического генеза. В состав Координационного совета входят сопредседатели — главный внештатный специалист нейрохирург МЗ РТ и главный внештатный специалист онколог МЗ РТ и члены совета — заведующие нейрохирургическими отделениями, в которых оказывается хирургическая помощь больным с заболеваниями онкологического генеза, заведующий поликлиникой онкологического диспансера, главный внештатный специалист радиолог МЗ РТ, заведующий радиологическим отделением, врач-онколог отделения химиотерапии и врач-статистик онкологического диспансера.

После хирургического лечения потребность в реабилитации составляет 60 % [1]. В нейрохирургических отделениях увеличен штат для проведения первичной реабилитации. Организация направления пациентов на реабилитацию после завершения оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи осуществляется в соответствии с приказом МЗ РТ от 1 февраля 2021 г. № 107 «Об организации медицинской реабилитации взрослого населения в медицинских организациях Республики Татарстан».

Диспансерное наблюдение пациентов с доброкачественными новообразованиями проводится неврологами поликлиник (совместно с врачом-офтальмологом и/или врачом-эндокринологом).

Диспансерное наблюдение пациентов со злокачественными новообразованиями осуществляется врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) совместно с врачом-офтальмологом, либо совместно с врачом-эндокринологом.

При невозможности оказания хирургической, радиохирургической помощи пациенту с нейрохирургическим заболеванием онкологического генеза в условиях медицинских организаций Республики Татарстан организуется проведение в установленном порядке консультации в профильной федеральной медицинской организации, подведомственной Министерству здравоохранения Российской Федерации.

Системный подход к оптимизации нейроонкологической службы привел к положительным результатам.

Выявляемость больных с опухолями центральной нервной системы увеличилась с 5,74 на 100 тысяч населения до 25,2 на 100 тысяч населения. Ежегодно в нейрохирургических отделениях оперируются 600 больных с послеоперационной летальностью < 2 % (0,6–1,8 %).

К сожалению, количество операций по поводу метастатических опухолей не превышает 50 вмешательств.

Процент Комплексное лечение больных со злокачественными новообразованиями ЦНС в последние годы колеблется около 90 %.

Для дальнейшего улучшения, прежде всего, качественных показателей лечения необходимо внедрение интраоперационной метаболической навигации и генетических исследований опухолей.

Необходимо совершенствовать диагностику метастатических опухолей головного мозга и шире использовать хирургическую помощь при них.

Заключение. Повышение выявляемости опухолей головного и спинного мозга обеспечивается онкологической настороженностью населения и врачей разных специальностей. Важным условием ранней диагностики новообразований ЦНС является доступность проведения нейровизуализации с помощью компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Максимально полное удаление опухолей различной локализации и гистологической структуры достигается использованием микрохирургической техники, интраоперационной визуализации и интраоперационного мониторинга функций мозга.

Адекватное и своевременное комплексное лечение невозможно без постоянной совместной деятельности нейрохирургических отделений, занимающихся хирургическим лечением опухолей ЦНС и отделений лучевой терапии и химиотерапии онкологического диспансера.

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: *Настоящая работа выполнена с соблюдением современных принципов биомедицинской этики.*
Compliance with patient rights and principles of bioethics. *This work was carried out in compliance with modern principles of biomedical ethics.*

ORCID авторов / ORCID of authors

Данилов Валерий Иванович/Danilov Valeriy Ivanovich
https://orcid.org/0000-0002-2017-7001

Алексеев Андрей Георгиевич/Alekseev Andrey Georgievich
https://orcid.org/0000-0003-1227-8918

Литература/References

1. Габидуллин А.Ф., Данилов В.И., Алексеев А.Г. Неврологический дефицит у больных после удаления опухолей головного мозга с использованием высокотехнологичных нейрохирургических методов и оптимизации лечения больных этой группы // Неврологический вестник. 2015; T.XLVII, вып 2. С. 26–29. [Gabidullin A.F., Danilov V.I., Alekseev A.G. Neurological deficit in patients after removal of brain tumors using high-tech neurosurgical methods and optimization of the treatment of patients in this group // Neurological Bulletin. 2015; T.XLVII (2):26–29. (In Russ.).]

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-2a, 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 координаты 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 выгрузки 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 наличие 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 XV, № 1, 2023

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 20.03.2023
Формат 60x90 1/8, бумага мелованная, печать офсетная, усл. печ. л. 20, тираж 250 экз.

ОТПЕЧАТАНО:
Издательская группа ЭмБиАй
107241, Москва, Черницынский пр., д. 3