

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, № 3, 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. Ю.

к.м.н. Абрамов К. Б.
к.м.н. Нездоровина В. Г.
к.м.н. Олейник Е. А.
ст.н.с. Герасимов А. П.
Диконенко М. В.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL PAPERS

ЮБИЛЕЙ ПРОФЕССОРА ВАЛЕРИЯ ИВАНОВИЧА
ДАНИЛОВА 6

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТУБУЛЯРНЫХ
РЕТРАКТОРОВ ДЛЯ ПЕРЕДНЕЙ ЧРЕСКОЖНОЙ
ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСКЭКТОМИИ
(краткий обзор литературы и собственные исследования
с кадаверным экспериментом)

И. В. Баязин-Парфенов, И. В. Басанкин, В. А. Баязин,
Е. В. Баязина, Р. Ш. Абу Авимер, А. Б. Багаудинов,
А. А. Гюльзатян, Г. Р. Тулендинов, Г. П. Золотых Г. П.,
Н. Н. Халывкин, В. Г. Ефанов 7

АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕВРАЛГИИ
ЗАПИРАТЕЛЬНОГО НЕРВА НА КАДАВЕРНОМ
МАТЕРИАЛЕ

В. А. Бывальцев, А. А. Калинин, А. К. Оконешникова,
Д. К. Гармаева, Э. Е. Сатардинова, И. А. Буланкина 13

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ БЛОКАДЫ
ПРИ КУПИРОВАНИИ ВЕРТЕБРОГЕННОГО
РАДИКУЛЯРНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

М. Ю. Гончаров, Я. А. Князева 21

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ
ВАПОРИЗАЦИИ С ИНТРАОПЕРАЦИОННЫМ
МОНИТОРИНГОМ МОЩНОСТИ ЛАЗЕРНОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-
ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

А. В. Городнина, А. В. Иваненко, А. Ю. Орлов 26

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ
АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ
КРОВОИЗЛИЯНИЕМ

С. В. Ермаков, О. С. Белокоп, А. П. Корнев, Е. А. Гришко,
Н. Е. Иванова, С. М. Карпов, В. В. Елисеев,
К. А. Самочерных 30

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫПОЛНЕНИЯ
ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗВОНОЧНО-
СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ МЕТОДОМ
“СВОБОДНОЙ РУКИ” И С ПОМОЩЬЮ
ОРИГИНАЛЬНОГО НАВИГАЦИОННОГО
УСТРОЙСТВА

А. В. Иваненко¹, В. Д. Усиков², В. С. Куфтов³,
Д. Н. Монашенко, А. Ю. Улитин¹ 40

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЗУЛЬТАТОВ
ПОЛИСОМНОГРАФИИ С УРОВНЕМ
СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА И ДАННЫМИ
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

А. О. Иванова, Е. А. Кондратьева, Л. С. Коростовцева,
Н. В. Дрягина, М. Ю. Фролова, Е. Г. Потемкина,
Ю. В. Свиричев, Н. Е. Иванова, М. И. Ярмолинская,
А. Н. Кондратьев 46

EXPERIMENTAL MODEL
OF TUBULAR RETRACTORS FOR ANTERIOR
PERCUTANEOUS CERVICAL DISCECTOMY
(a brief review of the literature and own research
with a cadaver experiment)

I. V. Balyazin-Parfenov, I. V. Basankin, V. F. Balyazin,
E. V. Balyazina, R. Sh. Abu Awimer, A. B. Bagaudinov,
A. A. Gulzatyan, G. R. Tulendinov, G. P. Zolotykh,
N. N. Khalyavkin, V. G. Efanov 7

ANATOMICAL AND TOPOGRAPHIC
SUBSTANTIATION OF SURGICAL TREATMENT
OF OBTURATOR NERVE NEURALGIA ON
CADAVERIC MATERIAL

V. A. Byvaltsev, A. A. Kalinin, A. K. Okoneshnikova,
D. K. Garmayeva, E. E. Sataridinova, I. A. Bulankina 13

THE POSSIBILITIES OF COMBINED BLOCK
FOR THE RELIEF OF VERTEBROGENIC
RADICULAR PAIN SYNDROME

M. Yu. Goncharov, Ya. A. Kniazeva 21

RESULTS OF THE APPLICATION OF THE METHOD
OF LASER VAPORIZATION WITH INTRAOPERATIVE
MONITORING OF THE POWER OF LASER
RADIATION IN THE TREATMENT OF
DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES OF THE
LUMBAR SPINE

A. V. Gorodnina, A. V. Ivanenko, A. Yu. Orlov 26

THE OUTCOMES OF SURGICAL
TREATMENT OF PATIENTS
WITH SEVERE ANEURYSMAL
SUBARACHNOID HEMORRHAGE

S. V. Ermakov, O. S. Belokon, A. P. Kornev, E. A. Grishko,
N. E. Ivanova, S. M. Karpov, V. V. Eliseev,
K. A. Samochernykh 31

COMPARATIVE ANALYSIS
OF THE PERFORMANCE
OF TRANSPEDICULAR FIXATION
IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY
BY THE “FREE HAND” METHOD
AND WITH THE HELP OF THE ORIGINAL
NAVIGATION DEVICE

A. V. Ivanenko, V. D. Usykov, V. S. Kuftov,
D. N. Monashenko, A. Yu. Ulitin 40

THE ASSOCIATION BETWEEN
THE POLYSOMNOGRAPHY DATA,
MELATONIN SECRETION
AND NEUROIMAGING DATA IN CHRONIC
DISORDERS OF CONSCIOUSNESS

A. O. Ivanova, E. A. Kondratyeva, L. S. Korostovtseva,
N. V. Dryagina, M. Yu. Frolova, E. G. Potyomkina,
Y. V. Sviryaev, N. E. Ivanova, M. I. Yarmolinskaya,
A. N. Kondratyev 46

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ
ПРИ РЕЦИДИВЕ И ПРОДОЛЖЕННОМ РОСТЕ
ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ

К. К. Куканов, М. М. Тастанбеков, Ю. М. Забродская,
В. В. Ушанов, О. М. Куканова, С. С. Кияшко,
Н. Е. Иванова, В. Е. Олюшин 55

АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА
ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

И. П. Марьенко, С. А. Лихачев, А. В. Клебан,
М. П. Можейко 63

СПОРАДИЧЕСКАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ
МЕЛАНОТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ
ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ:
РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д. А. Мурзаева, Н. А. Машкина, Е. Н. Самойлова,
А. А. Прищепов, А. В. Симонов, Ю. М. Забродская 71

НЕЙРОБЛАСТОМЫ И ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ
ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А. С. Нечаева, М. В. Мацко, А. Ю. Улитин,
Е. Н. Имянитов, А. Г. Иевлева, И. В. Бизин 77

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛЬНОГО
ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА ГЛИОБЛАСТОМ
(ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

О. В. Острейко, В. Ю. Черebilло, А. И. Холявин,
Г. В. Гаврилов, А. А. Гусев, О. Ю. Вековищева 88

ТЕПЛОФИЗИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ
ГЛИОМ

О. В. Острейко, Г. Ю. Юкина, Е. Г. Сухорукова,
Н. В. Михайлова, Н. М. Юдинцева, М. А. Шевцов,
А. В. Беликов, Ю. В. Федорова 97

НОВАЯ МОДЕЛЬ АЛГОРИТМА
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ
ИЦЕНКО-КУШИНГА И ЭКТОПИЧЕСКОГО АКТИВНОГО
ЗАВИСИМОГО СИНДРОМА

И. А. Рудаков, А. В. Савелло, В. Ю. Черebilло,
А. А. Пальцев, Н. В. Курицына 103

НЕОТЛОЖНАЯ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКАЯ
ПОМОЩЬ У ПАЦИЕНТОВ С ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
ОПУХОЛЯМИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО
СТАЦИОНАРА

А. Ю. Рында, О. А. Павлов, О. П. Вербицкий,
М. Ю. Подгорняк 110

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ
ПО ПРЕПАРАТУ ДИБУФЕЛОН

В. А. Салтанова, Л. И. Рейхерт, Е. В. Белова,
О. А. Кичерова 116

CLINICAL FEATURES
IN RECURRENCE AND PROGRESSION
OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS

K. K. Kukanov, M. M. Tastanbekov, Yu. M. Zabrodskaya,
V. V. Ushanov, O. M. Kukanova, S. S. Kiyashko,
N. E. Ivanova, V. E. Olyushin 55

ALGORITHM FOR DETERMINING
THE TYPE OF VESTIBULAR DYSFUNCTION
IN PATIENTS WITH VERTIGO

I. P. Maryenko, Likhachev S. A., Kleban A. V.,
Mozheiko M. P. 63

SPORADIC MALIGNANT
MELANOTIC NERVE SHEATH TUMOR:
RARE CLINICAL CASE

D. A. Murzaeva, N. A. Mashkina, E. N. Samoilova,
A. A. Prishchepov, A. V. Simonov, Y. M. Zabrodskaya 71

NEUROBLASTOMA AND GANGLIONEUROBLASTOMA
OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
IN ADULT PATIENTS: CLINICAL AND MOLECULAR
GENETIC ASPECTS

A. S. Nechaeva, M. V. Matsko, A. Yu. Ulitin,
E. N. Imyaninov, A. G. Iyevleva, I. V. Bizin 77

MINIMALLY INVASIVE LASER HYPERTHERMIA
IN THE COMPLEX TREATMENT OF LOCAL
CONTINUED GROWTH OF GLIOBLASTOMAS
(PILOT STUDY)

O. V. Ostreyko, V. Yu. Cherebillo, A. I. Kholyavin,
G. V. Gavrilov, A. A. Gusev, O. Yu. Vekovischeva 88

THERMOPHYSICAL MODELING
AND RESULTS OF AN EXPERIMENTAL
STUDY OF LASER HYPERTHERMIA
IN GLIOMAS

O. V. Ostreyko, G. Yu. Yukina, E. G. Sukhorukova,
N. V. Mikhaylova, N. M. Yudincheva, M. A. Shevtsov,
A. V. Belikov, Yu. V. Fyodorova 97

A NEW MODEL OF THE ALGORITHM
FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
OF CUSHING'S DISEASE AND ECTOPIC ACTH
DEPENDENT SYNDROME

I. A. Rudakov, A. V. Savello, V. Yu. Cherebillo,
A. A. Paltsev, N. V. Kuritsyna 103

EMERGENCY NEUROONCOLOGICAL
CARE IN PATIENTS WITH MALIGNANT
TUMORS IN THE CONDITIONS
OF A CITY HOSPITAL

A. Yu. Rynda, O. A. Pavlov, O. P. Verbitsky,
M. Yu. Podgorniyak 110

NEW POSSIBILITIES FOR THE TREATMENT
OF EPILEPSY: A REVIEW OF LITERATURE DATA
ON DIBUFELON

V. A. Saltanova, L. I. Reikherth, E. V. Belova,
O. A. Kicherova 116

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ПЕРВИЧНЫМИ
НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ
ЛОКАЛИЗАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

И. А. Соколов, А. Ю. Улитин, А. В. Василенко,
М. А. Булаева 122

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ
ГЛИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ И ЛУЧЕВОГО НЕКРОЗА
С ПОМОЩЬЮ ПРИЗНАКОВ РАДИОМИКИ

С. Н. Соловьева, А. С. Шершевер, Е. А. Дайнеко,
Е. Е. Сурова, Е. Ф. Аскарова 128

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗРЫВОМ
ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ
СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ
ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМИ И МИКРОХИРУРГИЧЕСКИМ
МЕТОДАМИ (продолжение Российского Исследования
Хирургии Аневризм)

Т. А. Шатохин, О. С. Белоконь, В. В. Елисеев,
И. М. Шетова, В. А. Лукьянчиков, В. В. Крылов 134

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT
OF PATIENTS WITH EPILEPSY
ASSOCIATED WITH PRIMARY
NEUROEPITHELIAL BRAIN TUMORS
OF SUPRATENTORIAL LOCALIZATION
IN ADULTS

I. A. Sokolov, A. Yu. Ulitin, A. V. Vasilenko,
M. A. Bulaeva 122

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF A RECURRENT
GLIAL TUMOR FROM RADIATION NECROSIS
BY SIGNS OF RADIOMICS

S. N. Soloveva, A. S. Shershever, E. A. Daineko,
E. E. Surova, E. F. Askarova 128

A COMPARATIVE ASSESSMENT
OF THE RESULTS OF THE TREATMENT
OF PATIENTS WITH A RUPTURE OF CEREBRAL
ANEURYSM IN THE ACUTE PERIOD
OF SUBARACHNOID HEMORRHAGE
WITH ENDOVASCULAR AND MICROSURGICAL
METHODS (continued Russian study of aneurysm surgery)

T. A. Shatohin, O. S. Belokon', V. V. Eliseev,
I. M. Shetova, V. A. Luk'yanchikov, V. V. Krylov 134

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

КЛИПИРОВАНИЕ АНЕВРИЗМЫ СТВОЛА
БАЗИЛЯРНОЙ АРТЕРИИ ИЗ КЕУНОЛЕ-РЕТРО-
СИГМОВИДНОГО ДОСТУПА, ДОПОЛНЕННОГО
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АССИСТЕНЦИЕЙ
(клинический случай и обзор литературы)

Р. С. Джинджихадзе, Р. Л. Камбиев, А. В. Поляков,
Г. Ю. Страхов, А. Д. Зайцев, И. О. Богданович 145

МЕНИНГИОМА ОСНОВАНИЯ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ
ЯМКИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ
И СИРИНГОМИЕЛИЕЙ: ВЫБОР ТАКТИКИ
ЛЕЧЕНИЯ (описание клинического случая)

В. В. Карнаухов, Д. Н. Окишев, Р. А. Султанов,
М. В. Галкин, К. В. Шевченко, А. А. Кочетова,
В. К. Пошатаев, С. В. Танышин, В. Н. Шиманский 152

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: МЕХАНИЗМЫ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНО
ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ
(обзор литературы)

Е. А. Садовничук, М. П. Топузова, В. А. Малько,
О. А. Щербакова, Г. Н. Бисага 158

REVIEWS OF LITERATURE AND CLINICAL CASES

BASILAR ARTERY TRUNK ANEURYSM
CLIPPING VIA KEYHOLE RETROSIGMOID
APPROACH WITH ENDOSCOPIC ASSISTANCE
(clinical case and literature review)

R. S. Dzhindzhikhadze, R. L. Kambiev, A. V. Polyakov,
G. Yu. Strakhov, A. D. Zaitsev, I. O. Bogdanovich 145

POSTERIOR FOSSA MENINGIOMA
ASSOCIATED WITH HYDROCEPHALUS
AND SYRINGOMYELIA:
A CHOICE OF TREATMENT TACTICS

V. V. Karnaukhov, M. V. Galkin, R. A. Sultanov,
D. N. Okishev, K. V. Schevchenko, A. A. Kochetova,
V. K. Poshataev, S. V. Tanyashin, V. N. Shimanskiy 152

MULTIPLE SCLEROSIS: MECHANISMS
OF NEURODEGENERATION. INSTRUMENTAL
MARKERS OF NEURODEGENERATION
(literature review)

E. A. Sadovnichuk, M. P. Topuzova, V. A. Malko,
O. A. Shherbakova, G. N. Bisaga 158

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ. 164

ЮБИЛЕЙ ПРОФЕССОРА ВАЛЕРИЯ ИВАНОВИЧА ДАНИЛОВА



19 мая 2023 года исполнилось 75 лет заведующему кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Казанского государственного медицинского университета Данилову Валерию Ивановичу. Валерий Иванович родился в семье потомственного механика стекольного завода. После окончания в 1966 году одиннадцатилетней школы с золотой медалью он поступил на лечебно-профилактический факультет Казанского государственного медицинского института (1966 г.).

На шестом курсе выполнил первую научную работу «Диагностика и лечение травматических субдуральных гидром головного мозга».

После окончания медицинского института с отличием прошел клиническую ординатуру по нейрохирургии. В октябре 1976 года защитил кандидатскую диссертацию «Динамика прочности и эластичности межпозвонковых дисков человека в онтогенезе».

За работы в области биомеханики позвоночника в 2009 году был избран действительным членом Российской Академии инженерных наук имени А. М. Прохорова.

1 сентября 1977 года был принят в штат Казанского государственного медицинского института, прошел путь от ассистента до профессора, в декабре 1994 года защитил докторскую диссертацию «Система регуляции церебрального кровообращения у больных с опухолями головного мозга и фармакологическая коррекция ее нарушений».

За изучение проблем мозгового кровообращения награжден Почетным дипломом отделения физиологии АН СССР (1991 г.). За внедрение димефосфона в широкую практику в качестве вазоактивного средства для нормализации функций нервной системы присвоено звание лауреата Государственной премии в области науки и техники Республики Татарстан (1994 г.).

В ноябре 1996 г. избран профессором кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, а с 2000 г. — по конкурсу избран заведующим кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета постдипломного образования, им опубликовано более 490 научных работ.

Научное направление кафедры — «Клиника, диагностика, лечение и реабилитация больных с социально-значимыми органическими поражениями нервной системы; социально-гигиенические аспекты оказания медицинской помощи». Под руководством проф. В. И. Данилова защищены 2 докторские диссертации и 18 кандидатских диссертаций; готовятся к защите 2 кандидатские диссертации, выполняются 2 докторские и 1 кандидатская диссертации.

Проф. В. И. Данилов — президент VII Всероссийского съезда нейрохирургов (Казань, 2015 г.). С его участием подготовлены и проведены Курсы Всемирной Федерации нейрохирургов, III Всероссийская конференция по детской нейрохирургии, I, II и III международные конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии, V Российско-японский симпозиум, ряд российских симпозиумов и 4 Пленума правления Ассоциации нейрохирургов России.

Заслуженный врач Республики Татарстан (1999) и Российской Федерации (2008), учредитель, организатор и председатель Правления Ассоциации нейрохирургов Республики Татарстан (2004 г.). Член правления Ассоциации нейрохирургов России (с 2006 г.). В 2009–2015 гг. — вице-президент Ассоциации нейрохирургов России. Член Ученого совета КГМУ и Ученого совета факультета последипломного образования. Главный внештатный нейрохирург МЗ РТ (с 2003 года по 2023 год).

Награжден медалью «За заслуги» Казанского государственного медицинского университета (2014 г.), именной медалью И. С. Бабчина (2016 г.), медалью «100 лет образования Татарской Автономной Советской Социалистической Республики» (2020 г.), медалью имени профессора К. И. Харитоновой «За верность нейрохирургии» (2021 г.). Проф. Данилов В. И. — лауреат премии «Врач года» (2014 г.), Республиканского конкурса «Врач года — Ак Чэчэклер». Проф. В. И. Данилов — лауреат общенациональной премии «Профессор года» (2020 г.).



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТУБУЛЯРНЫХ РЕТРАКТОРОВ ДЛЯ ПЕРЕДНЕЙ ЧРЕСКОЖНОЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСКЭКТОМИИ

(краткий обзор литературы

и собственные исследования с кадаверным экспериментом)

И. В. Балязин-Парфенов¹, И. В. Басанкин², В. А. Балязин¹, Е. В. Балязина¹,
Р. Ш. Абу Авимер¹, А. Б. Багаудинов², А. А. Гюльзатян², Г. Р. Тулендинов³,
Г. П. Золотых Г. П.¹, Н. Н. Халявкин⁴, В. Г. Ефанов⁴

¹ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29,
кафедра нервных болезней и нейрохирургии,

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1
МЗ Краснодарского Края, Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16, отделение нейрохирургии № 3

³ФГБОУ ВО Куб ГМУ МЗ РФ, кафедра судебной медицины, 350063, Российская Федерация,

⁴Краснодарский край, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4.

Россия, Ростов-на-Дону, ГБУ РО «РОКБ» ул. Благодатная, 170

РЕЗЮМЕ: Описаны малоинвазивные методы лечения грыж межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника с помощью устройств иностранного происхождения, вводимых чрескожно в межпозвоночное пространство. А в условиях необходимости импортозамещения актуальность дальнейших собственных разработок устройств для малоинвазивной передней цервикальной дискэктомии остается крайне высокой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Разработать отечественную систему тубулярных ретракторов для микрохирургической малоинвазивной или эндоскопической микродискэктомии с отработкой оперативной техники на кадаверном эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Проведен кадаверный эксперимент переднего малоинвазивного доступа для выполнения малоинвазивной дискэктомии со тел стабилизацией смежных позвонков различными имплантатами.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Разработана отечественная система тубулярных ретракторов для микрохирургической малоинвазивной или эндоскопической микродискэктомии с возможностью крепления к операционному столу, получен патент РФ на изобретение № 2790945 от 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Разработанное устройство — система тубулярных ретракторов с возможностью крепления к операционному столу, является простым и удобным в использовании, что актуально в условиях необходимости импортозамещения. Разработанная система позволяет использовать любые импланты для стабилизации оперируемого сегмента шейного отдела позвоночника на усмотрение оперирующего хирурга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: малоинвазивная передняя шейная микродискэктомия, тубулярные ретракторы, остеохондроз шейного отдела позвоночника, грыжи межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника.

Для цитирования: Балязин-Парфенов И. В., Басанкин И. В., Балязин В. А., Балязина Е. В., Абу Авимер Р. Ш., Багаудинов А. Б., Гюльзатян А. А., Тулендинов Г. Р., Золотых Г. П., Халявкин Н. Н., Ефанов В. Г. Экспериментальная модель тубулярных ретракторов для передней чрескожной цервикальной дискэктомии (краткий обзор литературы и собственные исследования с кадаверным экспериментом). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):7–12. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_7

EXPERIMENTAL MODEL OF TUBULAR RETRACTORS FOR ANTERIOR PERCUTANEOUS CERVICAL DISCECTOMY (A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE AND OWN RESEARCH WITH A CADAVER EXPERIMENT)

I. V. Balyazin-Parfenov¹, I. V. Basankin², V. F. Balyazin¹, E. V. Balyazina¹, R. Sh. Abu Awimer¹, A. B. Bagaudinov²,
A. A. Gulzatyan², G. R. Tulendinov³, G. P. Zolotikh¹, N. N. Khalyavkin⁴, V. G. Efanov⁴

ABSTRACT: Minimally invasive methods of treatment of herniated intervertebral discs of the cervical spine using devices of foreign origin inserted percutaneously into the intervertebral space are described. And in the context of the need for import substitution, the relevance of further in-house development of devices for minimally invasive anterior cervical discectomy remains extremely high.

THE PURPOSE OF THE STUDY: to develop a domestic system of tubular retractors for microsurgical minimally invasive or endoscopic microdiscectomy with the development of surgical techniques on a cadaver experiment.

MATERIALS AND METHODS: A cadaverous experiment of anterior minimally invasive access was performed to perform minimally invasive discectomy with complete stabilization of adjacent vertebrae with various implants.

RESULTS: A domestic system of tubular retractors for microsurgical minimally invasive or endoscopic microdiscectomy with the possibility of attachment to the operating table has been developed, a patent of the Russian Federation for invention No. 2790945 of 2022 has been obtained.

CONCLUSION: The developed device — a system of tubular retractors with the possibility of attachment to the operating table, is simple and convenient to use, which is relevant in the context of the need for import substitution. The developed system allows using any implants to stabilize the operated segment of the cervical spine at the discretion of the operating surgeon.

KEY WORDS: minimally invasive anterior cervical microdiscectomy, tubular retractors, osteochondrosis of the cervical spine, herniated intervertebral discs of the cervical spine.

For citation: Balyazin-Parfenov I. V., Basankin I. V., Balyazin V. A., Balyazina E. V., Abu Avimer R. S., Bagaudinov A. B., Gulzatyan A. A., Tulendinov G. R., Zolotykh G. P., Khalyavkin N. N., Efanov V. G. Experimental model of tubular retractors for anterior percutaneous cervical discectomy (a brief overview literature and own research with a cadaver experiment). *The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov*. 2023;14(3):7–12. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_7

Введение. Остеохондроз шейного отдела позвоночника встречается в 49,2 % [19], часто осложняется появлением грыж межпозвонковых дисков, которые приводят к развитию цервикальной миелопатии. Передняя шейная дискэктомия с фиксацией является золотым стандартом хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями шейных межпозвонковых дисков (Zhang T., Guo N., Gao G., 2022; Charalampidis A., Hejrati N., Ramakonar H., 2022; Simon Mazas S., Benzakour A., Castelain J-E., 2019; Laratta J.L., Shillingford J.N., Saifi C., 2018; de Rooij J.D., Karasin B., Grzelak M., 2021), используется уже давно и ее усовершенствованным вариантом стала малоинвазивная или эндоскопическая микродискэктомия. Малоинвазивные методы становятся все более популярными благодаря уменьшению кровопотери, послеоперационного болевого синдрома, более быстрому восстановлению, уменьшению длительности пребывания в стационаре. Внедрение чрезкожной шейной дискэктомии улучшило результаты хирургического лечения пациентов, способствует сокращению продолжительности пребывания в клинике, увеличению оборота коек и повышению качества оказания медицинской помощи (Jiang et al., 2020). А у тщательно отобранных пациентов в ряде случаев выполняется амбулаторная микрохирургическая декомпрессия дегенеративного шейного отдела позвоночника, которая безопасна и имеет низкую частоту госпитализации и повторных операций (Helseth O., Lieda B., Heskestada B., et. al., 2019). Но существенной разницы в клинических результатах между чрезкожной эндоскопической шейной дискэктомией и передней межтеловой дискэктомией не существует (Ren Y. и соавторы, 2020). Расширение использования методик малоинвазивной хирургии в лечении патологий позвоночника в последние годы привело к внедрению тубулярных (трубчатых) ретракторов. Тубулярные ретракторы широкого диаметра обеспечивают небольшое, но достаточное пространство для выполнения микрохирургического

оперативного лечения под операционным микроскопом. В зарубежных странах для передней цервикальной дискэктомии уже применяются как трубчатая ретракторная система MetrX (Medtronic), так и трубчатая ретракторная система EasyGO (Туттинген, Германия). В литературе представлен опыт использования EasyGo — трубчатой ретракторной системы для передней цервикальной декомпрессии, обеспечивающей достаточное пространство для методик под операционным микроскопом (Encarnacion M. De J., Castillo R.E.B., Matos Y., 2022). Однако, все описанные и используемые трубчатые ретракторные системы зарубежного производства. В сложившейся в стране ситуации, в условиях попыток санкционного давления назрела необходимость не только импортозамещения, но и полной автономной независимости от иностранных производителей.

Нами поставлена **цель** — разработать отечественную систему тубулярных ретракторов для микрохирургической малоинвазивной или эндоскопической микродискэктомии с отработкой оперативной техники на кадаверном эксперименте.

Поставленная цель достигнута решением задачи — разработано технологичное, конструктивно простое, малокомпонентное, эффективное устройство, позволяющее проводить малоинвазивное или эндоскопическое чрезкожное удаление грыж межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника с одновременной последующей стабилизацией оперируемого сегмента шейного отдела.

Материалы и методы исследования: Проведен кадаверный эксперимент по удалению шейного межпозвонкового диска из малоинвазивного портального доступа разработанными тубулярными ретракторами и установкой межтеловых имплантов различных конструкций и производителей (собственного изобретения, меш и Solis, Stryker Spine Inc.) с флюороскопическим контролем.

Результаты. Разработан набор тубулярных ретракторов с системой крепления к операционному столу,

получен патент РФ на изобретение № 2790945. На рисунке 1 изображено разработанное устройство: стержень для прокола, с находящимся внутри него стилетом для внедрения в патологический межпозвонковый диск с круглой ручкой и прикрепленным к стилету перпендикулярно пальцем для ограничения погружения стилета в диск, сами тубулярные ретракторы для расширения рабочего канала с прорезью и ручкой на противоположной прорези стороне для удерживания трубки в операционной ране гибким рукавом.



Рисунок 1. Общий вид устройства (набора тубулярных ретракторов с системой крепления к операционному столу).

В составе устройства имеется кронштейн, позволяющий закрепить всю разработанную систему к операционному столу. Кронштейн собирается из трех частей: первая его часть — ползун, на котором закреплены рукава, состоящие из цилиндрических и сферических членов, надетых на трос, натяжения которого приводит рукав в жесткое состояние (аналогично церебральному ретрактору), для удерживания в ране стержня для прокола и тубулярного ретрактора. Вторая часть кронштейна — металлический стержень прямоугольного сечения, по которому передвигается ползун для удобства хирурга, так как возможна фиксация ползуна на металлическом стержне прямоугольного сечения. Этот металлический стержень прямоугольного сечения вставляется в стержень круглого сечения (третья часть кронштейна), которая крепится к операционному столу стандартным креплением операционного стола (рисунок 2).

Стержень для прокола — стальной стержень диаметром 7 мм, длиной 220 мм, с каналом внутри диаметром 3 мм для введения острого стилета, с ручкой для удерживания стержня в рукаве (Рисунок 3). При расширении операционного канала тубулярные ретракторы своей прорезью, расположенной на противоположной их ручке для удерживания стороне, проходят через ручку стержня для прокола.



Рисунок 2. Кронштейн для фиксации устройства к операционному столу, с ползуном и рукавами. В одном из рукавов закреплён стержень для прокола.



Рисунок 3. Стержень для прокола со стилетом и ручкой для удерживания стержня в рукаве.

Для осуществления малоинвазивного переднего доступа к шейным межпозвонковым дискам выполняется небольшой, до 1,5 см длиной, кожный разрез на шее у края грудинноключичнососцевидной мышцы, с рассечением поверхностной фасции шеи. Затем, под ЭОП контролем, фиксированный в рукаве стержень для прокола с убранным внутрь стилетом вводим, доходя до передней поверхности тел шейных позвонков. С помощью ЭОПа определяем уровень необходимого межпозвонкового диска и внедряем стилет стержня для прокола в необходимый межпозвонковый диск для закрепления на уровне удаления грыжи межпозвонкового диска шейного отдела позвоночника. Теперь для расширения рабочего канала поочередно надеваем на стержень для прокола тубулярные ретракторы. Последний, самый широкий тубулярный ретрактор фиксируем во втором гибком рукаве, также закрепленном на операционном столе с помощью кронштейна.

Малоинвазивный доступ отработан в кадаверном эксперименте. В рентген операционной после разметки кожи под ЭОП-контролем, выполнен разрез кожи до 1,5 см и введен стержень для прокола с убранным внутрь стилетом до необходимого межпозвонкового диска, после чего в глубине раны стержень фиксирован в данном межпозвонковом диске (рисунки 4 и 5).



Рисунок 4. Выполнен разрез кожи до 1,5 см и введен стержень для прокола.



Рисунок 5. Стилест стержня для прокола введен в межпозвонковый диск.

Затем на стержень надеваются трубки для расширения рабочего канала с прорезью и ручкой для удерживания трубки по очереди для последовательного расширения тоннеля операционного канала. После установки самого широкого тубулярного ретрактора — 32 мм (рисунки 6) и фиксации его во втором рукаве, закрепленном в кронштейне, стержень для прокола удаляем (рисунки 7).

После осмотра образовавшейся рабочего канала эндоскопом, удаляем пораженный грыжей межпозвонковый диск. После удаления межпозвонкового диска устанавливаем разработанный нами имплантат оригинальной конструкции. Контроль гемостаза в ране, после чего выполняется косметическое ушивание кожного разреза. Возможно проведение операции на нескольких уровнях.

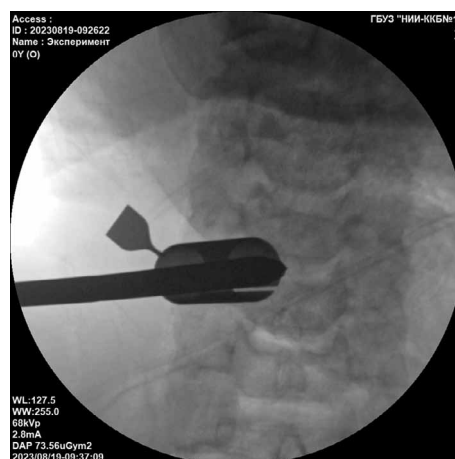


Рисунок 6. Установлен самый широкий тубулярный ретрактор.



Рисунок 7. Самый широкий тубулярный ретрактор зафиксирован в рукаве, стержень для прокола удален.

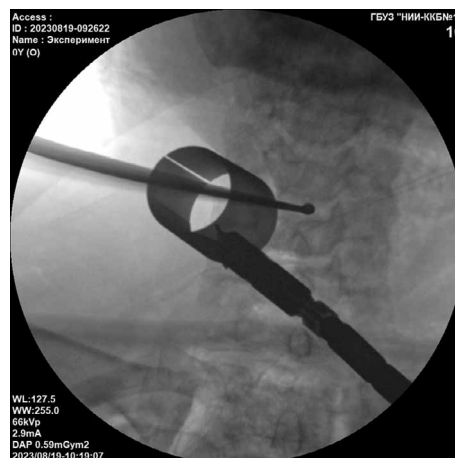


Рисунок 8. Удаление межпозвонкового диска.

Произведено удаление межпозвонкового диска (рисунки 8). После удаления межпозвонкового диска в эксперименте производится стабилизация смежных позвонков различными стабилизирующими устройствами. Первый вариант — стабилизация кейджем собственной разработки (Рисунки 9) и контроль положения кейджа под ЭОПом (рисунки 10).

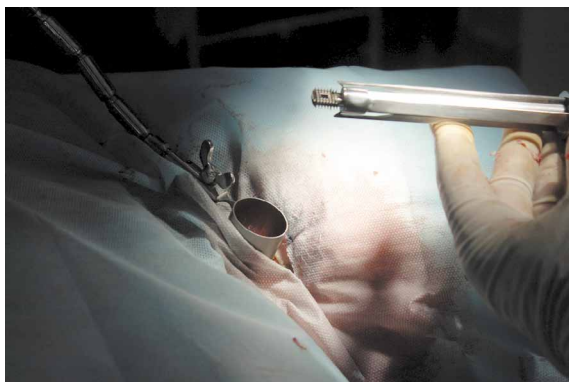


Рисунок 9. Стабилизация кейджем собственной разработки.



Рисунок 10. Контроль положения кейджа под ЭОПом.

Также через доступ, осуществленный разработанными тубулярными ретракторами, возможно стабилизировать смежные позвонки с помощью меша (рисунок 11).



Рисунок 11. Стабилизация смежных позвонков с помощью меша, установленного из доступа разработанными тубулярными ретракторами.

Возможно также из доступа разработанными тубулярными ретракторами стабилизировать смежные шейные позвонки кейджем типа Solis, Stryker Spine Inc. (рисунок 12), или любыми другими кейджами на усмотрение оперирующего хирурга.



Рисунок 12. Имплантация кейджа Solis, Stryker Spine Inc. в эксперименте на кадавере из доступа разработанными тубулярными ретракторами.



Рисунок 13 а, б. Рентгеноконтроль положения кейджа типа Solis, Stryker Spine Inc.

Закключение. Разработано отечественное устройство для малоинвазивного удаления грыж межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника, на который получен патент РФ на изобретение № 2790945 от 2022 г. (рисунок 14), что актуально в условиях необходимости импортозамещения. Настоящее устройство-система тубулярных ретракторов с возможностью крепления к операционному столу, является простым и удобным в использовании с расширением возможностей манипулирования инструментами в рабочем канале под разными углами и полное удаление фрагментов грыжи межпозвонко-

вого диска шейного отдела. Из малоинвазивного доступа разработанными тубулярными ретракторами позволяют после удаления межпозвонкового диска шейного отдела позвоночника использовать любые импланты для стабилизации оперируемого сегмента шейного отдела позвоночника на усмотрение оперирующего хирурга.



Рисунок 14. Патент на изобретение «Устройство для чрескожного удаления грыж межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника с эндоскопической ассистенцией».

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
Балязин Парфенов Игорь Викторович/
Balyazin-Parfenov Igor Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-3239-5954>

Басанкин Игорь Вадимович/
Basankin Igor Vadimovich
<https://orcid.org/0000-0003-3549-0794>

Балязин Виктор Александрович/
Balyazin Victor Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Балязина Елена Викторовна/
Balyazina Elena Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0002-9967-4405>

Рамзи Шабан Абу Авимер/
Abu Avimer Ramzi Shaban
<https://orcid.org/0009-0003-8513-3397>

Багаудинов Ахмат Багаудинович/
Bagaudinov Achmat Bagaudinovich
<https://orcid.org/0000-0003-0270-6800>

Гюльзатян Абрам Акопович/
Giulzatyan Abram Akopovich
<https://orcid.org/0000-0003-1260-4007>

Золотых Глеб Павлович /
Zolotykh Gleb Pavlovich
<https://orcid.org/0009-0007-4410-1750>

Тулендинов Гамир Равильевич /
Tulendinov Gamir Ravilyevich
<https://orcid.org/0000-0001-9321-0274>

Ефанов Владимир Георгиевич /
Efanov Vladimir Georgievich
<https://orcid.org/0000-0002-7019-853X>

Халявкин Николай Николаевич /
Khalyavkin Nikolay Nikolaevich
<https://orcid.org/0009-0004-7821-7880>

Литература/References

- Charalampidis A, Hejrati N, Ramakonar H, Kalsi PS, Massicotte EM, Fehlings MG. Clinical outcomes and revision rates following four-level anterior cervical discectomy and fusion. *Sci Rep.* 2022;12(1):5339. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09389-1>
- Laratta JL, Shillingford JN, Saifi C, Riew KD. Cervical Disc Arthroplasty: A Comprehensive Review of Single-Level, Multilevel, and Hybrid Procedures. *Global Spine J.* 2018;8(1):78–83. <https://doi.org/10.1177/2192568217701095>
- Encarnacion MJ, Castillo REB, Matos Y, Bernard E, Elenis B, Oleinikov B, Nurmukhametov R, Castro JS, Volovich A, Dosanov M, Efe IE. EasyGO!-assisted microsurgical anterior cervical decompression: technical report and literature review. *Neurol Neurochir Pol.* 2022; 56(3):281–284. <https://doi.org/10.5603/pjnns.a2022.0027>
- Jiang Z, Wang A, Wang C, Kong W. Analysis of compliance and efficacy of integrated management of whole process in the choice of percutaneous full-endoscopic surgery for patients with cervical disc herniation. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):381. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01920-2>
- Zhang T, Guo N, Gao G, Liu H, Li Y, Gao F, Zhang Q, Tao X, Yang W, Wang Y. Comparison of outcomes between Zero-p implant and anterior cervical plate interbody fusion systems for anterior cervical decompression and fusion: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2022 Jan 25;17(1):47. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-02940-w>
- Helseth Ø, Lied B, Heskestad B, Ekseth K, Helseth E. Retrospective single-centre series of 1300 consecutive cases of outpatient cervical spine surgery: complications, hospital readmissions, and reoperations. *Br J Neurosurg.* 2019;33(6):613–619. <https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1675587>



АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕВРАЛГИИ ЗАПИРАТЕЛЬНОГО НЕРВА НА КАДАВЕРНОМ МАТЕРИАЛЕ

В. А. Бывальцев^{1,2}, А. А. Калинин^{1,2}, А. К. Оконешникова⁴, Д. К. Гармаева⁴,
Э. Е. Сатардинова³, И. А. Буланкина¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, Красного Восстания ул., 1, Иркутск, 664003;

² ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Иркутск», Боткина ул., 10, Иркутск, 664005;

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования —
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Юбилейный мкр-н, 100, Иркутск, 664049;

⁴ ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»,
Белинского ул., 58, Якутск, 677000.

РЕЗЮМЕ. В настоящее время существуют противоречивые данные о результатах хирургического лечения пациентов с невралгией запирающего нерва при хроническом болевом синдроме в области тазобедренного сустава. Имеющаяся в специализированной литературе немногочисленная информация указывает на частую вариативную изменчивость запирающего нерва и его ветвей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить топографические особенности запирающего нерва и его ветвей в кадаверном исследовании для анатомического обоснования хирургического лечения при его невралгии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: изучено 30 нижних конечностей (15 правых и 15 левых) от 15 кадаверов (10 мужчин, 5 женщин). Возраст умерших варьировал от 45 до 70 лет. Расово-этническая принадлежность включала в себя 8 кадаверов европеоидной расы, 7 монголоидной расы. Выделение запирающего нерва и его ветвей проводили методом послышной препаровки от запирающего канала до нижней трети бедренной кости по линии Кена.

РЕЗУЛЬТАТЫ: локализация бифуркации запирающего нерва в 80 % случаев происходила внутри запирающего канала, в 13,3 % — после выхода из канала и в 6,7 % — внутри полости малого таза. Иннервация капсулы тазобедренного сустава осуществлялась за счет суставной ветви, отходящей в большинстве случаев от общего ствола запирающего нерва внутри одноименного канала в 77,3 %, из его передней ветви в 16,7 %, из его задней ветви в 10 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: детальное знание анатомии и достоверная информация о вариантном строении запирающего нерва и его ветвей позволят улучшить результаты хирургического лечения пациентов с хроническим болевым синдромом в области тазобедренного сустава, обусловленным невралгией запирающего нерва. С учетом обнаруженных анатомо-топографических особенностей необходима дополнительная точка деструкции суставной ветви запирающего нерва, которая охватит широкий диапазон воздействия на вне зависимости от её отхождения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тазобедренный сустав, кадаверный материал, запирающий нерв, суставная ветвь, деструкция нерва.

Для цитирования: Бывальцев В. А., Калинин А. А., Оконешникова А. К., Гармаева Д. К., Сатардинова Э. Е., Буланкина И. А. Анатомо-топографическое обоснование хирургического лечения невралгии запирающего нерва на кадаверном материале. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023; 15(3):13–20. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_13

ANATOMICAL AND TOPOGRAPHIC SUBSTANTIATION OF SURGICAL TREATMENT OF OBTURATOR NERVE NEURALGIA ON CADAVERIC MATERIAL

V. A. Byvaltsev^{1,2}, A. A. Kalinin^{1,2}, A. K. Okoneshnikova⁴, D. K. Garmaeva⁴, E. E. Satardina³, I. A. Bulankina¹

¹ Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya st., Irkutsk, 664003, Russia;

² Railway Clinical Hospital, 10, Botkina st., Irkutsk, 664005, Russia;

³ State Medical Academy of Continuing Education, 100, Jubileyniy micr., Irkutsk 664049, Russia;

⁴ M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, 58, Belinsky st., Yakutsk 667000, Russia.

SUMMARY. Currently, there are conflicting data on the results of surgical treatment of patients with obturator neuralgia in chronic pain in the hip joint. The scarce information available in the specialized literature indicates frequent variability of the obturator nerve and its branches.

PURPOSE OF THE STUDY: to study the topographic features of the obturator nerve and its branches in a cadaveric study for the anatomical justification of surgical treatment for its neuralgia.

MATERIALS AND METHODS: 30 lower limbs (15 right and 15 left) from 15 cadavers (10 men, 5 women) were studied. The age of the deceased varied from 45 to 70 years. Racial and ethnic affiliation included 8 cadavers of the Caucasoid race, 7 of the Mongoloid race. The obturator nerve and its branches were isolated by layer-by-layer preparation from the obturator canal to the lower third of the femur along the Ken line.

RESULTS: localization of the bifurcation of the obturator nerve in 80 % of cases occurred inside the obturator canal, in 13.3 % — after exiting the canal, and in 6.7 % — inside the pelvic cavity. The innervation of the capsule of the hip joint was carried out by the articular branch, which in most cases departed from the common trunk of the obturator nerve inside the canal of the same name in 77.3 %, from its anterior branch in 16.7 %, from its posterior branch in 10 %.

CONCLUSION: detailed knowledge of anatomy and reliable information about the variant structure of the obturator nerve and its branches will improve the results of surgical treatment of patients with chronic pain in the hip joint due to obturator nerve neuralgia. Taking into account the found anatomical and topographic features, an additional point of destruction of the articular branch of the obturator nerve is needed, which will cover a wide range of impact on, regardless of its origin.

KEY WORDS: hip joint, cadaver material, obturator nerve, articular branch, nerve destruction.

For citation: Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Okoneshnikova A.K., Garmaeva D.K., Satardinova E.E., Bulankina I.A. Anatomical and topographic substantiation of surgical treatment of obturator nerve neuralgia on cadaveric material. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023; 1(3):13–20. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_13

Введение. Одной из распространенных туннельных невропатий тазового пояса является синдром запирающего нерва, который в 1840 г. был описан английским хирургом J. Howship и в 1848 г. немецким неврологом М. Romberg [1, 2]. Данный синдром представлен компрессией запирающего нерва в одноименном канале за счет остеофитов прилежащих костей, посттравматического фиброза, выпячивания паховой грыжи, ятрогенных причин (ортопедическая, урологическая, гинекологическая хирургии), компрессионных поражений опухолевого генеза, воспалительных заболеваний мягких тканей [1]. Клинически синдром запирающего нерва характеризуется нарушением чувствительности и болью в области тазобедренного сустава (ТБС), паховой области с распространением во внутреннюю часть бедра и иррадиацией до коленного сустава [1,2]. Возможно развитие гипотрофии мышц внутренней части бедра с нарушением приведения бедра, что проявляется нарушением устойчивости при стоянии и ходьбе [1].

Диагностика причин хронического болевого синдрома (ХБС) в области ТБС является крайне сложной задачей для клиницистов [3]. Так, его появление может быть связано с различными заболеваниями костно-суставного, капсульно-связочного, мышечно-сухожильного аппаратов и сосудисто-нервных структур [1–3]. Комплексное применение клинических и инструментальных методик расширили дифференциальную диагностику ХБС в области ТБС и в подавляющем большинстве случаев позволяют выявить причины внутрисуставного или внесуставного характеров [2].

Точная верификация и лечение невралгии запирающего нерва на сегодняшний день остается одной из актуальных проблем. Знание классической анатомии запирающего нерва и его ветвей в полной мере не способствует абсолютному снижению частоты неудовлетворительных послеоперационных результатов пункционных методик денервации при ХБС в об-

ласти ТБС [4]. В связи с чем, определение вариативности строения ветвей запирающего нерва занимает доминирующее значение в клинической практике [4,5]. Так, при выполнении деструкции суставной ветви запирающего нерва знание различных вариантов её отхождения потенциально позволит влиять на выбор точки денервации при отсутствии эффекта от общепринятой манипуляции [6–8].

Нами ранее проведен ретроспективный анализ результатов лазерной деструкции суставной ветви запирающего нерва у 34 пациентов, из которых в 23 % случаев верифицирована неэффективность хирургического лечения [3]. Поиск причин неудовлетворительных клинических исходов явился побудительным моментом проведения данного исследования.

Цель. Изучить топографические особенности запирающего нерва и его ветвей в кадаверном исследовании для анатомического обоснования хирургического лечения при его невралгии.

Материал и методы:

Общая информация. Получение кадаверного материала выполнено на базе ГБУ Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения РС(Я) и ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Иркутск. Анализ проводился в патологоанатомическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Иркутск и в секционном кабинете кафедры «Анатомии человека, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины» Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова» г. Якутск. Исследование одобрено этическими комитетами ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России и Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова».

Из исследования исключены случаи с наличием:

- травматических повреждений нижних конечностей и периферических нервов;
- ранее выполненных хирургических вмешательств на тазобедренных суставах;

- анамнестических сведений о прижизненном использовании химиотерапевтических препаратов;
- информации о применении радиотерапии в проекции нижних конечностей;
- врожденных аномалий развития нижних конечностей и тазобедренного сустава;
- перенесенного рахита в детском возрасте;
- врожденных или приобретенных гормональных заболеваний;
- демиелинизирующих заболеваний периферической нервной системы

Ход препарирования

Выделение запирающего нерва проводили методом послойного препарирования от запирающего канала до нижней трети бедренной кости по передне-внутренней поверхности бедра. По линии Кена хирургическим скальпелем производили разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки до поверхностной фасции бедра с последующим отведением их крючками. Затем по желобоватому зонду на протяжении всей операционной раны рассекали поверхностную пластинку широкой фасции бедра (*fascia lata*). Для широкого доступа к запирающему каналу ножницами Купера разрезали и отводили портняжную мышцу (*m. sartorius*) и четырехглавую мышцу бедра (*m. quadriceps femoris*). После рассечения нижней трети гребенчатой мышцы (*m. pectineus*) и отведения её лоскутов визуализировали общий ствол запирающего нерва (*n. obturatorius*). Используя хирургическую налобную лампу с помощью зажима Холсте-

да и анатомического пинцета выполняли невролиз методом острой диссекции. Визуализировав ствол запирающего нерва на всем протяжении до запирающего канала (*canalis obturatorius*) (рис. 1 в-7) между короткой (*m. adductor brevis*) и длинной (*m. adductor longus*) приводящими мышцами осуществляли выделение: передней ветви (*r. anterior*), задней ветви (*r. posterior*) и мышечной ветви (*r. muscularis*) (рис. 1 б-6). При визуализации запирающего канала (рис. 1 в-8) обнаруживали тонкую веточку, отходящую от общего ствола запирающего нерва внутри канала и идущую к передней поверхности капсулы ТБС (рис. 1 а-2).

Инструментальная оценка

Нижние конечности кадаверов исследовались с использованием рентгеновского аппарата Shimadzu (Япония) (рис. 2 а) с функцией томосинтеза Sonialvision G4. Для определения степени дегенерации ТБС по рентгенологической классификации Kellgren-Lawrence [9] (рис. 2 б).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, Вашингтон, США). Корреляционный анализ взаимосвязи анатомической вариативности суставной ветви запирающего нерва с различными параметрами кадавера производили с использованием рангового коэффициента корреляции rS Спирмена.

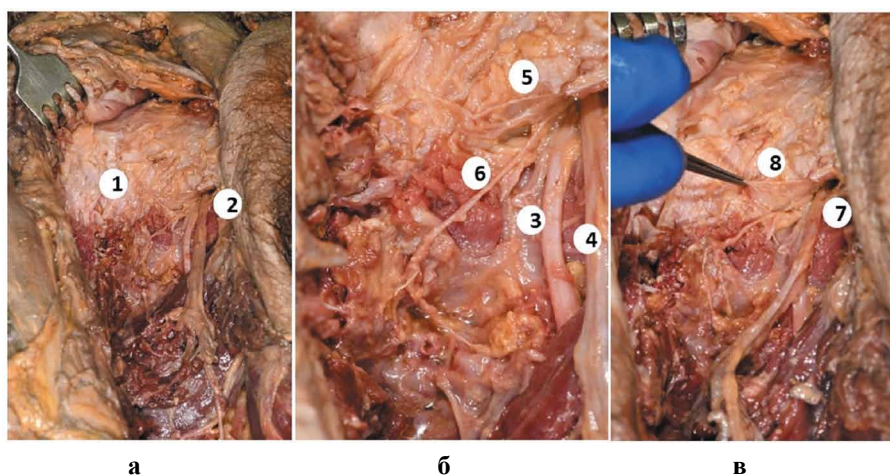


Рисунок 1. Этапы препарирования запирающего нерва:

а) 1 — общий вид запирающего нерва с ветвями на месте выхода из запирающего канала, 2 — капсула тазобедренного сустава; б) 3 — задняя ветвь запирающего нерва, 4 — передняя ветвь запирающего нерва, 5 — суставная ветвь запирающего нерва, 6 — мышечная ветвь запирающего нерва; в) 7 — запирающий канал, 8 — суставная ветвь запирающего нерва (оригинальные фотографии)

Figure 1. Stages of preparation of the obturator nerve:

а) 1 — general view of the obturator nerve with branches at the exit from the obturator canal, 2 — capsule of the hip joint; б) 3 — posterior branch of the obturator nerve, 4 — anterior branch of the obturator nerve, 5 — articular branch of the obturator nerve, 6 — muscular branch of the obturator nerve; в) 7 — obturator canal, 8 — articular branch of the obturator nerve (original photos)



а



б

Рисунок 2. Определение степени дегенерации тазобедренных суставов: а — рентген-аппарат Shimadzu (Япония); б — обзорная рентгенография тазобедренных суставов (кадавер мужского пола, 65 лет, III степень дегенерации ТБС по классификации Kellgren-Lawrence)

Figure 2. Determination of the degree of degeneration of the hip joints: а — X-ray unit Shimadzu (Japan); б — X-ray of the hip joints (male cadaver, 65 y/o, III degree of degeneration according to the Kellgren-Lawrence classification)

Результаты. В исследование вошли 30 нижних конечностей (15 правых и 15 левых) от 15 кадаверов (10 мужчин, 5 женщин). Возраст умерших варьировал от 45 до 70 лет. Расово-этническая принадлежность включала в себя 8 кадаверов европеоидной

расы, 7 монголоидной расы. Причинами смерти являлись: ишемическая болезнь сердца ($n=7$), алкогольная кардиомиопатия ($n=3$), острое нарушение мозгового кровообращения ($n=3$), механическая асфиксия ($n=1$), отравление этиловым алкоголем ($n=1$). Общие характеристики исследуемого трупного материала представлены в табл. 1. При анализе установлено превалирование кадаверов мужского пола и среднего возраста (45–60 лет).

При анализе выраженности дегенерации ТБС по рентгенологическим данным выявлены преимущественно изменения III–IV степени по классификации Kellgren-Lawrence [9] (табл. 2).

Таблица 2. Дегенеративные изменения в тазобедренном суставе по Kellgren-Lawrence. **Table 2.** Degenerative changes in the hip joint according to Kellgren-Lawrence.

Стадии дегенерации	Исследуемая группа ($n=30$)
I	0
II	4 (13,3 %)
III	16 (53,4 %)
IV	10 (33,3 %)

Установлено, что локализация бифуркации запирающего нерва в большинстве случаев происходила внутри запирающего канала (80 %), а суставная ветвь чаще всего отщеплялась из общего ствола запирающего нерва внутри одноименного канала (73,3 %) (табл. 3). Схематичное изображение вариантов отхождения суставной ветви указаны на рис. 3.

Произведен корреляционный анализ анатомической вариативности суставной ветви запирающего нерва с полом, возрастом, степенью дегенеративных изменений ТБС, стороной нижней конечности кадаверов. При анализе установлено, отсутствие зависимости с изучаемыми параметрами локализации отхождения суставной ветви (табл. 4).

Таблица 1. Гендерно-возрастные характеристики кадаверного материала.

Table 1. Gender and age characteristics of cadaver material.

Пол	Возраст					Итого	
	<45	45–50	50–55	55–60	>60	Общее число, n	%
Мужской	1	2	1	4	2	10	66,7
Женский	0	1	1	2	1	5	33,3
Итого	1	3	2	6	3	15	100

Таблица 3. Бифуркация общего ствола запирающего нерва на свои конечные ветви и варианты отхождения суставной ветви. Table 3. Bifurcation of the common trunk of the obturator nerve to its terminal branches and options for the origin of the articular branch.

Анатомо-топографические особенности запирающего нерва и его ветвей		Исследуемая группа (n=30)
Локализация бифуркации запирающего нерва	Запирающий канал	24 (80 %)
	После выхода из запирающего канала	4 (13,3 %)
	Внутри малого таза	2 (6,7 %)
Место отхождения суставной ветви	Общий ствол	22 (73,3 %)
	Передняя ветвь	5 (16,7 %)
	Задняя ветвь	3 (10 %)

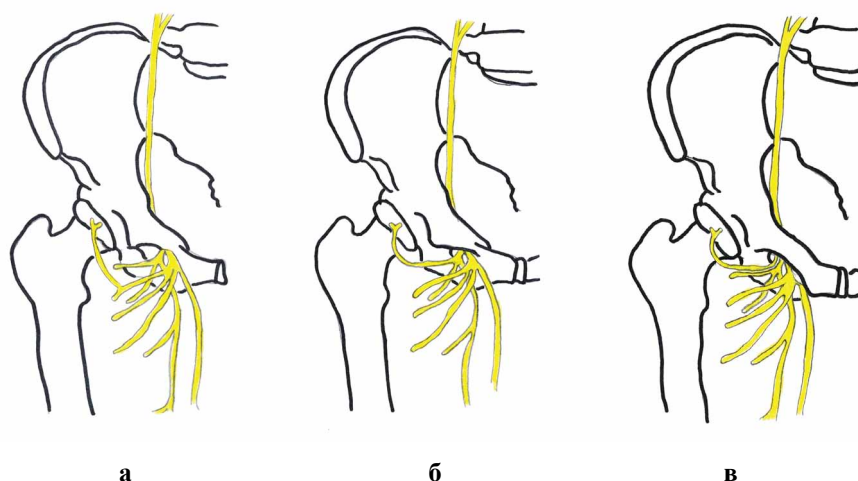


Рисунок 3. Схематичное изображение вариантов отхождения суставной ветви:

а — из передней ветви, **б** — из задней ветви, **в** — из общего ствола запирающего нерва

Figure 3. Schematic representation of the options for the origin of the articular branch:

a — from the anterior branch, **b** — from the posterior branch, **c** — from the common trunk of the obturator nerve

Таблица 4. Корреляция анатомической вариативности суставной ветви с полом, возрастом, степенью дегенеративных изменений ТБС, стороной нижней конечности кадаверов. Table 4. Correlation of the anatomical variability of the articular structure with damage, age, the appearance of degenerative changes in the hip joint, the side of the lower limb.

Показатель	Исследуемая группа (n=30)	
	p	R
Пол	>0,05	-0,39
Возраст	>0,05	0,87
Степень дегенерации	>0,05	-0,18
Бифуркация общего ствола запирающего нерва	>0,05	-0,97
Сторона нижней конечности	>0,05	0,63

Обсуждение. ХБС в области иннервации запирающего нерва представляет собой сложную диагностическую проблему и может быть связан с разными анатомическими структурами, а также перекрестной иннервацией [4]. При ХБС в области ТБС знание и понимание вариативной анатомии невралгических структур является основой для определения оптимальной лечебно-диагностической тактики [2–4].

По данным литературы запирающий нерв формируется из L2-L4 спинно-мозговых нервов поясничного сплетения [10–13]. Располагаясь вдоль медиального края большой поясничной мышцы (*m. psoas major*) *n. obturatorius* пересекает переднюю поверхность крестцово-подвздошного сустава, идёт вперед и наружу в полости малого таза, проходит через запирающий канал и делится на конечные мышечные ветви (*r. muscularis*), переднюю ветвь (*r. anterior*) и заднюю ветвь (*r. posterior*) [10]. Вишневецкий А.С. с соавт. [13] указывает на то, что запирающий нерв в 60 % случаев разветвляется на уровне горизонтальной ветви лобковых костей, в 30 % — на выходе из запирающего канала, в 10 %

— на уровне крестцово-подвздошного сочленения. По нашим данным установлено, бифуркация запирающего нерва на свои конечные ветви в 80 % осуществлялась в запирающем канале, в 13,3 % по передней поверхности бедра, а в 6,7 % внутри малого таза. В большинстве случаев (73,3 %) суставная ветвь отходила внутри запирающего канала от общего ствола запирающего нерва, в 16,7 % из передней ветви, в 10 % из задней ветви. Нами не обнаружены двойные или тройные дополнительные суставные ветви запирающего нерва.

Также выделяют добавочную ветвь запирающего нерва (*n. accessory obturator*), который формируется волокнами L3-L4 спинно-мозговых нервов поясничного сплетения [14]. Указанный нервный ствол располагается у медиального края большой поясничной мышцы над подвздошной фасцией и переходит через гребень лобковой кости, располагаясь между подвздошно-поясничной мышцей (*m. iliopsoas*) и гребенчатой мышцей (*m. pectineus*) [14]. В проведенном исследовании ни в одном случае не выявлена добавочная ветвь запирающего нерва.

В исследовании Shor A. J. с соавт. изучали иннервацию передней поверхности ТБС на кадаверном материале полученным методом гемипельвэктомии на 13 кадаверах (4 мужчин, 9 женщин). Авторы разделили суставные ветви запирающего нерва на высокие (локализация ответвления проксимальнее или на уровне запирающего канала) и низкие (локализация ответвления передняя или задняя ветви запирающего нерва) ветви. У 4 кадаверов (30,8 %) иннервация капсулы ТБС осуществлялась высокими ветвями, у 5 кадаверов (38,4 %) — низкими, у 4 (30,8 %) носила смещенный характер. Также отмечено, что если присутствовала только высокая ветвь, то она состояла из одного нерва, а если низкая ветвь, то состояла из нескольких мелких ветвей, которые образовывали анастомозы на поверхности капсулы сустава. В результате исследования, авторы пришли к выводу, что высокие и низкие ветви суставной ветви запирающего нерва принимают участие в иннервации нижнемедиальной поверхности капсулы ТБС [10].

С целью улучшения результатов хирургического лечения ХБС в области ТБС, в частности радиочастотной деструкции суставной ветви запирающего нерва проведен систематический обзор и мета-анализ посвященный иннервации капсулы ТБС. Установлено, что капсула ТБС получает иннервацию от суставных ветвей бедренного, запирающего, добавочной ветви запирающего, седалищного, верхнего и нижнего ягодичного нервов [15]. Авторы отметили вариативность отхождения суставных ветвей запирающего нерва, которые чаще всего ответвлялись от его общего ствола.

В 2009 году Anagnostopoulou S. с соавт. исследована анатомическая вариативность ветвей запирающего нерва на 84 кадаверах. Авторы сообщили о бифуркации передней и задней ветвей от общего

ствола в 23,22 % внутри малого таза, в 51,78 % — в запирающем канале, 25 % — на уровне передней поверхности бедра. Передняя ветвь запирающего нерва отдавала 3 крупные мышечные ветви к короткой и длинной приводящим мышцам, а также тонкой мышце бедра. Задняя ветвь запирающего нерва обеспечивала иннервацию запирающей мышцы, короткой приводящей мышцы и большую часть длинной приводящей мышцы бедра в 60,11 %. Авторы выявили двойную иннервацию короткой (7,14 %) и длинной (70,3 %) приводящих мышц бедра, а также капсулы ТБС. В 17,3 % случаях было три суставные ветви, в 20,23 % — две суставные ветви, в 61,9 % — по одной суставной ветви. В случаях с одной суставной ветвью у 19,23 % кадаверов её ответвление отмечено из передней ветви запирающего нерва, а в 3,84 % — из задней. При наличии двух суставных ветвей источником бифуркации являлся ствол общего запирающего нерва (47,05 %) или его задняя ветвь (41,17 %). При наличии трех суставных ветвей в 53,33 % случаев все ветви исходили из общего ствола запирающего нерва, а в 26,66 % — две из общего ствола, а третья — из задней ветви [16].

Анатомическое исследование, проведенное Berhanu K. A. с соавт. на 67 кадаверах (34 правые, 33 левые нижние конечности), выявило закономерность бифуркации запирающего нерва на конечные ветви внутри полости малого таза (23,9 %), в запирающем канале (44,8 %) и на уровне передней поверхности бедра (31,3 %). Передняя запирающая ветвь разветвлялась на три конечные мышечные ветви в 65,7 % случаях, на две мышечные ветви в 9 %, на четыре ветви в 25,4 % случаях. Суставная ветвь, 67,2 % случаях исходила из общего запирающего нерва, в 17,9 % из его передней ветви и в 14,9 % из задней ветви [17].

Таким образом, проведенное нами исследование позволило систематизировать различные вариации анатомии запирающего нерва, описанные в специализированной литературе и сопоставить с собственными полученными результатами. Установлено, что в большинстве случаев локализация бифуркации запирающего нерва происходила внутри запирающего канала, а суставная ветвь отходила от общего ствола запирающего нерва, что подтверждает проведенное исследование.

Данное кадаверное исследование анатомической вариативности разветвления суставной ветви для определения потенциальных причин неудовлетворительных результатов их лазерной денервации, позволило сделать предположение о том, проводимая деструкция из традиционной точки, возможно, не охватывают весь участок иннервации капсулы ТБС. С учетом обнаруженных анатомо-топографических особенностей запирающего нерва, мы считаем, что нужна дополнительная точка деструкции, которая охватит широкий диапазон воздействия на суставную ветвь вне зависимости от уровня его ответвления.

Ограничения исследования. Исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо отметить: при изучении вариативности запирающего нерва и его ветвей использовался небольшой размер выборки; при анализе не учитывали влияние возрастных групп, факторов окружающей среды, время смерти и антропометрических характеристик умершего. Кроме того, существенным ограничением настоящего исследования было отсутствие патоморфологического анализа других анатомических элементов ТБС. Наконец, данные могут быть слишком фрагментированы на маленькие группы (возраст, сторона, раса), что может привести к проблеме множественных сравнений.

Заключение. Детальное знание анатомии и достоверная информация о вариантном строении запирающего нерва и его ветвей позволят улучшить результаты хирургического лечения пациентов с хроническим болевым синдромом в области тазобедренного сустава, обусловленного невралгией запирающего нерва и оперированных методом лазерной денервации.

С учетом обнаруженных анатомо-топографических особенностей необходима дополнительная точка деструкции суставной ветви запирающего нерва, которая охватит широкий диапазон воздействия на вне зависимости от её отхождения.

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:

Бывальцев Вадим Анатольевич/
Byvaltsev Vadim Anatolyevich
<http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Калинин Андрей Андреевич /
Kalinin Andrey Andreevich
<http://orcid.org/0000-0002-6059-4344>

Оконешникова Алена Константиновна/
Okoneshnikova Alena Konstantinovna
<http://orcid.org/0000-0003-1556-3095>

Гармаева Дарима Кышектовна /
Garmaeva Darima Kyshektovna
<http://orcid.org/0000-0002-6341-0109>

Сатардинова Эльмира Евгеньевна/
Satardinova Elmira Evgenievna
<http://orcid.org/0000-0002-1850-6769>

Буланкина Ирина Анатольевна/
Bulankina Irina Anatolyevna
<http://orcid.org/0000-0001-6315-083X>

Литература/References

1. Баринов А. Н. Тоннельные невропатии: обоснование патогенетической терапии. *Врач*. 2012; 4:31–37. — EDN OWCSGH. [Barinov A. N. Tunnel neuropathies: substantiation of pathogenetic therapy. *Doctor*. 2012; 4:31–37. (In Russ.).]
2. Фурсова О. А. Современный подход к этиологии, диагностике и комплексному лечению туннельных синдромов. *Вселенная мозга*. 2020;2(5):39–41. — EDN BXMGOM. [Fursova O. A. A modern approach to the etiology, diagnosis and complex treatment of tunnel syndromes. *Universe of the brain*. 2020; 2(5):39–41. (In Russ.).]
3. Бывальцев В. А., Калинин А. А., Оконешникова А. К., Егоров А. В., Сатардинова Э. Е., Бирючков М. Ю. Анализ результатов лазерной деструкции запирающего нерва у пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным коксартрозом. *Успехи геронтологии*. 2021;34(5):756–763. — DOI 10.34922/AE.2021.34.5.013. — EDN GDRGHP. [Byvaltsev V. A., Kalinin A. A., Okoneshnikova A. K., Egorov A. A., Satardinova E. E., Birjuchkov M. Yu. Analysis of the results of laser destruction of the obturator nerve in elderly and senile patients with degenerative coxarthrosis. *Uspehi gerontologii*. 2021;34(5):756–763. (In Russ.).] <https://doi.org/10.34922/ae.2021.34.5.013>
4. Jo S., Chang J., Bae H., Oh J. S., Heo J., Hwang J. A Morphometric Study of the Obturator Nerve around the Obturator Foramen. *J Korean Neurosurg*. 2016;59(3):282–286. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.59.3.282>
5. Lampropoulou-Adamidou K., Karachalios T., Hartofilakidis G. Overestimation of the risk of revision with Kaplan-Meier presenting the long-term outcome of total hip replacement in older patients. *Hip International: the Journal of Clinical and Experimental Research on Hip Pathology and Therapy*. 2018;28(3):246–253. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000575>
6. Locher S., Burmeister H., Böhlen T. Radiological anatomy of the obturator nerve and its articular branches: basis to develop a method of radiofrequency denervation for hip joint pain. *Pain Med*. 2008;9(3):291–298. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00353.x>
7. Yoshida T., Nakamoto T., Kamibayashi K. Ultrasound-Guided Obturator Nerve Block: A Focused Review on Anatomy and Updated Techniques. *BioMed Research International*. 2017;2017:7023750. <https://doi.org/10.1155/2017/7023750>
8. Tiwari B., Pandey P. An Ultrasound-Guided Interfascial Injection Approach Versus an Ultrasound-Assisted Nerve Stimulating Approach of Obturator Nerve Block: A Randomized Clinical Trial. *Cureus*. 2022;14(4):1–5. <https://doi.org/10.7759/cureus.24037>
9. Kellgren J. H., Lawrence J. S. Radiological assessment of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1957;16(4):494–501. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
10. Short A., Barnett J., Gofeld M., Baig E., Lam K., Agur A. M., Peng P. Anatomic Study of Innervation of the Anterior Hip Capsule

- Implication for Image-Guided Intervention. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2018;43(2):186–192. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000701>
11. Рой И.В., Фищенко Я.В., Чернобай С.П., Кравчук Л.Д., Кудрин А.П. Применение радиочастотной нейроабляции в лечении болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава 3–4-й стадии. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2019;3(4):4–10. [Roj I. V., Fishhenko Ja. V., Chernobaj S. P., Kravchuk L. D., Kudrin A. P. The use of radiofrequency neuroablation in the treatment of pain in patients with osteoarthritis of the hip joint stage 3–4. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2019;3(4):4–10 (In Ukr.).]
12. Archana B., Nagaraj D., Pradeep P., Lakshmi P. Anatomical variations of accessory obturator nerve: a cadaveric study with proposed clinical implications. *IJAR*. 2016;4(2):2158–2161. <https://doi.org/10.16965/ijar.2016.168>
13. *Атлас периферической нервной и венозной систем*. Под ред. Шевкуненко В.Н., Вишнеvский А.С., Максименков А.Н. М: Медгиз; 1949. 384. [Atlas of the peripheral nervous and venous systems. Pod red. Shevkunenko V.N., Vishnevskij A. S., Maksimenkov A. N. M: Medgiz; 1949. 384. (In Russ.).]
14. Cruveilhier J. The anatomy of the human body. New York: Harper and Brothers; 1844. 907.
15. Tomlinson J., Ondruschka B., Prietzel T., Zwirner J., Hammer N. A systematic review and meta-analysis of the hipcapsule innervation and its clinical implications. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84345>
16. Anagnostopoulou S., Kostopanagiotou G., Paraskeuopoulos T., Chantzi C., Lolis E., Saranteas T. Anatomic variations of the obturator nerve in the inguinal region: implications in conventional and ultrasound regional anesthesia techniques. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2009;34(1):33–39. <https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181933b51>
17. Berhanu K., Taye M., Abraha M., Girma A. Anatomical variations and distributions of obturator nerve on ethiopian cadavers. *Anatomy Journal of Africa*. 2020;9(1):1671–1677. <https://doi.org/10.4314/aja.v9i1.1>



ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ БЛОКАДЫ ПРИ КУПИРОВАНИИ ВЕРТЕБРОГЕННОГО РАДИКУЛЯРНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

М. Ю. Гончаров¹, Я. А. Князева²

¹ГТАУЗ СО «СОКП Госпиталь для ветеранов войн», Народная ул., 21, Екатеринбург, 620036

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
Репина ул., 3, Екатеринбург, 620028

РЕЗЮМЕ. Боли в спине при дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника — одна из самых частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. Возникновение радикулярного синдрома у различных возрастных групп пациентов в течение жизни варьирует с частотой от 12,2 до 43,0 %. Медикаментозная терапия не всегда бывает эффективна. Непродолжительность и низкая эффективность анальгетического эффекта отдельных видов блокад заставляет задуматься о применении их оптимальной комбинации для достижения лучшего обезболивающего эффекта.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: предложить новый вид блокады и продемонстрировать его эффективность при обострении радикулярного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: предложен новый комбинированный инъекционный способ лечения вертеброгенной люмбоишалгии при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения фармакорезистентного вертеброгенного радикулярного синдрома с помощью классической паравертебральной блокады и комбинированной блокады. Оценка эффективности проводилась на основании динамики болевого синдрома, оцениваемого в баллах по ВАШ (визуальная аналоговая шкала боли) — после выполнения блокад, через 3 суток, 14 суток, 1 месяц, 3 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Баллы по ВАШ у пациентов 1-ой (контрольной) группы после выполнения блокады составили $3,5 \pm 0,8$, через 3 суток — $5,6 \pm 1,1$, через 14 суток — $4,8 \pm 1,2$, через 30 суток — $4,2 \pm 0,7$, через 3 месяца — $4,1 \pm 0,9$. У пациентов 2-й (основной) группы: после выполнения блокады — 0, через 3 суток — $1,8 \pm 0,2$, 14 суток — $2,1 \pm 0,9$, через 30 суток — $1,8 \pm 0,5$, через 3 месяца — $1,2 \pm 0,4$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: использование комбинированной блокады позволяет достоверно снизить уровень остаточной радикулярной боли у пациентов с люмбоишалгией ($p < 0,05$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интервенционное лечение боли, блокады, боль в спине, дегенеративные изменения позвоночника, комбинированная блокада.

Для цитирования: Гончаров М. Ю., Князева Я. А. Возможности комбинированной блокады при купировании вертеброгенного радикулярного болевого синдрома. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;15(3):21–25. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_21

THE POSSIBILITIES OF COMBINED BLOCK FOR THE RELIEF OF VERTEBROGENIC RADICULAR PAIN SYNDROME

M. Yu. Goncharov¹, Ya. A. Kniazeva²

¹Sverdlovsk Regional Hospital for War Veterans, 21, Narodnaya st., Yekaterinburg, 620036

²Ural state medical university, 3, Repina st., Yekaterinburg, 620028

SUMMARY: Back pain in degenerative-dystrophic diseases of the spine is one of the most common causes of patients seeking medical help. The occurrence of radicular syndrome in various age groups of patients during life varies with a frequency of 12.2 to 43.0 %. Drug therapy is not always effective. The short duration and low effectiveness of the analgesic effect of certain types of blockades makes us think about using their optimal combination to achieve the best analgesic effect.

PURPOSE OF THE STUDY: to propose a new type of blockade and demonstrate its effectiveness in exacerbation of radicular syndrome.

MATERIALS AND METHODS: a new combined injection method for the treatment of vertebrogenic lumboishalgia in degenerative-dystrophic diseases of the spine is proposed. A comparative analysis of the effectiveness of treatment of pharmacoresistant vertebrogenic radicular syndrome using classical paravertebral blockade and combined blockade was carried out. The effectiveness was evaluated based on the dynamics of the pain radicular syndrome, estimated in points according to VAS (visual analog pain scale) — after the blockades, after 3 days, 14 days, 1 month, 3 months.

RESULTS: VAS scores in patients of the 1st (control) group after the blockade were 3.5 ± 0.8 , after 3 days — 5.6 ± 1.1 , after 14 days — 4.8 ± 1.2 , after 30 days — 4.2 ± 0.7 , after 3 months — 4.1 ± 0.9 . In patients of the 2nd (main) group: after the blockade — 0, after 3 days — 1.8 ± 0.2 , 14 days — 2.1 ± 0.9 , after 30 days — 1.8 ± 0.5 , after 3 months — 1.2 ± 0.4 .

CONCLUSION: the use of combined blockade can significantly reduce the level of residual radicular pain in patients with lumbosialgia ($p < 0.05$).

KEY WORDS: interventional pain therapies, blocks, back pain, degenerative spine conditions, combined blocks.

For citation: Goncharov M. Yu., Kniazeva Ia. A. The possibilities of combined block for the relief of vertebrogenic radicular pain syndrome. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;15(3):21–25. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_21

Введение. Боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, хотя бы раз в жизни, испытывает, примерно, 70 % людей. [4,5] Одной из основных причин, приводящих к развитию болевого синдрома, являются дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике. [1,4,5,6] Боль в спине является одной из первых причин утраты трудоспособности населения. [4] У 80–90 % пациентов боль проходит в течение 12 недель, но в 6–11 % случаев боль становится хронической, что не позволяет пациентам вернуться к привычному образу жизни. [5] Радикулярный болевой синдром в течение жизни у различных возрастных групп варьирует от 12,2 до 43,0 %. [4]. Главная цель терапии — купирование болевого синдрома и профилактика его хронизации. Когда использованы все варианты консервативной терапии, возможно применение хирургических методов. Но необходимо учитывать, что рецидивы болевого синдрома у лиц, перенесших операцию на межпозвонковом диске, встречаются с частотой от 4 до 67 % [4]. А осложнения при удалении грыжи межпозвонкового диска наблюдаются у 5,8–25,8 % оперированных пациентов.

В ситуациях, когда возможности консервативного лечения исчерпаны, а показаний к нейрохирургическому лечению нет, возникает необходимость применения блокад. На данный момент, существующие публикации, не выделяют эффективности одного вида эпидуральных блокад над другими. [4,6] А отдельные виды блокад (паравертебральные, триггерных точек) показывают низкую эффективность [6]. Делать какие-либо выводы пока рано, т.к. исследования имеют разный дизайн, что ограничивает возможность их сравнения.

Цель исследования: предложить новый вид блокады и продемонстрировать его эффективность при обострении радикулярного синдрома.

Материалы и методы исследования. Данное исследование является открытым, по типу — случай-контроль. В исследование входили только пациенты с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника.

Критерии включения в исследование: неэффективность консервативного лечения в течение 1 месяца, отсутствие неврологического дефицита у пациентов, при магнито-резонансной томографии (МРТ) выявленный дискодуальный конфликт не более 1 степени, рентгенография позвоночника без при-

знаков нестабильности. Критерии исключения из исследования: неполный курс консервативной терапии (не в полном объеме и меньше 1 месяца), неврологический дефицит, связанный с компрессией корешка, по МРТ-дискодуальный или дискодуальный конфликт 2–3 степени, наличие рентгенологических критериев патологической подвижности позвонков, согласие пациентов на оперативное лечение

На основе анализа различных нехирургических методов лечения радикулярного болевого синдрома, а также собственного опыта, был разработан способ лечения вертеброгенной люмбоишиалгии при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника (№ патента: RU 2765684 C2, дата публикации 01.02.2022).

Данное исследование было проведено в 2019–2022 гг., на базе ГАУЗ СО «СОКБ № 1», г. Екатеринбург. Было проведено сравнение эффективности инвазивной терапии у пациентов с некупируемым корешковым синдромом, как путем применения стандартной блокады на уровне болевых точек, паравертебрально, с введением медикаментозной смеси состоящей из анестетика — 2 % раствора Лидокаина в дозе 5 мл (90 мг) и препарата Бетаметазона 1 мл (7 мг), так и разработанного комбинированного метода (эпидуральная + перирадикулярная блокады) с введением 2 % раствора Лидокаина в дозе 5 мл (90 мг) и Бетаметазона 1 мл (7 мг).

В исследование было включено 80 пациентов. Большинство было представлено мужчинами (51–63,7 %), женщины составили 29–36,3 % выборки ($p < 0.05$). Возраст пациентов составил от 25 до 79 лет, средний возраст — $44,5 \pm 4,9$ года. Длительность консервативного лечения составила — $24,7 \pm 2,9$ суток. Избыточная масса тела была выявлена у 39 (48,7 %) больных, сопутствующая соматическая патология, ограничивающая повседневную активность — у 31 (38,7 %) пациентов.

Разделение пациентов на группы проводили посредством случайных чисел, генерированных в программе MS Excel. В контрольную группу (N1) вошли 39 человек. Им была проведена паравертебральная блокада с введением лекарственных средств на уровне поясничного или пояснично-крестцового отдела позвоночника. Во вторую группу (N2), вошёл 41 человек. Им была проведена комбинированная блокада (перирадикулярная и эпидуральная) в поясничном отделе позвоночного столба.

Перед началом исследования всем пациентам была проведена МРТ поясничного или пояснично-крестцового отделов позвоночника для подтверждения вертеброгенного генеза радикулярного синдрома. Так же, для исключения нестабильности и деформации оси и спондилолистезов позвонков всем пациентам были проведены функциональные спондилограммы поясничного и пояснично-крестцового отделов.

Все пациенты подписывали бланк-согласие на выполнение манипуляции, утвержденный приказом главного врача лечебно-профилактического учреждения. На проведение данного исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Полученные в результате исследования данные были статически обработаны. Расчет небольших величин долей (процентов) и сопоставление их друг с другом выполнили с привлечением параметрического критерия Фишера (ϕ) путем подсчета аргумента нормального распределения (u) и непараметрического точного критерия Фишера при $p < 0,05$. С помощью критерия Шапиро-Уилка, применяемого при малом объеме выборки, проведена проверка распределения параметров на нормальность. Все данные были представлены в виде средней и среднеквадратичного отклонений показателей. При сопоставлении средних значений применяли параметрический критерий Стьюдента при $p < 0,05$. С целью снижения систематической ошибки отбора использовали различные методы ограничения.

Результаты исследования и их обсуждение.

Паравертебральная блокада у пациентов в 1 группе была выполнена в условиях перевязочного кабинета, после предварительной обработки кожных покровов поясничной области асептическим раствором по классической методике: сначала определяли наиболее выраженные болевые триггерные точки. Затем с помощью шприца и типичной иглы для внутримышечных инъекций в предварительно намеченные точки вводили медикаментозную смесь.

Комбинированная блокада (сочетание эпидуральной и перирадикулярной) у пациентов 2 группы так же была выполнена в условиях перевязочного кабинета, после предварительной обработки кожных покровов: определяли проекцию эпидурального вве-

дения иглы и проекцию точки выхода (межпозвоночного отверстия) корешка спинного-мозгового нерва на кожные покровы. Медикаментозную смесь вводили частично эпидурально — с помощью шприца и классической иглы для внутримышечных инъекций, частично — перирадикулярно, но уже с помощью иглы типа Туохи.

Классическую паравертебральную блокаду и комбинированную блокаду выполнял один врач-нейрохирург.

Начальный уровень выраженности болевого синдрома боли по ВАШ у пациентов в 1-ой группе составил $8,2 \pm 1,2$ балла, у пациентов во 2-ой группе — $8,4 \pm 1,5$ балла.

У пациентов 1-й группы выраженность болевого синдрома по ВАШ после выполнения блокады был $3,5 \pm 0,8$, через 3 суток — $5,6 \pm 1,1$, через 14 суток — $4,8 \pm 1,2$, через 30 суток — $4,2 \pm 0,7$, через 3 месяца — $4,1 \pm 0,9$.

У пациентов 2-й группы: уровень боли после выполнения комбинированной блокады — 0, через 3 суток — $1,8 \pm 0,2$, 14 суток — $2,1 \pm 0,9$, через 30 суток — $1,8 \pm 0,5$, через 3 месяца — $1,2 \pm 0,4$.

Динамика снижения болевого синдрома у пациентов после выполнения медикаментозных блокад представлена на Рисунке 1.

При сопоставлении полученных результатов в группах сравнения, у пациентов основной группы после выполнения комбинированной блокады, уровень ВАШ был достоверно ниже во все сроки последующего наблюдения ($p < 0,05$).

Проблема выбора верной тактики лечения болевого, особенно радикулярного вертеброгенного болевого синдрома остается актуальной и сейчас. Эпидуральные блокады при боли в поясничном отделе позвоночника, сочетающейся с радикулярным болевым синдромом доказали свою эффективность, которая реализуется за счет широкого распространения лекарственного средства в эпидуральном пространстве, но, к сожалению, продолжительность их действия небольшая. [2] На данный момент, существуют публикации, не выделяющие эффективность одного вида эпидуральных блокад над другими [2,8].

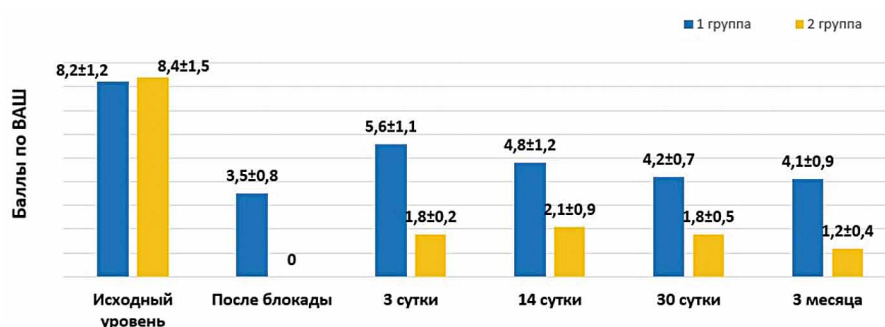


Рис. 1. Динамика снижения интенсивности болевого синдрома у пациентов перед и после выполнения медикаментозных блокад (баллы по ВАШ).

Fig. 1. Dynamics of reducing the intensity of pain syndrome in patients before and after performing drug blockades (VAS scores).

Но есть и подчеркивающие более высокую эффективность трансфораминальных блокад [2,4,7]. Делать какие-либо выводы пока рано, т.к. исследования имеют разный дизайн, что ограничивает возможность их сравнения. Стоит отметить, что именно комбинация различных способов подведения медикаментозной смеси к месту дискорадикакулярного конфликта, повышает эффективность этих инвазивных способов коррекции болевого синдрома.

Результаты нашего исследования показывают, что с учетом одинакового исходного уровня интенсивности болевого синдрома в обеих группах, применение лечения болевого синдрома за счет комбинации блокад, направленного на одновременное введение медикаментозной смеси и эпидурально, и перирадикулярно, позволило достоверно снизить уровень остаточной радикулярной боли у пациентов с люмбоишиалгией ($p < 0,05$).

Заключение.

Хочется сказать, что вертеброгенная боль, в том числе в поясничном отделе позвоночника, является важной медицинской и социальной проблемой. Малоинвазивные интервенционные методы лечения вызывают к себе всё возрастающий интерес, и су-

ществует реальная необходимость их использования. В нашем исследовании мы показали, что использование комбинированной блокады позволяет достоверно снизить уровень остаточной радикулярной боли у пациентов с резистентной люмбоишиалгией ($p < 0,05$).

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

Гончаров Максим Юрьевич/
Goncharov Maksim Yurevich
<https://orcid.org/0000-0002-1377-3251>

Князева Яна Алексеевна/
Kniazeva Iana Alekseevna
<https://orcid.org/0009-0009-6211-0428>

Литература/References

1. Кривошапкин А. Л., Савицкий И. Д., Сергеев Г. С. Лечебно-диагностическая ценность трансфораминальных эпидуральных блокад у пациентов с грыжами межпозвонкового диска и корешковой болью: аналитический обзор литературы. Хирургия позвоночника. 2020;3:53–65. [Krivoshapkin A. L., Savitskii I. D., Sergeev G. S. Lechebno-diagnosticheskaya tsennost' transforaminal'nykh epidural'nykh blokad u patsientov s gryzhami mezhpozvonkovogo diska i koreshkovoi bol'yu: analiticheskii obzor literatury. Khirurgiya pozvonochnika. 2020;3:53–65. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14531/ss2020.3.53-65> EDN: JPHHIN
2. Рой И. В., Фищенко Я. В., Гармиш А. Р. Каудальные эпидуральные блокады в лечении болевых синдромов поясничнокрестцового отдела позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях. Боль. Суставы. Позвоночник. 2017;1:21–26. [Roi I. V., Fishchenko Ya. V., Garmish A. R. Kaudal'nye epidural'nye blokady v lechenii bolevykh sindromov poynasichnokreststovogo otdela pozvonochnika pri degenerativno-distroficheskikh zabolevaniyakh. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. 2017;1:21–26. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22141/2224-1507.7.1.2017.102434> EDN: YRVQDN
3. Яриков А. В., Морев А. В., Хасянов М. К. Интервенционные методы лечения вертеброгенной боли: обзор литературы и собственный опыт. Сибирский медицинский журнал. 2019;3:17–22. [Yarikov A. V., Morev A. V., Khasyanov M. K. Interventsionnye metody lecheniya vertebrogennoi boli: obzor literatury i sobstvennyi opyt. Sibirskii meditsinskii zhurnal. 2019;3:17–22. (In Russ.)] <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-2-46-64> EDN: FJYMIB
4. Иванова М. А., Парфенов В. А., Исайкин А. И. Хирургические и консервативные методы лечения дискогенной поясничной радикулопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):40–45. [Ivanova M. A., Parfenov V. A., Isaikin A. I. Khirurgicheskie i konservativnye metody lecheniya diskogennoi poynasichnoi radikulopatii. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2019;11(2):40–45. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-40-45> EDN: XNWDQT
5. Гушча А. О., Герасимова Е. В., Вершинин А. В. Методы интервенционного лечения болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020;14:78–88. [Gushcha A. O., Gerasimova E. V., Vershinin A. V. Metody intervetsionnogo lecheniya bolevogo sindroma pri degenerativno-distroficheskikh izmeneniyakh pozvonochnika. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii. 2020;14:78–88. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.9> EDN: TXVRGB
6. Гушча А. О., Герасимова Е. В., Полторако Е. Н. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018;12(4):67–75. [Gushcha A. O., Gerasimova E. V., Vershinin A. V. Metody intervetsionnogo lecheniya bolevogo sindroma pri degenerativno-distroficheskikh izmeneniyakh pozvonochnika. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii. 2018;12(4):67–75. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.4.10>
7. Singh S., Kumar S., Chahal G. Selective nerve root blocks vs. caudal epidural injection for single level prolapsed lumbar intervertebral disc — A prospective randomized study. J Clin Orthop Trauma. 2017; 8 (2):142–147. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2016.02.001>

8. Литвинов И. И., Лоховинин И. В., Савгачев В. В. Каудальные эпидуральные блокады при хронических болях нижней части спины в трудоспособном возрасте. Медицинский совет. 2021;21(2):143–151. [Litvinov I. I., Lokhovinin I. V., Savgachev V. V. Kaudal'nye epidural'nye blokady pri khronicheskikh bolyakh nizhnei chasti spiny v trudospobnom vozraste. Meditsinskii sovet. 2021;21(2):143–151. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-143-151> EDN: YQLVSF
9. Manchikanti L., Singh V., Pampat V. Comparison of the efficacy of caudal, interlaminar, and transforaminal epidural injections in managing lumbar disc herniation: is one method superior to the other? Korean J Pain. 2015;28(3):11–21. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.1.11>
10. Рахмонов Х. Дж., Бердиев Р. Н. Современные подходы к диагностике и лечению грыж межпозвонковых дисков. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2018;1:131–140. [Rakhmonov Kh. Dzh., Berdiev R. N. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu gryzh mezhpozvonkovykh diskov // Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana. 2018;1:131–140. (In Russ.).] <https://doi.org/10.31712/2221-7355-2018-8-1-131-140> EDN: AFCVXL



РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ ВАПОРИЗАЦИИ С ИНТРАОПЕРАЦИОННЫМ МОНИТОРИНГОМ МОЩНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

А. В. Городнина, А. В. Иваненко, А. Ю. Орлов

РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Оценить результаты применения оптимизированного метода лазерной вапоризации при лечении пациентов с дегенеративно-дистрофическими поражениями межпозвонковых дисков поясничного отдела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ данных 48 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Пациенты были разделены на две группы, где в первой группе пациентам выполнялась лазерная вапоризация с интраоперационным мониторингом мощности лазерного излучения с коррекцией параметров при необходимости, а во второй — лазерная вапоризация грыжи диска при стандартной мощности лазерного излучения без одномоментного контроля мощности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ результатов применяемого оптимизированного метода показал его преимущество на фоне постоянного мониторинга и корректировки мощностных показателей при выполнении операции, что клинически проявилось в виде стойкого регресса болевого синдрома в послеоперационном периоде (уровень болевого синдрома при выписке, а так же через 3 и 12 месяцев после операции, достоверно ниже у пациентов первой группы) и улучшения функционального статуса пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение оптимизированного малоинвазивного метода лазерной вапоризации позволяет улучшить результаты лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазерная вапоризация, грыжа межпозвонкового диска

Для цитирования: Городнина А. В., Иваненко А. В., Орлов А. Ю. Результаты применения метода лазерной вапоризации с интраоперационным мониторингом мощности лазерного излучения при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023; 15(3): 26–29. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_26

RESULTS OF THE APPLICATION OF THE METHOD OF LASER VAPORIZATION WITH INTRAOPERATIVE MONITORING OF THE POWER OF LASER RADIATION IN THE TREATMENT OF DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES OF THE LUMBAR SPINE

A. V. Gorodnina, A. V. Ivanenko, A. Yu. Orlov

«Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre» Saint-Petersburg, Russia

OBJECTIVE. To evaluate the results of using an optimized method of laser vaporization in the treatment of patients with degenerative-dystrophic lesions of the lumbar intervertebral discs.

MATERIALS AND METHODS. The data of 48 patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine were analyzed. The patients were divided into two groups, where in the first group, patients underwent laser vaporization with intraoperative monitoring of laser radiation power with correction of parameters if necessary, and in the second group, laser vaporization of a herniated disc at standard laser radiation power without simultaneous power control.

RESULTS. Analysis of the results of the applied optimized method showed its advantage against the background of constant monitoring and adjustment of power indicators during the operation, which clinically manifested itself in the form of a persistent regression of pain in the postoperative period (the level of pain at discharge, as well as 3 and 12 months after surgery, significantly lower in patients of the first group) and improve the functional status of patients.

CONCLUSION. The use of an optimized minimally invasive method of laser vaporization improves the results of treatment of patients with degenerative-dystrophic diseases of the intervertebral discs of the lumbar spine.

KEYWORDS: laser vaporization, herniated disc.

For citation: Gorodnina A. V., Ivanenko A. V., Orlov A. Yu. Results of the application of the method of laser vaporization with intraoperative monitoring of laser radiation power in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine. Russian neurosurgical journal named after prof. A. L. Polenov. 2023; 15(3): 26–29. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_26

Введение. В настоящее время, по данным ВОЗ, до 83 % взрослого трудоспособного населения планеты страдает от болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При этом более 2 % населения нуждаются в хирургических вмешательствах по поводу грыж межпозвонковых дисков.

Однако, не всегда пациентам требуется открытая операция. В тех случаях, когда консервативное лечение перестает быть эффективным, а абсолютных показаний к выполнению открытого оперативного вмешательства нет, встает вопрос о возможности применения малоинвазивных пункционных методов лечения, которые в настоящее время приобретают все большую актуальность. Одним из таких методов является применяемая в нашем стационаре лазерная вапоризация межпозвонкового диска.

Целью данного исследования является анализ результатов применения пункционной лазерной вапоризации межпозвонковых дисков с интраоперационным мониторингом мощности лазерного излучения при лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями межпозвонковых дисков поясничного отдела.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе нейрохирургического отделения № 1 РНХИ им. А. Л. Поленова. Изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения 48 пациентов в возрасте от 21 до 78 лет, из них было 26 пациентов женского пола и 22 мужского. При определении показаний к выполнению лазерной вапоризации учитывался характер клинических проявлений, степень дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника и результаты проводимых ранее лечебных мероприятий.

Критериями отбора пациентов являлись: возраст старше 18 лет, наличие протрузии/грыжи межпозвонкового диска без признаков секвестрации, отсутствие признаков стеноза позвоночного канала на данном уровне, отсутствие признаков нестабильности позвоночно-двигательного сегмента по данным интроскопии, отсутствие признаков спондилодисцита по данным нейровизуализации, а также отсутствие в клинической картине выраженных двигательных нарушений и нарушений функции тазовых органов.

Пациенты были разделены на 2 группы: 27 пациентов в первой группе и 21 во второй, в возрасте от 22 до 78 лет с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника.

В обеих группах операция выполнялась с использованием местной анестезии под флюороскопическим контролем с применением ЭОП, иглой с внутренним сечением 0,9 мм. В нашей работе мы использовали лазерный аппарат «ЛАХТА-МИЛОН» — 0,97 (длина волны 0,97 мкм, мощность 5 Вт). Пункцию межпозвонковых дисков осуществляли интралиаминарным доступом с проведением иглы через грыжевое выпячивание. Через просвет иглы в межпозвонковый диск вводили световод на 1 мм глубже среза иглы. Лазерное облучение полости дисков проводили в импульсном режиме, после чего игла вводилась в грыжевое выпячивание и проводилась прямая

вапоризация грыжи. Суммарная энергия воздействия составила от 500 до 1150 Дж. Осложнений во время хирургического лечения в обеих группах отмечено не было.

Пациентам первой группы при выполнении манипуляции интраоперационно проводили мониторинг мощности лазерного излучения. Для оптимизации воздействия лазерного излучения нами применялся селективный (на основе фотодиода) измеритель оптической мощности «PDI-01», который предназначен для контроля выходной оптической мощности лазерного излучения. На этапах выполнения вапоризации оптоволоконно извлекалось из раны и тестировалось. При тестировании нами отмечалось уменьшение исходной мощности, что требовало коррекции до исходных цифр. Причиной изменения мощности на выходе из оптоволоконка являлось образование нагара на торце.

Во второй группе операция выполнялась без мониторинга мощности лазерного излучения и применяемое условно бесконтрольное облучение вероятно проводилось при параметрах с нестабильной меньшей мощностью, что на наш взгляд не позволяло добиться положительного результата.

Результаты лечения оценивались по динамике болевого синдрома по ВАШ, так же проводилась оценка функционального статуса пациентов согласно индексу Освестри. Исходы лечения оценивали с применением критериев Macnab. Оценка результатов проводилась на момент выписки, через 3 и 12 месяцев после операции.

Результаты. При оценке динамики болевого синдрома по ВАШ, нами было выявлено, что уровень болевого синдрома при выписке, а также через 3 и 12 месяцев после операции, достоверно ниже у пациентов первой группы, что по нашему мнению связано с постоянным интраоперационным измерением-контролем и корректировкой мощности лазерного излучения для получения результата лечения. В предоперационном периоде уровень болевого синдрома в поясничной области в исследуемых группах не имел существенных достоверных различий: 5,26 баллов в первой группе и 5,04 баллов во второй. На момент выписки уровень болевого синдрома в поясничной области в обеих группах так же не имел достоверных различий: 1,2 балла в первой группе против 1,4 балла во второй. Через 3 месяца после оперативного вмешательства болевой синдром по ВАШ в первой группе был в 2 раза меньше, чем во второй: 0,7 и 1,29 балла соответственно. При оценке болевого синдрома в поясничной области через 12 месяцев уровень болевого синдрома в первой группе — 0,44 балла, был достоверно ниже, чем во второй — 1,3 балла ($p < 0,05$)

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием индекса Освестри (ODI). Нами выявлено значительное улучшение качества жизни пациентов обеих исследуемых групп в послеоперационном периоде.

В дооперационном периоде медиана значений составила 30 баллов в первой группе (Q_1-Q_3 : 20–40), во второй — 26 баллов (Q_1-Q_3 : 20–32).

При оценке качества жизни пациентов первой группы после операции отмечено выраженное улучшение данных согласно опроснику Освестри: через 3 месяца после операции медиана значений достоверно составила 3 балла (Q_1-Q_3 : 0–6), через 12 месяцев — 2 балла (Q_1-Q_3 : 0–4) ($p < 0,05$).

Во второй группе медиана значений через 3 и 12 месяцев составляла в среднем 4 балла (Q_1-Q_3 : 2–6).

Для оценки исходов лечения использовались критерии Маснаб, согласно которым через 3 месяца после операции среди пациентов первой группы отмечено 18 (66,7 %) отличных, 8 (29,6 %) хороших и 1 (3,7 %) неудовлетворительный результат. У пациентки, расценившей свое состояние как неудовлетворительное спустя 3 месяца после операции был выявлен рецидив грыжи межпозвонкового диска, что потребовало выполнения повторного оперативного вмешательства в объеме микродискэктомии, после чего болевой синдром полностью регрессировал. При контрольном обследовании пациентов первой группы через 12 месяцев после операции ее данные в исследование не включались, таким образом через 12 месяцев у пациентов первой группы отмечено по-прежнему 18 (66,7 %) отличных и 8 (29,6 %) хороших результатов.

Среди пациентов второй группы через 3 месяца после операции достоверно отмечено всего 8 (38 %) отличных, 12 (57,1 %) хороших и 1 (4,76 %) удовлетворительный результат. Неудовлетворительных результатов среди пациентов второй группы согласно критериям Маснаб не было ($p < 0,05$).

Через 12 месяцев у пациентов второй группы отмечено превалирование хороших результатов — 16 (76,2 %) и уменьшение пациентов с отличными результатами до 4 (19 %) ($p < 0,05$). Удовлетворительный результат через 12 месяцев после операции по-прежнему отмечал один пациент этой группы.

Заключение.

Выполнение лазерной вапоризации с одномоментным мониторингом мощности лазерного излучения и последующей ее корректировкой достоверно чаще приводило к стойкому снижению болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов в 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 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:

Городнина Ангелина Викторовна/
Gorodnina Angelina Viktorovna
000-0002-4431-375X

Иваненко Андрей Валентинович/
Ivanenko Andrey Valentinovich
0000-0002-9712-4661

Орлов Андрей Юрьевич/ Orlov Andrey Yur'evich
0000-0001-6597-3733

Список литературы/References

1. Гайдар Б. В. Практическая нейрохирургия. Гиппократ, editor. Санкт-Петербург; 2002. 533–539. [Gaidar B. V. Practical neurosurgery. Hippocrates, editor. Saint Petersburg 2002. 533–539]
2. М. В. Шпагин, А. В. Яриков, И. А. Назмеев, С. А. Горелов, А. П. Фраерман. Опыт денервации дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника 2019;16(1): 57–62 [M. V. Shpagin, A. V. Yarikov, I. A. Nazmeev, S. A. Gorelov, A. P. Fraerman The experience of denervation of facet joints in the lumbar spine. Hir. Pozvonoc. 2019;16(1):57–62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14531/ss2019.1.57-62>
3. Горбунов А. В., Кошкарева З. В., Животенко А. П., Потапов В. Э., Скляренко О. В., Дамдинов Б. Б., Глотов С. Д. Эффективность лазерной вапоризации при лечении межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника. Acta Biomedica Scientifica 2020;5(2):43–48 [Gorbunov A. V., Koshkareva Z. V., Zhivzenko A. P., Potapov V. E., Sklyarenko O. V., Damdinov B. B., Glotov S. D. The Effectiveness of Laser Vaporization in the Treatment of Intervertebral Hernias of the Lumbar Spine. Acta Biomedica Scientifica 2020;5(2):43–48 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.2.7>
4. Городнина А. В., Мереджи А. М., Иваненко А. В., Орлов А. Ю., Назаров А. С., Абрамов К. Б., Самочерных К. А. Малоинвазивная нейрохирургия межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2020; 12(3): 5–11. [Gorodnina A. V., Meredzhi A. M., Ivanenko A. V., Orlov A. YU., Nazarov A. S., Abramov K. B., Samochernykh K. A. Minimally invasive neurosurgery of lumbar disc herniations. Russian Neurosurgical Journal im. Professor A. L. Polenova. 2020; 12(3): 5–11 (In Russ.)] EDN: VWBFPF
5. Мереджи А. М., Орлов А. Ю., Назаров А. С., Беляков Ю. В., Лалаян Т. В., Сингаевский С. Б. Перкутанное эндоскопическое трансфораминальное и интерламнарное удаление грыж поясничного отдела позвоночника с краниальной миграцией. Хирургия позвоночника. 2020;17(3):81–90. [Meredzhi A. M., Orlov A. Yu., Nazarov A. S., Belyakov Yu. V., Lalayan T. V., Singaevskiy S. B. Percutaneous endoscopic transforaminal and interlaminar lumbar discectomy for cranially migrated disc hernia. Hir. Pozvonoc. (Spine Surgery). 2020;17(3):81–90. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14531/ss2020.3.81-90>

6. Шутов М. В., Ховряков А. В., Беляев А. Н. Морфологические изменения в межпозвонковом диске при проведении лазерной вапоризации в эксперименте. Современные проблемы науки и образования. 2011 (5): 39–44 [Shutov M. V., Khovryakov A. V., Belyaev A. N. Morphological changes in the intervertebral disc during laser vaporization in the experiment. Modern problems of science and education 2011 (5): 39–44. (In Russ.)]
7. Куренков Е. Л., Макарова В. В. Нормальная анатомия межпозвонкового диска у человека. Журнал анатомии и гистопатологии. — 2017–6(3): 117–128 [Kurenkov E. L., Makarova V. V. Normal anatomy of the human intervertebral disc. Journal of Anatomy and Histopathology 2017–6(3): 117–128. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-3-117-128>
8. Чудновский В. М., Иваненко А. В., Юсупов В. И., Щедренок В. В., Себелев К. И., Могучая О. В. Анализ акустогидродинамических явлений лазерного пункционного лечения дегенеративных заболеваний межпозвонковых дисков. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2011–3(2)–52 [Chudnovsky V. M., Ivanenko A. V., Yusupov V. I., Shchedrenok V. V., Sebelev K. I., Moguchaya O. V. Analysis of acoustic-hydrodynamic phenomena of laser puncture treatment of degenerative diseases of the intervertebral discs Russian Neurosurgical Journal im. Professor A. L. Polenova. 2011–3(2)–52 (In Russ.)] <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1359/1/012048>
9. Steven P Cohen, Tina L Doshi, Octav C Constantinescu, Zirong Zhao, Connie Kurihara, Thomas M Larkin, Scott R Griffith, Michael B Jacobs, William J Kroski, Timothy C Dawson, Ian M Fowler, Ronald L White, Aubrey J Verdun, David E Jamison, Mirinda Anderson-White, Stephanie E Shank, Paul F Pasquina. Effectiveness of Lumbar Facet Joint Blocks and Predictive Value before Radiofrequency Denervation: The Facet Treatment Study (FACTS), a Randomized, Controlled Clinical Trial. Anesthesiology 2018 Sep; 129(3): 517–535. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002274>.
10. Choy, D. S. Percutaneous laser disc decompression. D. S. Choy. — New York, USA, 2003. — 239 с. <https://doi.org/10.1089/clm.1998.16.325>.
11. Choy, D. S. Percutaneous laser nucleolysis of lumbar disc. D. S. Choy, R. B. Case, W. Fielding. New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 771–772. <https://doi.org/10.1056/NEJM198709173171217>
12. Yahya Cem Erbas. Percutaneous Laser Disc Decompression: Retrospective Analysis of 197 Cases and Review of The Literature. Yahya Cem Erbas, Serhat Pusat, Ersin Erdogan // Turkish Neurosurgery 2015–No 5–766–770. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.14692-15.2>



РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ

С. В. Ермаков^{1,4}, О. С. Белоконов¹, А. П. Корнев¹, Е. А. Гришко^{1,3}, Н. Е. Иванова²,
С. М. Карпов⁴, В. В. Елисеев¹, К. А. Самочерных²

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ. Выбор метода оперативного лечения пациентов с тяжелым субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва церебральной аневризмы (ЦА) остается одной из ключевых проблем в сосудистой нейрохирургии. Широкое внедрение в клиническую практику эндоваскулярных технологий позволило немного изменить парадигму хирургического лечения разорвавшихся церебральных аневризм, дав возможность малотравматично и быстро выключать аневризмы вне зависимости от исходной степени тяжести пациентов. Однако, доступность эндоваскулярных вмешательств (ЭВ) и дороговизна методики являются ограничивающими факторами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка исходов лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (аСАК) высокой степени тяжести (IV и V по WFNS) в зависимости от метода выключения аневризмы из кровотока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: С 2010 по 2020 годы выполнено проспективное исследование, включавшее две группы пациентов — первая — 100 пациентов с САК аневризматической этиологии, которым выполнена эндоваскулярная окклюзия полости разорвавшейся аневризмы, вторая — группа микрохирургического клипирования (МК), включившая 35 пациентов. Состояние всех пациентов оценивалось по принятым клинико-инструментальным шкалам, а также выполнялись инструментальные исследования согласно стандартам оказания помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ: пациенты, включенные в обе исследуемые группы, оказались сопоставимы по исходной степени тяжести. Ближайшие исходы лечения пациентов лучше в эндоваскулярной группе. В нашем исследовании применимость этого утверждения показана у пациентов с тяжелым аСАК. Однако влияния методики выключения аневризмы на выживаемость пациентов в ходе лечения не установлено. Риск интраоперационных осложнений как в эндоваскулярной, так и в микрохирургической группах низкий, а степень радикальности выключения аневризмы значительно выше у пациентов группы микрохирургического клипирования.

ВЫВОДЫ: ЭВ и МК остаются взаимодополняющими методами лечения разорвавшихся ЦА. При выборе метода лечения, в случае возможности применения обеих методик, приоритет у пациентов с тяжелым аСАК следует отдавать внутрисосудистым вмешательствам, особенно при наличии суб- или декомпенсированной соматической патологии (длительного анамнеза сахарного диабета и артериальной гипертензии).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: церебральная аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, эндоваскулярная окклюзия аневризмы, микрохирургическое клипирование.

Для цитирования: Ермаков С. В., Белоконов О. С., Корнев А. П., Гришко Е. А., Иванова Н. Е., Карпов С. М., Елисеев В. В., Самочерных К. А. Результаты хирургического лечения пациентов с тяжелым аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):30–39. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_30

THE OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE

S. V. Ermakov^{1,4}, O. S. Belokon¹, A. P. Kornev¹, E. A. Grishko^{1,3}, N. E. Ivanova², S. M. Karpov⁴, V. V. Eliseev¹, K. A. Samochernykh²

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

²“Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre”,

12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia

³“North-Caucasus federal university”, 1, Pushkina st., Stavropol, 355017, Russia

⁴“Stavropol state medical university”, 310, Mira st., Stavropol, 355017, Russia

ABSTRACT. The choice of surgical treatment for patients with severe subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysm (CA) rupture remains one of the key challenges in vascular neurosurgery. The widespread introduction of endovascular technology into clinical practice allowed to slightly change the paradigm of surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms, making it possible to rapidly and practically atraumatically exclude aneurysms regardless of the initial severity in patients. However, the availability of endovascular (EV) interventions and the high cost of the procedure are limiting factors.

STUDY OBJECTIVE: to evaluate the treatment outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) of high severity (IV and V according to WFNS) depending on the method of aneurysm exclusion from the blood flow.

MATERIALS AND METHODS: From 2010 to 2020, a prospective study including two patient groups was performed: Group 1 comprised 100 patients with SAH of aneurysmal etiology who underwent endovascular occlusion of the ruptured aneurysm cavity, and Group 2 included 35 patients who underwent microsurgical clipping. All the patients were evaluated according to the accepted clinical and instrumental scales, and investigations were performed according to the standards of medical care.

OUTCOMES AND DISCUSSION: The patients enrolled in both study groups were comparable in terms of baseline severity. Immediate treatment outcomes were better in the endovascular group. Our study demonstrated the applicability of this statement in patients with severe aSAH. However, the effect of aneurysm exclusion procedure on patient survival during treatment has not been established. The risk of intraoperative complications in both endovascular and microsurgical groups is low, and the radicality degree of aneurysm exclusion is significantly higher in the microsurgical clipping group.

CONCLUSIONS: The EV and MC remain complementary treatment modalities for the ruptured cerebral aneurysms. When choosing the treatment method, if both procedures are available, intravascular interventions should be given priority in patients with severe aSAH, especially in the presence of sub- or decompensated somatic pathology (long history of diabetes mellitus and arterial hypertension).

For citation: Ermakov S. V., Belokon O. S., Kornev A. P., Grishko E. A., Ivanova N. E., Karpov S. M., Eliseev V. V., Samochernykh K. A. The Outcomes of Surgical Treatment of Patients with Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;14(3):30–39. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_30

Сокращения

аСАК — аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние

ВББ — вертебробазилярный бассейн

ВЖК — внутримозжечковое кровоизлияние

ВМА — верхняя мозжечковая артерия

ВМК — внутримозговое кровоизлияние

ВСА — внутренняя сонная артерия

ВЧД — внутричерепное давление

ДКТЧ — декомпрессионная трепанация черепа

ЗМА — задняя мозговая артерия

ЛШВ — ликворошунтирующее вмешательство

МК — микрохирургическое клипирование

ОА — основная артерия

ПМА — передняя мозговая артерия

ПНМА — передняя нижняя мозжечковая артерия

СМА — средняя мозговая артерия

ХА — химиоангиопластика

ЦА — церебральная аневризма

ЭО — эндоваскулярная окклюзия

GCS — Glasgow Coma Scale

GOS — Glasgow Outcome Scale

ICP — intracranial pressure

mRS — Modified Rankin scale

WFNS — World Federation of Neurosurgical Societies (scale)

Введение. Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (аСАК) занимает третье место в структуре острых нарушений мозгового кровообращения. Несмотря на то, что за последние десятилетия заболеваемость аСАК снизилась с 20–30 до 8–12 на 100000 человек в год [1], что, вероятно, связано как с изменениями образа жизни (отказ от курения, лечение гипертонической болезни), так и с широким внедрением в клиническую практику нейровизуализационных методов, позволяющих диагностировать церебральные аневризмы вне стадии разрыва [2,3].

Несмотря на успехи медицины и, в частности, сосудистой нейрохирургии, до четверти пациентов с аСАК умирают до госпитализации [4]. Однако госпитальные результаты лечения пациентов улучшаются на протяжении нескольких десятилетий [5,6]. По-прежнему средний возраст пациентов с аСАК составляет около 55 лет, что является значимой не только медицинской, но и социальной проблемой [7].

В последнее десятилетие увеличивается количество эндоваскулярных вмешательств у пациентов с разорвавшимися аневризмами в остром периоде. Проведенные крупные рандомизированные клини-

ческие исследования (ISAT и BRAT) подтвердили снижение летальности и стойкой утраты трудоспособности пациентов, которым была выполнена эндоваскулярная окклюзия полости аневризмы. Особой группой являются пациенты со степенью тяжести IV и V по классификации Всемирной Федерации нейрохирургов в виду ограниченных показаний к микрохирургическому клипированию [8–10].

Таким образом, целью данного исследования является оценка исходов лечения пациентов с тяжелым аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием высокой степени тяжести (IV и V по WFNS) в зависимости от метода выключения аневризмы из кровотока.

Материалы и методы.

Все пациенты с аСАК, поступившие в период с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2020 г. в Ставропольскую краевую клиническую больницу, были зарегистрированы в проспективном регистре, который включал 780 пациентов с разорвавшимися церебральными аневризмами, 135 из которых при поступлении имели IV и V степень по шкале тяжести аСАК Всемирной Федерации Нейрохирургических Обществ (WFNS).

Средний возраст пациентов составил 51±12 лет (95 % ДИ: 49–53). Основные характеристики пациентов с тяжелой степенью тяжести аСАК представлены в таблице 1.

Таблица 1. Описательная статистика категориальных переменных у пациентов с аСАК.

Table 1. Descriptive statistics of categorical variables in patients with aSAH.

Показатели	Категории	n, пациентов (%)	95 % ДИ
Пол	Мужской	76 (56,30 %)	47,5–64,8
	Женский	59 (43,70 %)	35,2–52,5
Оценка WFNS	4	128 (94,80 %)	89,6–97,9
	5	7 (5,20 %)	2,1–10,4
Оценка по Fisher	4	135 (100,00 %)	97,3–100,0
Риск ЦА по VASOGRADE	Red	135 (100,00 %)	97,3–100,0
Бассейн разорвавшейся аневризмы	Задняя циркуляция	8 (5,90 %)	2,6–11,3
	Передняя циркуляция	127 (94,10 %)	88,7–97,4
Локализация разорвавшейся аневризмы	Бифуркация ВСА	1 (0,70 %)	0,0–4,1
	ВМА	3 (2,20 %)	0,5–6,4
	ЗМА	1 (0,70 %)	0,0–4,1
	ОА	3 (2,20 %)	0,5–6,4
	ПМА	73 (54,10 %)	45,3–62,7
	ПНМА	1 (0,70 %)	0,0–4,1
	СМА	32 (23,70 %)	16,8–31,8
	Супраклиноидный отдел ВСА	21 (15,60 %)	9,9–22,8
Сопутствующее вмешательство	Выполнялось	95 (70,40 %)	61,9–77,9
	Не выполнялось	40 (29,60 %)	22,1–38,1
Удаление гематомы	Выполнялось	31 (23,00 %)	16,2–31,0
	Не выполнялось	104 (77,00 %)	69,0–83,8
ЛШВ	Выполнялось	78 (57,80 %)	49,0–66,2
	Не выполнялось	57 (42,20 %)	33,8–51,0
ДКТЧ	Выполнялась	33 (24,40 %)	17,5–32,6
	Не выполнялась	102 (75,60 %)	67,4–82,5
Верификация ЦА	Не выявлен	42 (31,10 %)	23,4–39,6
	Выявлен	93 (68,90 %)	60,4–76,6
Выполнение ХА	Не выполнялась	97 (71,90 %)	63,5–79,2
	Выполнялась	38 (28,10 %)	20,8–36,5
Вторичные ишемические осложнения	Не верифицированы	56 (41,50 %)	33,1–50,3
	Верифицированы	79 (58,50 %)	49,7–66,9
Гидроцефалия	Не выявлена	77 (57,00 %)	48,2–65,5
	Выявлена	58 (43,00 %)	34,5–51,8

В зависимости от методики выключения церебральной аневризмы из кровотока все пациенты были распределены на 2 группы: в первую вошли 100 (74,00 %) пациентов, которым выполнено эндоваскулярное вмешательство (ЭВ) в объеме окклюзии полости аневризмы отделяемыми микроспиралями, а во вторую — 35 (26,00 %) пациентов, которым выполнено микрохирургическое клипирование (МК).

Критериями включения в исследование являлись: САК аневризматической этиологии; степень тяжести по WFNS 4 и 5, а по шкале Fisher — 4; возможность динамического наблюдения за пациентом в течение 12 месяцев.

Критерии исключения: декомпенсированные соматические заболевания; уровень сознания глубже комы первой степени по шкале ком Глазго; возраст старше 80 и моложе 18 лет.

Результаты. Средний возраст пациентов статистически значимо не отличался в изучаемых группах ($p=0,888$, t -критерий Стьюдента): в эндоваскулярной группе составил 51 ± 13 (95ДИ 48–53), а в группе микрохирургического клипирования — 50 ± 10 лет (95ДИ 47–54).

В обеих группах преобладали мужчины: в эндоваскулярной группе — 58 (58,00 %), а в группе клипирования — 18 (51,40 %). Представленные различия являлись статистически не значимыми ($p=0,50$, Хи-квадрат Пирсона).

Оценка степени тяжести по классификации WFNS выявила преобладание пациентов с 4 баллами как в ЭВ, так и МК-группах, что составило 97 (97,00 %) и 31 (88,60 %) соответственно. WFNS 5 установлено у 3 (3,00 %) и 4 (11,40 %) пациентов соответствующих групп (приведенные различия не являлись статистически значимыми, $p=0,074$, Хи-квадрат Пирсона).

По шкале Fisher тяжесть кровоизлияния оценена в 4 балла у всех пациентов в изучаемых группах. По шкале VASOGRADE в виду высокой тяжести аСАК также у всех пациентов установлен высокий риск (red).

По шкале тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния Graeb медиана тяжести составила в ЭВ группе 3,00 с ИКР от 2,00 до 4,50, а в группе МК — 3,00 с ИКР от 2,00 до 6,00. Приведенные различия также не были статистически значимы ($p=0,111$, U -критерий Манна–Уитни).

Анализ вида кровоизлияния в зависимости от методики выключения разорвавшейся церебральной аневризмы выявил: массивное базальное кровоизлияние в ЭВ группе не было верифицировано, в то время как в группе МК оно диагностировано у 2 (5,70 %) пациентов. Комбинация аСАК и внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) установлена у 34 (34,00 %) пациентов ЭВ группы и у 9 (25,70 %) в группе МК, а САК и внутримозговое кровоизлияние (ВМК) — у 16 (16,00 %) и 4 (11,40 %) пациентов ЭВ и МК группах соответственно, сочетание САК, ВЖК и ВМК — у 50 (50,00 %) и 20 (57,10 %) пациентов (рисунок 1).

При выполнении статистического анализа зависимости способа выключения аневризмы от вида кровоизлияния не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,075$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Выполненный статистический анализ объема гематомы в изучаемых группах установил, что медиана объема ВМК составила в ЭВ группе 7,00 мл с ИКР от 0 до 20, а в группе МК объем был выше и составил 12 мл с ИКР от 0 до 36 мл. Представленные различия являлись статистически не значимыми ($p=0,100$, U -критерий Манна–Уитни). Распределение пациентов по группам в зависимости от объема ВМК представлено на рисунке 2. Исходя из представленных на нем данных можно предположить, что одним из критериев выбора методики выключения разорвавшейся церебральной аневризмы являлся объем ВМК: у пациентов группы МК статистически значимо чаще ($p=0,032$, Хи-квадрат Пирсона) диагностированы ВМК более 30 мл (13 (37,10 %) против 16 (16,00 %) пациентов ЭВ группы).

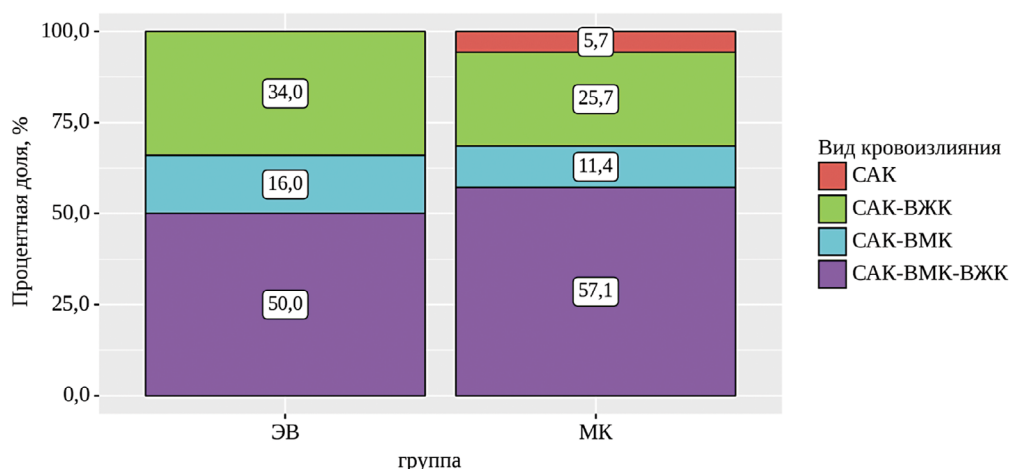


Рисунок 1. Анализ вида кровоизлияния в зависимости от метода выключения аневризмы из кровотока

Figure 1. Hemorrhage type depending on the procedure of aneurysm exclusion from blood flow

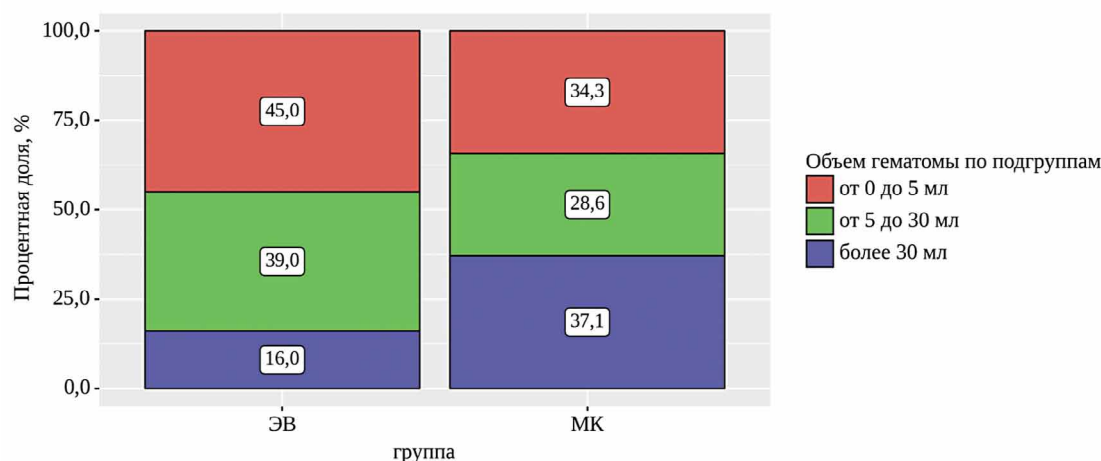


Рисунок 2. Анализ объема ВМК в зависимости от способа выключения церебральной аневризмы

Figure 2. Analysis of intra-cerebral hemorrhage volume depending on the procedure for cerebral aneurysm exclusion

Анализ локализации ЦА в изучаемых группах представлен в таблице 2. Стоит отметить, что большинство разорвавшихся аневризм в ЭВ группе — 92(92,00 %) локализованы в каротидном бассейне, тогда как в группе МК данная локализация выявлена у 35(100,00 %) пациентов. В ВББ разорвавшаяся аневризма локализовалась у 8(8,00 %) пациентов ЭВ группы. Приведенные различия не являлись статистически значимыми ($p=0,112$, Точный критерий Фишера).

Таблица 2. Анатомическая характеристика разорвавшейся аневризмы в зависимости от методики выключения аневризмы из кровотока

Table 2. Anatomical characterization of ruptured aneurysm depending on the procedure for aneurysm exclusion from blood flow

Локализация разорвавшейся аневризмы	Группа		p
	ЭВ	МК	
бифуркация ВСА	1 (1,0)	0 (0,0)	< 0,001*
ВМА	3 (3,0)	0 (0,0)	
ЗМА	1 (1,0)	0 (0,0)	
ОА	3 (3,0)	0 (0,0)	
ПМА	57 (57,0)	16 (45,7)	
ПНМА	1 (1,0)	0 (0,0)	
СМА	13 (13,0)	19 (54,3)	
Супраклиноидный отдел ВСА	21 (21,0)	0 (0,0)	

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

Следующей важной анатомической характеристикой ЦА является ширина шейки и соотношение данного показателя с шириной тела аневризмы. Нами был проведен статистический анализ, который позво-

лил установить, что медиана размера шейки у пациентов ЭВ группы составила 3 мм к ИКР от 2 до 4 мм, в то время как в группе МК данный показатель составил 6 мм с ИКР от 4 до 8 мм. Согласно представленным данным, размер шейки церебральной аневризмы у пациентов группы МК был статистически значимо больше, чем в ЭВ группе ($p<0,001$, U-критерий Манна-Уитни).

Далее вышеизложенные данные были подтверждены анализом соотношения тела аневризмы к размеру ее шейки (рисунок 3). Статистический анализ установил, что медиана соотношения тело/шейка в группе МК была статистически значимо ($p<0,001$, U-критерий Манна-Уитни) меньше (0,83 с ИКР от 0,67 до 1,00), чем в ЭВ группе (1,33 с ИКР от 1 до 1,62).

Одним из важнейших залогов успеха лечения пациентов с тяжелым аСАК является своевременная хирургическая коррекция его осложнений, ключевыми из которых являются внутримозговые гематомы, окклюзионная гидроцефалия и гемотампонада желудочковой системы головного мозга, а также выраженный его отек.

Характеристика нейрохирургических вмешательств, выполненных пациентам в исследуемых группах представлена на рисунке 4.

Сопутствующие нейрохирургические вмешательства в ЭВ-группе потребовались 66(66,00 %) пациентам, а в группе МК — 27(77,10 %). Декомпрессивная трепанация черепа (ДКТЧ) и ликворошунтирующая операция (ЛШО) — 5(5,00 %) и 15(42,90 %) пациентам соответственно. Сочетание ДКТЧ, удаления ВМГ и ликворошунтирующей операции выполнялось в 7(7,00 %) и 6(17,10 %) случаях.

Следует отметить, ЛШО чаще выполнялись у пациентов ЭВ группы, чем у группы МК: 41(41,00 %) и 1(2,90 %) пациентов. Удаление ВМГ выполнено 10(10,00 %) пациентам ЭВ группы и 5(14,30 %) группы МК. Троим (3,00 %) пациентам ЭВ группы выполнена ЛШО и удаление ВМГ.

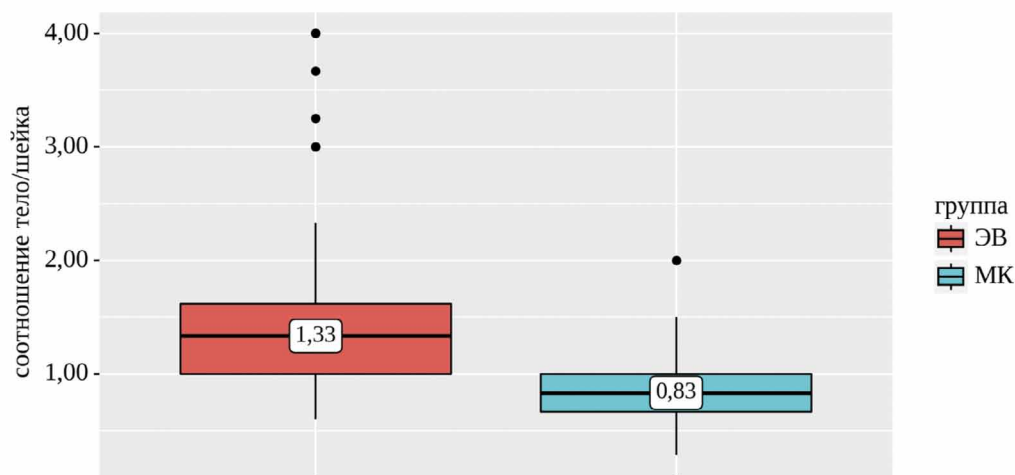


Рисунок 3. Анализ соотношения тело/шейка в зависимости от способа выключения аневризмы из кровотока

Figure 3. Analysis of the body/neck ratio depending on the procedure for aneurysm exclusion from blood flow

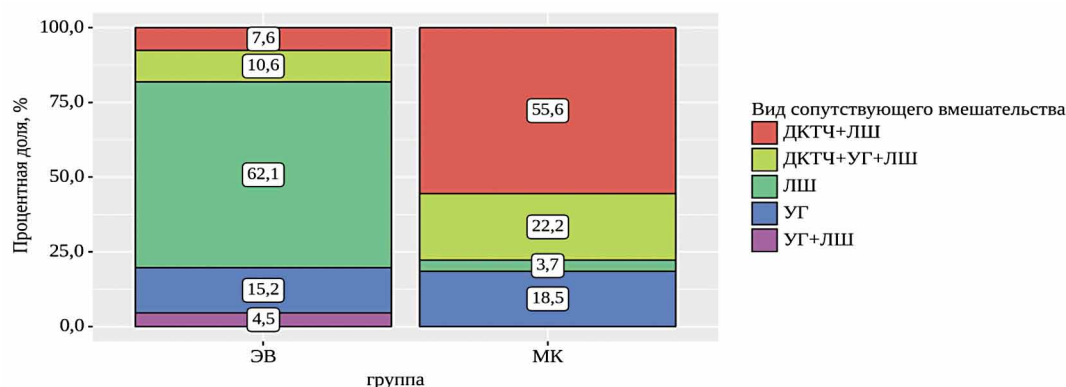


Рисунок 4. Анализ вида сопутствующего вмешательства в изучаемых группах (ДКТЧ — декомпрессивная трепанация черепа; ЛШ — ликворшунтирующая операция; УГ — удаление внутримозговой гематомы)

Figure 4. Analysis of the concomitant intervention type in the study subgroups (DC — decompressive craniotomy; LS — liquor-shunting surgery; HR — intracerebral hematoma removal)

В соответствии с представленными данными, частота применения тех или иных сопутствующих вмешательств значительно отличалась в изучаемых группах ($p < 0,001$, Хи-квадрат Пирсона). Однако стоит отметить, что, несмотря на характер применяемых сопутствующих вмешательств, статистически значимые различия между изучаемыми группами установлены только в частоте выполнения декомпрессивной трепанации черепа (таблица 3).

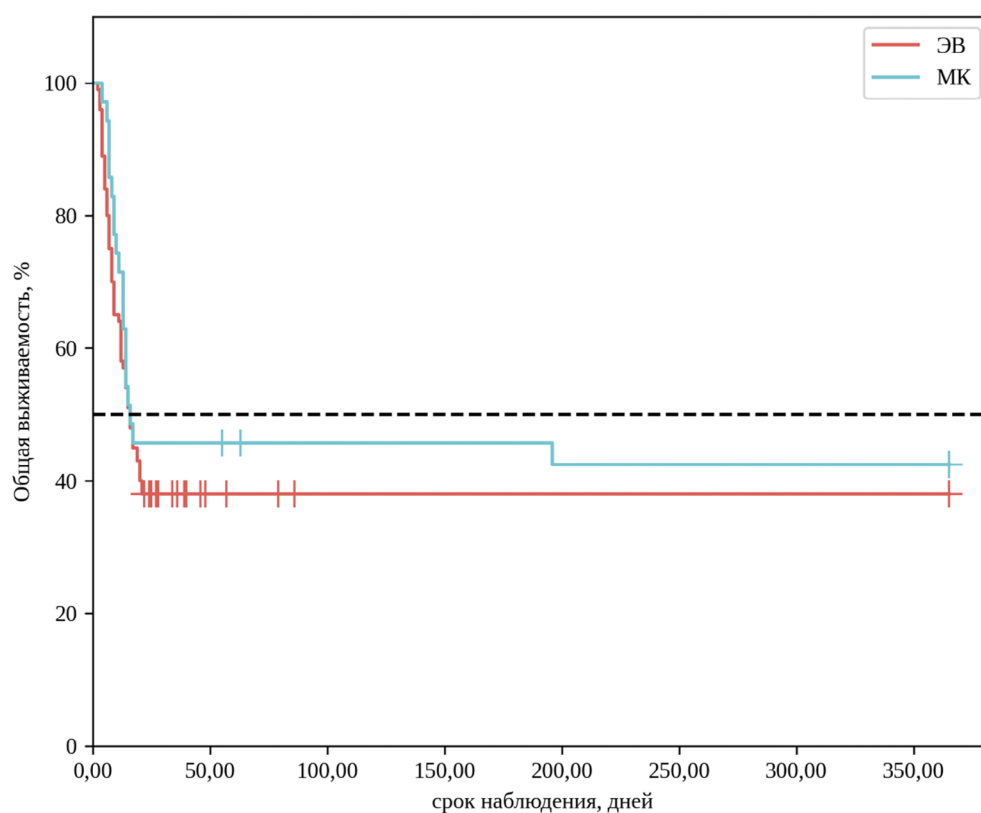
Таблица 3. Сравнительная характеристика частоты применения основных нейрохирургических вмешательств у пациентов с аСАК.

Table 3. Comparative characteristic of the frequency of additional neurosurgical interventions in patients with aSAH

Показатель	Группа		p
	ЭВ	МК	
Удаление гематомы	20 (30,3)	11 (40,7)	0,332
ДКТЧ	12 (18,2)	21 (77,8)	$< 0,001^*$
ЛШВ	56 (84,8)	22 (81,5)	0,689

Для оценки исходов лечения проведен анализ общей выживаемости в изучаемых группах, а также оценка качества жизни при выписке, через 6, 12 и 36 месяцев по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) и шкале исходов Глазго. В ЭВ группе в остром периоде летальный исход зарегистрирован у 62 (62,00 %), а в группе микрохирургического клипирования у 20 (57,10 %) пациентов. При выполнении статистического анализа не удалось выявить значимых различий ($p = 0,613$, Хи-квадрат Пирсона). Шансы летального исхода в группе микрохирургического клипирования были ниже в 1,224 раза по сравнению с эндоваскулярной группой. Представленные различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,817; 95 % ДИ: 0,374–1,786).

Анализ общей выживаемости в изучаемых группах (рисунок 5), оцененный с помощью теста отношения правдоподобия, не выявил статистически значимых различий ($p = 0,453$).



ЭВ								
Наблюдений	100	27	23	23	23	23	23	23
Цензурировано	0	11	15	15	15	15	15	15
Событий	0	62	62	62	62	62	62	62
МК								
Наблюдений	35	16	14	14	13	13	13	13
Цензурировано	0	0	2	2	2	2	2	2
Событий	0	19	19	19	20	20	20	20

Рисунок 5. Кривая общей выживаемости в зависимости от группы

Figure 5. Overall survival curves in the study groups

Далее проведен статистический анализ динамики исхода лечения по mRs при выписке, через 6, 12 и 36

месяцев после кровоизлияния в зависимости от методики выключения аневризмы из кровотока (таблица 4).

Таблица 4. Анализ динамики исхода по mRs в зависимости от группы.

Table 4. Analysis of outcome dynamics by mRs in the study groups.

Группа	Исход	Этапы наблюдения				Р
		при выписке	6 мес.	12 мес.	36 мес.	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ЭВ	благоприятный	16(42,1)	19 (50,0)	20 (52,6)	20 (52,6)	0,035*
	неблагоприятный	22 (57,9)	19 (50,0)	18 (47,4)	18 (47,4)	
МК	благоприятный	1(6,7)	5 (33,3)	7 (46,7)	10 (66,7)	$< 0,001^*$ $p_{\text{при выписке} \rightarrow 36 \text{ мес.}} = 0,016$
	неблагоприятный	14 (93,3 %)	10 (66,7)	8 (53,3)	5 (33,3)	
Р		0,020*	0,363	0,766	0,539	—

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

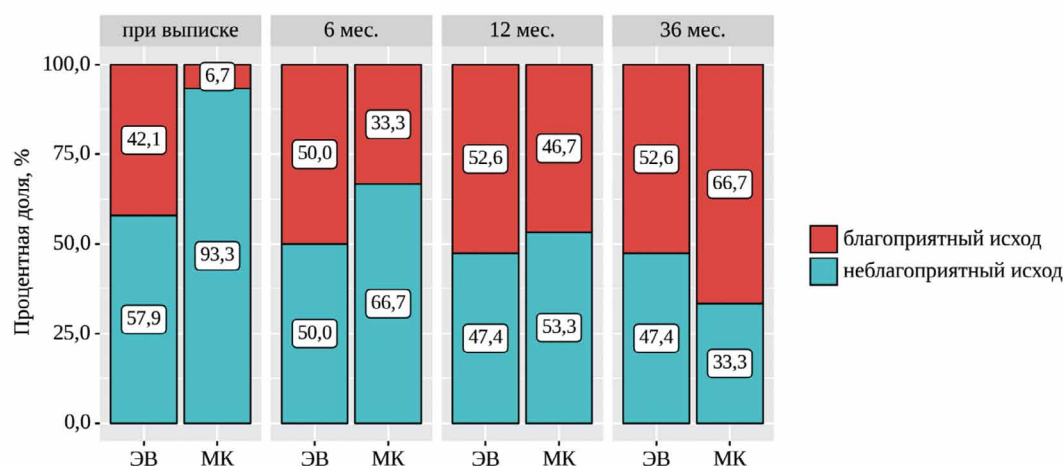


Рисунок 6. Анализ динамики исхода по mRs в изучаемых группах

Figure 6. Analysis of outcome dynamics by mRs in the study groups

В ходе анализа качества жизни на этапе выписки из стационара были выявлены статистически значимые различия ($p=0,020$, Точный критерий Фишера) — благоприятный исход чаще верифицирован у пациентов ЭВ группы.

Данные, полученные через 6, 12 и 36 месяцев после кровоизлияния статистически значимых различий в исходах у выживших пациентов не показали ($p=0,363$, $0,766$ и $0,539$, соответственно, Точный критерий Фишера).

Анализ динамики качества жизни внутри изучаемых групп (рисунок 6) показал, что как в ЭВ, так и в МК-группе были установлены статистически значимые изменения ($p=0,035$ и $p<0,001$, Q-критерий Кохрена), свидетельствующие об увеличении качества жизни пациентов в течение периода наблюдения.

Обсуждение.

По данным исследования ISAT эндоваскулярные вмешательства в остром периоде характеризуются более низким риском смерти и стойкой утраты трудоспособности не только в течение первого года после вмешательства, но и в более отдаленном периоде (10 лет наблюдения) [11–13]. В исследовании BRAT, не смотря на более высокую частоту повторных хирургических вмешательств, в эндоваскулярной группе вследствие меньшей радикальности после первого вмешательства, риск повторного кровоизлияния в изучаемых группах не отличался [14,15]. Результаты ISAT и BRAT послужили основанием для более широкого внедрения эндоваскулярных технологий в лечение разорвавшихся церебральных аневризм. Это позволяет рассматривать их в качестве приоритетного метода у пациентов высокой степени тяжести (WFNS4 и 5), что является ограничением для микрохирургического клипирования. Стоит также отметить, что в крупных исследованиях (ISAT, BRAT) широко не применялись современные устройства для окклюзии полости ЦА (потокотклоняющих и ассистирующих стентов), которые уменьшают риск развития осложнений в остром периоде аСАК

[16]. Достижения в области микрохирургических и интервенционных нейрорадиологических методов предоставляют новые возможности лечения даже для анатомически сложных аневризм (с широкой шейкой или бифуркационные). Существенные ограничения может вносить потребность в антитромбоцитарной терапии при использовании ассистирующих и поток-перенаправляющих стентов, что, в свою очередь, осложняет ведение пациентов с аСАК, которым может потребоваться выполнение сопутствующих нейрохирургических вмешательств [17,18].

Одним из важнейших патогенетических механизмов аневризматического субарахноидального кровоизлияния является формирующийся на 3–14 сутки после разрыва аневризмы церебральный вазоспазм, который приводит к отсроченной церебральной ишемии, обуславливающей очаговый и общемозговой неврологический дефицит. В настоящее время в нейрохирургии принято разделять ангиографический вазоспазм, который описывает сужение церебральных артерий, верифицированное при выполнении КТ, МРТ или церебральной ангиографии, и отсроченную церебральную ишемию, которая описывает клинические проявления ангиографического вазоспазма [19]. Диагноз отсроченной церебральной ишемии основывается на клинической картине и результатах дополнительных методов исследования для исключения других причин неврологического ухудшения. Стоит отметить, что отсроченные ишемические изменения зачастую не возникают изолированно и сопряжены с другими осложнениями, сопутствующими ухудшению неврологического статуса [20,21].

На наш взгляд, для выбора методики выключения аневризмы из кровотока должны учитываться не только клинические (возраст, тяжесть состояния, наличие больших внутримозговых гематом, сопутствующая патология), но и морфологические факторы (размер, форма и расположение разорвавшейся аневризмы, наличие двух и более аневризм). Кроме вышеуказанных факторов большое значение имеет

наличие оборудования для выполнения как микрохирургического клипирования, так и эндоваскулярных операций [22, 23].

Заключение. Подход к выбору тактики лечения пациентов с тяжелым аСАК остается одной из важнейших проблем сосудистой нейрохирургии. Общеизвестным фактом является то, что ближайшие исходы лечения пациентов лучше при эндоваскулярной окклюзии полости аневризмы микроспиральями. В нашем исследовании применимость этого утверждения показана у пациентов с тяжелым аСАК. Однако, влияния методики выключения аневризмы на выживаемость пациентов в ходе лечения не установлено.

Стоит отметить, что риск интраоперационных осложнений и в эндоваскулярной, и в микрохирургической группах низкий, а степень радикальности выключения аневризмы значительно выше у пациентов подгруппы микрохирургического клипирования. В частности, учитывая лучшую долгосрочную устойчивость к рецидивам, повторным кровотечениям, хирургическое клипирование может быть предпочтительным вариантом у очень молодых пациентов.

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

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

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

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

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

Иванова Наталья Евгеньевна/
Ivanova Natalia Evgenyevna
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

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

Елисеев Владимир Викторович/Eliseev Vladimir Victorovich
<https://orcid.org/0000-0003-0110-6678>

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

Литература/References

- Mitra D, Gregson B, Jayakrishnan V, Gholkar A, Vincent A, White P, Mitchell P. Treatment of poor-grade subarachnoid hemorrhage trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(1):116–120. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4061>
- Бобинов В.В., Рожченко Л.В., Горощенко С.А., Коломин Е.Г., Петров А.Е. Ближайшие и отдаленные результаты внутрисосудистой окклюзии церебральных аневризм отделяемыми спиралями. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.* 2022;14(2):29–36. [Bobinov V.V., Rozhchenko L.V., Goroshchenko S.A., Kolomin E.G., Petrov A.E. Immediate and long-term results of endovascular coiling of cerebral aneurysms. *Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov Medical Research Centre.* 2022;14(2):29–36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2023-25-2-10-19> EDN MMANZK.
- Крылов В.В., Коновалов А.Н., Дашьян В.Г., Кондаков Е.Н., Танышин С.В., Горелышев С.К. и др. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2017; 81 (1): 5–12. [Krylov V.V., Kononov A.N., Dash'yan V.G., Kondakov E.N., Tanyashin S.V., Gorelyshev S.K. et al. Neurosurgery in Russian Federation. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2017;81(1):5–12. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20178075-12>
- Коновалов А.Н., Крылов В.В., Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Ткачев В.В. и др. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием. Материалы VI Съезда нейрохирургов России. Новосибирск; 2012. [Kononov A.N., Krylov V.V., Filatov Yu.M., Eliava Sh. Sh., Belousova O. B., Tkachev V. V. et al. Recommendation protocol for management of patients with subarachnoid hemorrhage. Materials of the VI Congress of Neurosurgeons of Russia. Novosibirsk; 2012 (in Russ.)].
- Бобинов В.В., Петров А.Е., Горощенко С.А., Иванова Н.Е., Рожченко Л.В., Сеницын П.С., Иванов А.А. Исторические аспекты хирургического лечения церебральных аневризм. Часть I. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020;12(1):5–11. [Bobinov V.V., Petrov A.E., Goroshchenko S.A., Ivanova N.E., Rozhchenko L.V., Sinitsyn P.S., Ivanov A.A. Historical aspects of cerebral aneurysms surgery. Part 1. *Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov Medical Research Centre.* 2020;12(1):5–11. (In Russ.)]. EDN KIJPH.
- Rawal S, Alcaide-Leon P, Macdonald RL, et al. Meta-analysis of timing of endovascular aneurysm treatment in subarachnoid haemorrhage: inconsistent results of early treatment within 1 day *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:241–248. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314596>
- Крылов В.В., Годков И.М., Дмитриев А.Ю. Интраоперационные факторы риска в хирургии церебральных аневризм. Материалы городской научно-практической конференции. М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; 2007;200:16–22. [Krylov V.V., Godkov I.M., Dmitriev A.Y. Intraoperative risk factors in the surgery of cerebral aneurysms. Materials of the city scientific and practical conference. Moscow: N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; 2007;200:16–22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2022-25-1-19-26>

8. Catapano JS, Nguyen CL, Frisoli FA, Sagar S, Baranoski JF, Cole TS, Labib MA, Whiting AC, Ducruet AF, Albuquerque FC, Lawton MT. Small intracranial aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT). *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(1):123–129. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04602-4>
9. Hua X, Gray A, Wolstenholme J, Clarke P, Molyneux AJ, Kerr RSC, Clarke A, Sneade M, Rivero-Arias O. Survival, Dependency, and Health-Related Quality of Life in Patients With Ruptured Intracranial Aneurysm: 10-Year Follow-up of the United Kingdom Cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *Neurosurgery*. 2021;88(2):252–260. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa454>
10. Darsaut TE, Keough MB, Sagga A, Chan VKY, Diouf A, Boisseau W, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, Iancu D, Bojanowski MW, Chaalala C, Bilocq A, Estrade L, Lejeune JP, Bricout N, Scholtes F, Martin D, Otto B, Findlay JM, Chow MM, O’Kelly CJ, Ashforth RA, Rempel JL, Lesiuc H, Sinclair J, Altschul DJ, Arkan F, Guilbert F, Chagnon M, Farzin B, Gevry G, Raymond J. Surgical or Endovascular Management of Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Randomized Comparison. *World Neurosurg*. 2021;149: e521–e534. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.01.142>
11. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809–817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
12. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*. 2015;385(9969):691–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60975-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60975-2)
13. Mascitelli JR, Cole T, Yoon S, Nakaji P, Albuquerque FC, McDougall CG, et al. External validation of the Subarachnoid Hemorrhage International Trialists (SAHIT) predictive model using the Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) cohort. *Neurosurgery*. 2020;86(1):101–106. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy600>
14. Spetzler, Robert & McDougall, Cameron & Albuquerque, Felipe & Zabramski, Joseph & Hills, Nancy & Partovi, Shahram & Nakaji, Peter & Wallace, Robert. (2013). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *Journal of neurosurgery*. 119. <https://doi.org/10.3171/2013.3>
15. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg*. 2015;123(3):609–617. <https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS141749>
16. Shetova IM, Shtadler VD, Aronov MS, Piradov MA, Krylov VV. Long-term results of surgical treatment of patients with cerebral arterial aneurysms. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2023;123(3):41–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312303241>
17. Вязгина Е.М., Иванова Н.Е., Иванов А.Ю., Петров А.Е., Рожченко Л.В., Благоразумова Г.П., Горощенко С.А., Бобинов В.В., Иванов А.А., Синицын П.С. Двойная антиагрегантная терапия после установки интракраниальных стентов при аневризмах сосудов головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2019;11(1):8–14. [Dual antiplatelet therapy after intracranial stents implantation for cerebral aneurysms. Vyazgina E.M., Ivanova N.E., Ivanov A. Yu., Petrov A.E., Rozhchenko L.V., Blagorazumova G.P., Goroshchenko S.A., Bobinov V.V., Ivanov A.A., Sinitsyn P.S. (in Russ.).]
18. Grasso G., Perra G. Surgical management of ruptured small cerebral aneurysm: outcome and surgical notes. *Surg Neurol Int* 2015;6:185. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.171257>
19. Kumar G, Dumitrascu OM, Chiang CC, O’Carroll CB, Alexandrov AV. Prediction of delayed cerebral ischemia with cerebral angiography: a meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2018;30:62–71. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0572-2>
20. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(4):919–923. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597005>
21. Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, Mocco J, Macdonald RL. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):428–446. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00867-0> Epub 2020 Oct 19.
22. Шетова И.М., Штадлер В.Д., Матвеев П.Д. Отдаленные результаты хирургического лечения церебральных аневризм в остром периоде кровоизлияния. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021;10(2):328–336. [Shetova I.M., Shtadler V.D., Matveev P.D. Surgical treatment of cerebral aneurysms in the acute period of subarachnoid hemorrhage: long-term result. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch’. Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo. 2021;10(2):328–336. (In Russ.).] <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-328-336>
23. Бобинов В.В., Рожченко Л.В., Петров А.Е., Горощенко С.А., Коломин Е.Г., Самочерных Н.К., Туканов Н.Ю., Самочерных К.А. Ближайшие и отдаленные результаты эндоваскулярного лечения церебральных аневризм. *Нейрохирургия*. 2023;25(2):10–19. [Bobinov V.V., Rozhchenko L.V., Petrov A.E., Goroshchenko S.A., Kolomin E. G., Samochernikh N. K., Tukanov N. Yu., Samochernikh K.A. Early and long-term results of endovascular treatment of cerebral aneurysms. Russian journal of neurosurgery. 2023;25(2):10–19. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2023-25-2-10-19> EDN JTKNWY.



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ МЕТОДОМ “СВОБОДНОЙ РУКИ” И С ПОМОЩЬЮ ОРИГИНАЛЬНОГО НАВИГАЦИОННОГО УСТРОЙСТВА

А. В. Иваненко¹, В. Д. Усиков², В. С. Куфтов³, Д. Н. Монашенко⁴, А. Ю. Улитин¹

¹РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова,
Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12, 191014

²МТФ “Синтез”, Россия, г. Пенза, ул. Центральная 1В, 440004

³ГАУЗ Городская больница № 1, Россия, Брянск, ул. Камозина, 11, 241035

⁴ГБУЗ Городская больница № 26, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2, 196066

РЕЗЮМЕ. Представлен ретроспективный анализ введения транспедикулярных винтов у 93 больных с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) на грудном и поясничном отделах. По технике установки винтов сформированы 2 группы: пациентам первой группы (50 человек) — установка транспедикулярных винтов проводилась методом “свободной руки” (free-hand), пациентам второй группы (43 человека) винты устанавливались с помощью разработанного нами оригинального навигационного устройства. Использование предлагаемого навигационного устройства позволило не только снизить лучевую нагрузку и время операции, но и повысить точность установки винтов до 94,2 % с минимальным отклонением от планируемых траекторий по отношению к методу “свободной руки” — 83,5 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: транспедикулярная фиксация, точность установки винтов, ошибки и осложнения.

Для цитирования: Иваненко А. В., Усиков В. Д., Куфтов В. С., Монашенко Д. Н., Улитин А. Ю. Сравнительный анализ выполнения транспедикулярной фиксации у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой методом “свободной руки” и с помощью оригинального навигационного устройства. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):40–45. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_40

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PERFORMANCE OF TRANSPEDICULAR FIXATION IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY BY THE “FREE HAND” METHOD AND WITH THE HELP OF THE ORIGINAL NAVIGATION DEVICE

A. V. Ivanenko¹, V. D. Usykov², V. S. Kuftov³, D. N. Monashenko⁴, A. Yu. Ulitin¹

¹Russian Scientific Research Institute for Neurosurgery prof. A. L. Polenov branch Federal State Budgetary Institution
«V.A. Almazov National Medical Research Center», Saint Petersburg, Mayakovskogo str. 12, 191014

²MTF “Sintez”, Russia, Penza, Tsentralnaya str. 1B, 440004

³Bryansk City Hospital No. 1, 11 Kamozina str., Bryansk, 241035

⁴City Hospital No. 26, St. Petersburg, Kosciusko str., 2, 196066

ABSTRACT. A retrospective analysis of the introduction of transpedicular screws in 93 patients with spinal cord injury (PSMT) in the thoracic and lumbar regions is presented. According to the screw installation technique, 2 groups were formed: for patients of the first group (50 people), the installation of transpedicular screws was carried out by the “free-hand” method, for patients of the second group (43 people), the screws were installed using an original navigation device developed by us. The use of the proposed navigation device allowed not only to reduce the radiation load and the operation time, but also to increase the accuracy of the screws to 94.2 % with a minimum deviation from the planned trajectories in relation to the “free hand” method — 83.5 %.

KEY WORDS: transpedicular fixation, screw installation accuracy, errors and complications.

For citation: Ivanenko A. V., Usykov V. D., Kuftov V. S., Monashenko D. N., Ulitin A. Yu. Comparative analysis of the performance of transpedicular fixation in patients with spinal cord injury by the “free hand” method and using an original navigation device. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):40–45. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_40

Введение.

Внутренняя фиксация, разработанная Рой-Камилом в 70-х гг. прошлого века заложила основополагающий этап в формировании одного из современных направлений транспедикулярной фиксации (ТПФ), в основе которой лежит проведение винтов через корни дуг позвонков [1]. Постепенно ТПФ легла в основу лечения нестабильных переломов позвоночника в грудном и поясничном отделах, как в нашей стране, так и за рубежом. Превосходство этой системы фиксации с точки зрения биомеханических свойств и создания благоприятных условий для сращения позвонка и возможности проведения ранней реабилитации неоднократно отмечалось авторами [2, 3]. В настоящее время — это золотой стандарт внутренней фиксации позвоночника, однако, несмотря на простоту методики, такие осложнения, как мальпозиции винтов отмечаются с довольно высокой частотой (1,7–20 %) и составляют одну из основных проблем ТПФ [4]. Неправильная установка педикулярного винта приводит к таким осложнениям, как разрыв твердой мозговой оболочки, повреждение нервов и сосудов [5]. Более того, неправильное положение винта может привести к потере фиксации, а также к нестабильности позвоночника [6].

Усовершенствование транспедикулярных конструкций и технологий их установки за счет лучшего понимания биомеханических характеристик привело к снижению частоты осложнений [7]. Хотя технические сложности могут оставаться и при тщательном предоперационном планировании, а применяемые для установки винтов навигационные шаблоны требуют определенных технических и временных ресурсов [8, 9]. Роботизированные навигационные системы значительно повышают точность введения винтов и снижают лучевую нагрузку, но они дороги в обслуживании и требуют большего времени и сил на установку по сравнению с традиционными методами [10].

Существует множество исследований, в которых сообщается о степени точного проведения педикулярных винтов [11, 12], но научных работ, изучающих и анализирующих их некорректное проведение, довольно мало.

Целью исследования является ретроспективный анализ сравнения точности установки винтов у больных с ПСМТ на грудном и поясничном отделах методом “свободной руки” и с помощью разработанного навигационного устройства.

Материал и методы.

Материалом для исследования послужил ретроспективный анализ лечения 93 пациентов (58 мужчин и 35 женщин) с осложненными переломами грудного и поясничного отделов позвоночника. Средний возраст больных $31,1 \pm 6,5$ лет. Все повреждения носили нестабильный характер. Для изучения характера повреждений позвоночника и спинного

мозга проводилось комплексное обследование всех пострадавших с выполнением СКТ до и после операции. У всех пациентов для фиксации применялся транспедикулярный остеосинтез. По технике установки винтов пациенты разделены на 2 группы: 50 пациентам (первая группа) — установка транспедикулярных винтов проводилась методом “свободной руки” с использованием обычных анатомических ориентиров; 43 пациентам (вторая группа) винты устанавливались с помощью оригинального навигационного устройства (патент РФ на изобретение № 211140). Группы сопоставимы по полу, возрасту, морфологическому повреждению, локализации и неврологическому статусу. По классификации AOSpine повреждения распределились следующим образом: в первой группе с типом A3 — 5 пациентов, A4 — 34, B2 — 4, C — 7; во второй группе с типом повреждения A3 — 3, A4 — 30, B2 — 3, C — 7 пациентов. Повреждения в грудном отделе были у 11 пациентов в первой и у 10 — во второй группе. Оценка неврологического статуса при поступлении и в динамике оценивалась по шкале ASIA.

Точность установки винтов оценивалась на послеоперационной компьютерной томограмме, согласно классификации Герцбейна–Роббинса [13]: степень установки A — идеальная интрапедикулярная локализация без нарушения кортикального слоя ножки; степень B — выход винта из ножки < 2 мм; степень C — выход винта из ножки < 4 мм; степень D — выход винта за кортикальный слой < 6 мм; и степень E — винт не проходит через ножку либо нарушают кортикальный слой более 6 мм в любом направлении. Если анатомические размеры корней дуг были меньше диаметра винтов при сохранении целостности внутреннего кортикального слоя корней дуг, то проведение винта относили к степени A. Статистическую обработку результатов выполняли при помощи статистического пакета программы SPSS Statistic ver. 23.

Результаты.

Оперативные вмешательства выполнялись в максимально короткие сроки от момента травмы с одновременным решением нейрохирургической и ортопедической задач. Для устранения деформации позвоночника использовали репозиционную транспедикулярную систему с установкой одного или двух винтов в тело поврежденного позвонка. В первой группе пациентам установлено 278 винтов: у 25 больных — 5 винтовая конструкция, у 23 — 6 винтовая, по 1 пациенту с 7 и 8 винтовой конструкцией. Во второй группе установлено 242 винта: 5-и винтовая конструкция — у 13; 6-винтовая — у 28; 7-винтовая — у 2 пациентов. По данным СКТ в двух группах после мультипланарной реконструкции проводилось планирование оперативного вмешательства, заключающееся в планировании траектории введения и размеров винтов для каждого уровня (рисунки 1).

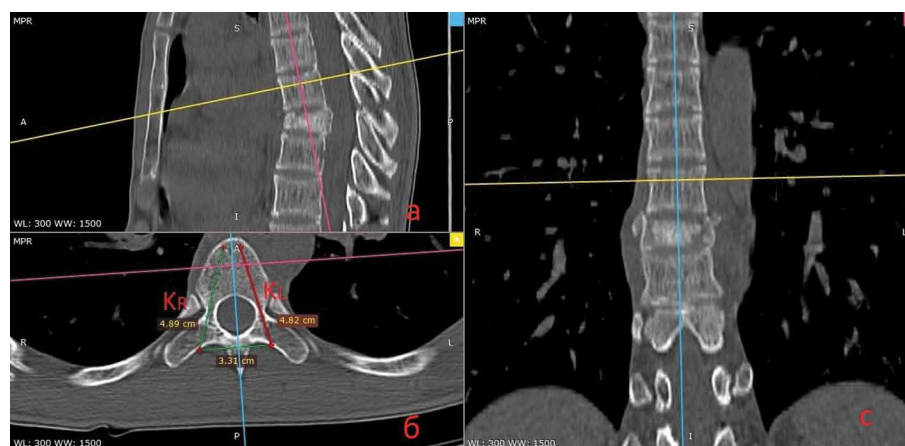


Рисунок 1. Планирование введения транспедикулярных винтов после мультипланарной реконструкции в сагиттальной а), аксиальной б) и фронтальной проекциях. Траектория введения и длина винтов: справа — расстояние KR, слева — KL.
Figure 1. Planning the introduction of transpedicular screws after multiplanar reconstruction in sagittal a), axial b) and frontal c) projections. The trajectory of the introduction and the length of the screws: on the right—the distance KR, on the left — KL.

Во второй группе для использования навигационного устройства создавали карту-разметку для каждого винта. Планирование угла введения транспедикулярных винтов в аксиальной проекции заключалось в проведении линии через центр позвонка и линий по траекториям введения винтов (рисунок 2). От линии, проходящей через точки введения винтов на расстоянии 7 и 12 см измерялись расстояния от средней линии до траектории введения справа (CR, DR) и слева (CL, DL). Это расстояния от основания до поперечных планок навигационного устройства.

В сагиттальной проекции планирование угла введения винтов заключалось в измерении расстояния E (рисунок 3).

Проводилась линия перпендикулярная дужкам соседних позвонков и линия — траектория введения винтов. На расстоянии 12 см от позвоночника между проведенными линиями измерялось расстояние E.

Данные параметры переносились на навигационное устройство для каждого уровня, что позволяло устанавливать траектории введения винтов в сагиттальной и аксиальной проекциях и одновременно проводить винты с двух сторон (рисунок 4).

Для устойчивости устройство прижимается к позвоночнику и фиксируется стержнями к основанию остистых отростков. При сохранении навигационных траекторий продолжается формирование каналов для винтов с ориентацией на длину каналов по расстояниям KR и KL. Затем в устройство вставляются винты на центральных штангах необходимой длины (с учетом расстояний KR и KL) и вкручиваются в подготовленные каналы. Тем самым навигационное устройство обеспечивает правильность и безопасность введения винтов за счет того, что их траекторию можно точно выставить в аксиальной проекции по расстояниям CR, CL, DR, DL; в сагиттальной проекции по расстоянию E.

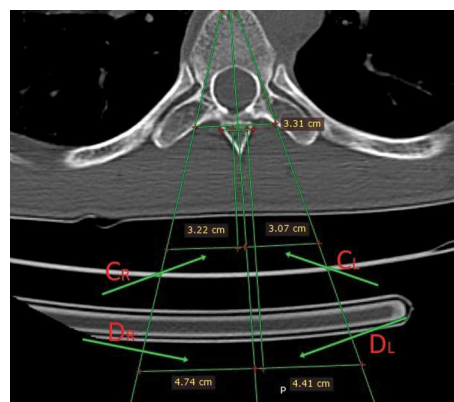


Рисунок 2. Планирование угла введения транспедикулярных винтов в аксиальной проекции с измерениями расстояний CR, CL, DR, DL для воспроизведения их на навигационном устройстве.

Figure 2. Planning the angle of insertion of transpedicular screws in an axial projection with distance measurements CR, CL, DR, DL to reproduce them on a navigation device.

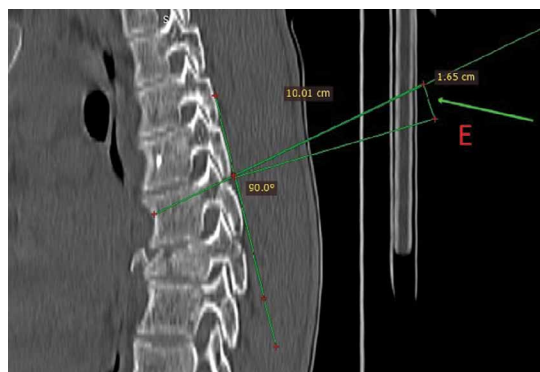


Рисунок 3. Планирование угла введения транспедикулярных винтов в сагиттальной проекции с измерением расстояния E для воспроизведения его на навигационном устройстве.

Figure 3. Planning the angle of insertion of transpedicular screws in the sagittal projection with measuring the distance E to reproduce it on the navigation device.

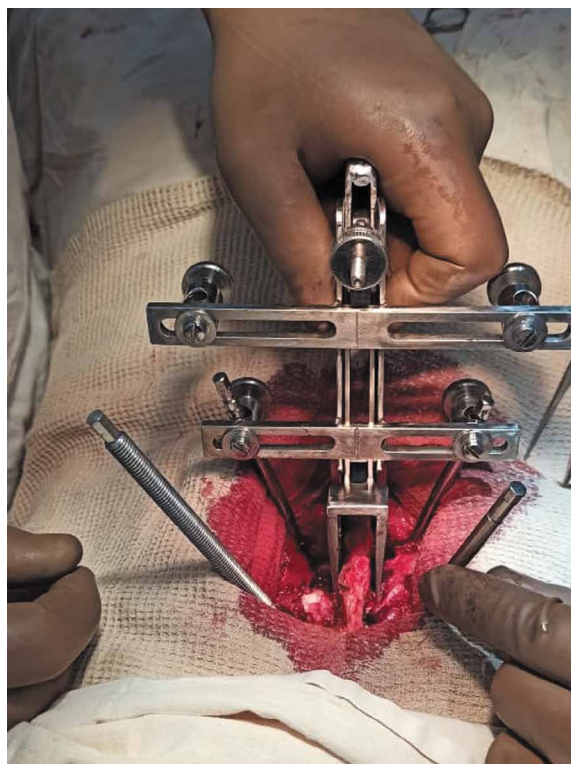


Рисунок 4. Использование навигационного устройства для введения транспедикулярных винтов.

Figure 4. The use of a navigation device for the introduction of transpedicular screws.

При использовании данного навигационного устройства уменьшается лучевая нагрузка на пациента за счет уменьшения количества снимков (не более 8 на установку 6 винтов с учетом окончательного рентгенконтроля), а кроме этого, сокращается время операции и время работы С-дуги за счет того, что проводится одновременно разметка и проведение винтов с двух сторон.

В первой группе установка винтов, согласно классификации Герцбейна–Роббинса, были следующие: класс А — 86; В — 46; С — 33; D — 10; E — 1. Во второй группе: класс А — 96; В — 132; С — 14; D — 0; E — 0 (табл. 1).

Таблица 1. Оценка положения винтов по классификации Герцбейна–Роббинса.

Table 1. Evaluation of the position of the screws according to the classification Herzbein-Robbins.

	A	B	C	D	E
I группа	86	146	33	10	3
II группа	96	132	14	0	0
p-значения	0,23	0,38	0,09	<0,01	<0,01

Статистически значимых различий результатов в группах с установкой винтов классов А, В, и С при 95 % доверительном интервале не получено ($t=1,72$; $p=0,23$), но во второй группе траектория проведения винта не отклонялась до классов D

и E. В первой группе отличная и хорошая установка винтов (класс А и В) составила 83,5 %, во второй группе — 94,2 %.

Проведение винтов мимо анатомических ориентиров отмечено в 3 случаях на средне-грудном отделе позвоночника у пациентов с неврологическим статусом типов А и В. Мы связали эти осложнения с первоначальной грубой деформацией позвоночника. Винты в одном случае прошли над корнем дуги и в двух случаях латерально, что привело к нарушению стабильности фиксации. Данное расположение винтов было выявлено при проведении послеоперационного СКТ-исследования, и в ближайшие дни пациенты были реоперированы.

Обсуждение.

При транспедикулярной фиксации с использованием техники “свободной руки” в сочетании с интраоперационной рентгеноскопией частота некорректно установленных винтов варьирует от 10,5 % до 21 % [14]. Технические сложности проведения винтов могут оставаться и при тщательном предоперационном планировании, которые связаны с размерами корней дуг, траекториями введения винтов в сагиттальной и аксиальной плоскостях [15]. Так, при диаметре корня дуги 5 мм, частота отклонения винта от ножки составляет 33 %, а при диаметре 5–7 мм частота отклонений приближается к 11 % [16]. Многочисленные морфометрические исследования ножек позвонков показали, что существуют значительные различия в их размерах между различными этническими группами, расами, полами, возрастами и изучаемыми областями позвоночника [17]. Это создает значительные трудности и приводит к увеличению частоты неправильной установки винтов. Так, A. Gonzalvo et al. обнаружили, что частота смещения винта составляет 33 % при диаметре ножки менее 5 мм и 11 % — при диаметре ножки 5–7 мм [18]. Планирование траектории введения транспедикулярных винтов должно проводиться с использованием предоперационных КТ-изображений, а при установке винтов необходимо придерживаться анатомических ориентиров [19]. При компьютерном анализе безопасности использования трех точек введения педикулярного винта в поясничном отделе в серии наблюдений китайских исследователей было выявлено, что метод Roy-Camille наиболее безопасен при применении в LI и LII позвонках и опасен в LIII — LV; метод Magerl может безопасно использоваться в LIII — LV позвонках, а метод Du обеспечивает более безопасную точку введения винтов в LI — LIV позвонки [20]. При достаточном опыте, точность установки винтов методом “свободной руки” в пределах безопасных зон достигает 91,4 % [21].

Даже при тщательном предоперационном планировании с проведением спондилометрии сложность оперативного вмешательства не уменьшается, так как в ходе операции возникают трудности с определением точки введения, а в момент пенетрации шилом дуги позвонка трудно соблюсти рассчитанный угол

проведения винтов. Использование для профилактики ятрогенной перфорации ножки позвонка электронного измерителя электропроводности или применение электромиографии не вполне эффективно [22].

Неправильно установленные винты могут привести к повреждению нервных корешков или сосудов, и, как следствие, к ревизионным вмешательствам в 2,8–6,6 % случаев [23]. В своем исследовании T. Laine et al. сообщили, что ни один винт не вызывал неврологических проблем при медиальном смещении от ножки меньше 4,0 мм [24]. Смещение винта более 6 мм медиально создает высокий риск повреждения нервного корешка [25]. Осложнения, связанные с применением транспедикулярной фиксации чаще обусловлены характером повреждения и анатомией позвоночника, а также опытом хирурга. Исследования показали, что стажерам в хирургии позвоночника требуется установить от 80 до 300 винтов для достижения адекватного уровня мастерства [26].

Профилактика данных осложнений, по мнению авторов, заключается в интраоперационном использовании трехмерных навигационных систем, которые обеспечивают высокую точность позиционирования педикулярных винтов [27, 28]. Метаанализ 130 исследований с введением 37337 педикулярных винтов продемонстрировал точность установки 95,2 % с навигационными системами и 90,3 % без навигации [29]. Точность установки педикулярных винтов составляет 28–85 % при использовании обычной 2D рентгеноскопии, 88–96 % при применении КТ-навигационной системы и 93–99 % при использовании навигационной системы Q-arm [30].

Результаты нашей работы показывают, что в среднем 83,5 % педикулярных винтов, установленных методом “свободной руки”, находятся в пределах безопасной зоны, по сравнению со средним показателем 94,2 % при использовании разработанного нами навигационного устройства. Исследование имело несколько ограничений: 1) это был ретроспективный анализ с участием относительно небольшого числа

пациентов, у которых к тому же не приводятся размеры корней дуг и уровни их установки; 2) не анализировалась экономическая эффективность использования предложенного устройства. Эти моменты следует рассмотреть в будущих исследованиях.

Заключение: таким образом, использование для установки транспедикулярных винтов при позвоночно-спинномозговой травме на грудном и поясничном отделах предлагаемого навигационного устройства позволило не только снизить лучевую нагрузку и время операции, но и повысить точность проведения винтов до 94,2 % с минимальным отклонением от планируемых траекторий по отношению к методу “свободной руки” — 83,5 %.

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

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

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

ORCID авторов / ORCID of authors

Усиков Владимир Дмитриевич / Usikov Vladimir Dmitrievich
<https://orcid.org/0000-0001-7350-6772>

Куфтов Владимир Сергеевич / Kuflov Vladimir Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-0548-8944>

Монашенко Дмитрий Николаевич / Monashenko Dmitry Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-8571-1447>

Иваненко Андрей Валентинович / Ivanenko Andrey Valentinovich
<https://orcid.org/0000-0002-9712-4661>

Улитин Алексей Юрьевич / Ulitin Alexey Yurievich
<https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>

Литература

- Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. Clin Orthop Relat Res. 1986 Feb;(203):7–17. PMID: 3955999.
- Усиков В. Д. Руководство по транспедикулярному остеосинтезу позвоночника: Часть I. Повреждения позвоночника и спинного мозга. — СПб.: Гиппократ, 2006. — 176 с [Usikov V. D. Rukovodstvo po transpedikulyarnomu osteosintezu pozvonochnika: Chast' I. Povrezhdeniya pozvonochnika i spinnoho mozga. — Spb.: Gippokrat, 2006. (In Russ.).]
- Макаревич С. В. Исторические аспекты транспедикулярной фиксации позвоночника: обзор литературы. Хирургия позвоночника. 2018;15(4):95–106. <https://doi.org/10.14531/2018.4.95-106> [Makarevich S. V. Historical aspects of transpedicular fixation of the spine: literature review. Khirurgiya pozvonochnika. 2018;15(4):95–106. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14531/2018.4.95-106>
- Афаунов А. А., Кузьменко А. В. Транспедикулярная фиксация при повреждениях грудного и поясничного отделов позвоночника, сопровождающихся травматическим стенозом позвоночного канала. Хирургия позвоночника. 2011;(4):008–017. <https://doi.org/10.14531/ss2011.4.8-17> [Afaunov A. A., Kuzmenko A. V. Transpedicular fixation for thoracic and lumbar spine injury with posttraumatic spinal stenosis. Khirurgiya pozvonochnika. 2011;(4):008–017. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14531/ss2011.4.8-17>
- Hicks JM, Singla A, Shen FH, Arlet V. Complications of pedicle screw fixation in scoliosis surgery: a systematic review. Spine (Phila Pa 1976). 2010 May 15;35(11): E465–70. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d1021a
- Huang W, Luo T. Efficacy analysis of pedicle screw internal fixation of fractured vertebrae in the treatment of thoracolumbar fractures. Exp Ther Med. 2013 Mar;5(3):678–682. doi: 10.3892/etm.2013.914

7. Hussain I, Cosar M, Kirnaz S, Schmidt FA, Wipplinger C, Wong T, Härtl R. Evolving Navigation, Robotics, and Augmented Reality in Minimally Invasive Spine Surgery. *Global Spine J.* 2020 Apr;10(2 Suppl):22S-33S. doi: 10.1177/2192568220907896
8. Косулин А. В., Елякин Д. В., Корниевский Л. А., Булатова И. А., Мушкин А. Ю. Избирательное применение навигационных шаблонов при идиопатическом сколиозе: технические и хронометрические особенности. *Хирургия позвоночника.* 2022;19(3):6-13 <https://doi.org/10.14531/ss2022.3.6-13> [Kosulin A. V., Elyakin D. V., Kornievskii L. A., Bulatova I. A., Mushkin A. Yu. Selective application of navigation templates in idiopathic scoliosis: technical and chronometric features. *Khirurgiya pozvonochnika.* 2022;19(3):6-13. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14531/ss2022.3.6-13>
9. Коваленко Р. А., Пташников Д. А., Черebilло В. Ю., Кашин В. А. Сравнительный анализ результатов имплантации транспедикулярных винтов в грудном отделе позвоночника с использованием индивидуальных навигационных матриц и методики free hand. *Травматология и ортопедия России.* 2020;26(3):49-60. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-3-49-60> [Kovalenko R. A., Ptashnikov D. A., Cherebillo V. Yu., Kashin V. A. Comparison of the Accuracy and Safety of Pedicle Screw Placement in Thoracic Spine Between 3D Printed Navigation Templates and Free Hand Technique. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2020;26(3):49-60. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-3-49-60>
10. Vaccaro AR, Harris JA, Hussain MM, Wadhwa R, Chang VW, Schroerlucke SR, Samora WP, Passias PG, Patel RD, Panchal RR, D'Agostino S, Whitney NL, Crawford NR, Bucklen BS. Assessment of Surgical Procedural Time, Pedicle Screw Accuracy, and Clinician Radiation Exposure of a Novel Robotic Navigation System Compared With Conventional Open and Percutaneous Freehand Techniques: A Cadaveric Investigation. *Global Spine J.* 2020 Oct;10(7):814-825. doi: 10.1177/2192568219879083
11. Tinelli M, Töpfer F, Kreinest M, Matschke S, Grütznier PA, Suda AJ. Minimally invasive reduction and percutaneous posterior fixation of one-level traumatic thoraco-lumbar and lumbar spine fractures. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018 Dec;28(8):1581-1587. doi: 10.1007/s00590-018-2224-9
12. Heintel TM, Berglehner A, Meffert R. Accuracy of percutaneous pedicle screws for thoracic and lumbar spine fractures: a prospective trial. *Eur Spine J.* 2013 Mar;22(3):495-502. doi: 10.1007/s00586-012-2476-8
13. Gertzbein SD, Robbins SE. Accuracy of pedicular screw placement in vivo. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990 Jan;15(1):11-4. doi: 10.1097/00007632-199001000-00004
14. Hussain I, Cosar M, Kirnaz S, Schmidt FA, Wipplinger C, Wong T, Härtl R. Evolving Navigation, Robotics, and Augmented Reality in Minimally Invasive Spine Surgery. *Global Spine J.* 2020 Apr;10(2 Suppl):22S-33S. doi: 10.1177/2192568220907896
15. Gonzalvo A, Fitt G, Liew S, de la Harpe D, Vrodos N, McDonald M, Rogers MA, Wilde PH. Correlation between pedicle size and the rate of pedicle screw misplacement in the treatment of thoracic fractures: Can we predict how difficult the task will be? *Br J Neurosurg.* 2015;29(4):508-12. doi: 10.3109/02688697.2015.1019414
16. Mohanty SP, Pai Kanhangad M, Bhat SN, Chawla S. Morphometry of the lower thoracic and lumbar pedicles and its relevance in pedicle fixation. *Musculoskelet Surg.* 2018 Dec;102(3):299-305. doi: 10.1007/s12306-018-0534-z
17. Gonzalvo A, Fitt G, Liew S, de la Harpe D, Vrodos N, McDonald M, Rogers MA, Wilde PH. Correlation between pedicle size and the rate of pedicle screw misplacement in the treatment of thoracic fractures: Can we predict how difficult the task will be? *Br J Neurosurg.* 2015;29(4):508-12. doi: 10.3109/02688697.2015.1019414
18. Daemi N, Ahmadian A, Mirbagheri A, Ahmadian A.H., Saberi H., Amidi F, et al. (2015) Planning Screw Insertion Trajectory in Lumbar Spinal Fusion Using Pre-Operative CT Images. *Proceedings of the 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Milan*, 25-29 August 2015, 3639-3642. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319181>
19. Hailong Y, Wei L, Zhensheng M, Hongxun S. Computer analysis of the safety of using three different pedicular screw insertion points in the lumbar spine in the Chinese population. *Eur Spine J.* 2007 May;16(5):619-23. doi: 10.1007/s00586-006-0243-4
20. Aoude AA, Fortin M, Figueiredo R, Jarzem P, Ouellet J, Weber MH. Methods to determine pedicle screw placement accuracy in spine surgery: a systematic review. *Eur Spine J.* 2015 May;24(5):990-1004. doi: 10.1007/s00586-015-3853-x
21. Ravindra VM, Kalra RR, Dailey AT. Electromyography stimulation compared with intraoperative O-arm imaging for evaluating pedicle screw breaches in lumbar spine surgery: a prospective analysis of 1006 screws in 164 patients // *Spine J.* 2019 Feb;19(2):206-211. doi: 10.1016/j.spinee.2018.06.353
22. Schizas C, Michel J, Kosmopoulos V, Theumann N. Computer tomography assessment of pedicle screw insertion in percutaneous posterior transpedicular stabilization. *Eur Spine J.* 2007 May;16(5):613-7. doi: 10.1007/s00586-006-0221-x
23. Laine T, Mäkitalo K, Schlenszka D, Tallroth K, Poussa M, Alho A. Accuracy of pedicle screw insertion: a prospective CT study in 30 low back patients. *Eur Spine J.* 1997;6(6):402-5. doi: 10.1007/BF01834068
24. Castro WH, Halm H, Jerosch J, Malms J, Steinbeck J, Blasius S. Accuracy of pedicle screw placement in lumbar vertebrae. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996 Jun 1;21(11):1320-4. doi: 10.1097/00007632-199606010-00008
25. Gonzalvo A, Fitt G, Liew S, de la Harpe D, Turner P, Ton L, Rogers MA, Wilde PH. The learning curve of pedicle screw placement: how many screws are enough? *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Oct 1;34(21): E761-5. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b2f928
26. Li J, Zhang H, Li Q, Yu S, Chen W, Wan S, Chen D, Liu R, Ding F. Treating Lumbar Fracture Using the Mixed Reality Technique. *Biomed Res Int.* 2021 Mar 29;2021:6620746. doi: 10.1155/2021/6620746
27. Richter PH, Gebhard F. Einsatz von Navigation in der Traumatologie an der Wirbelsäule [Application of navigation in the fractured spine]. *Oper Orthop Traumatol.* 2022 Nov 28. German. doi: 10.1007/s00064-022-00790-7
28. Kosmopoulos V., Schizas C. Pedicle screw placement accuracy: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007 Feb 1;32(3): E111-20. doi: 10.1097/01.brs.0000254048.79024.8b
29. Shin MH, Hur JW, Ryu KS, Park CK. Prospective Comparison Study Between the Fluoroscopy-guided and Navigation Coupled With O-arm-guided Pedicle Screw Placement in the Thoracic and Lumbosacral Spines. *J Spinal Disord Tech.* 2015 Jul;28(6): E347-51. doi: 10.1097/BSD.0b013e31829047a7



ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛИСОМНОГРАФИИ С УРОВНЕМ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА И ДАННЫМИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

А. О. Иванова¹, Е. А. Кондратьева^{2,4}, Л. С. Коростовцева³, Н. В. Дрягина⁴,
М. Ю. Фролова⁵, Е. Г. Потемкина⁴, Ю. В. Свиричев³, Н. Е. Иванова⁴,
М. И. Ярмолинская¹, А. Н. Кондратьев⁴

¹ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»,
Менделеевская линия 3, Санкт-Петербург, 199034

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны РФ, Академика Лебедева ул., 6, Санкт-Петербург, 194044

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»,
Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341

⁴ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова» —
филиал ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

⁵ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова»
МЧС России, Оптиков ул., 54, Санкт-Петербург, 197345

РЕЗЮМЕ. Хронические нарушения сознания характеризуются полным или частичным отсутствием признаков осознания себя и окружающего мира на фоне сохранного бодрствования. В последние десятилетия получены интересные данные о взаимосвязи структурных и функциональных нарушений у пациентов с ХНС. Особое внимание уделяют изучению циркадианных ритмов, так как было установлено, что сохранность циклов сна, регистрируемых при полисомнографии, является прогностически значимой для пациентов с ХНС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: выявить взаимосвязь между изменениями полисомнограмм и ритмом секреции мелатонина, а также структурными изменениями мозга, выявленными на МРТ головного мозга у пациентов с различными формами нарушения сознания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: включены 49 человек, всем пациентам проведена пятикратная оценка по шкале Coma Recovery Scale – Revised (шкала CRS-R). Пациенты в вегетативном состоянии/синдроме ареактивного бодрствования (ВС/КАБ) отнесены в 1 группу — 19 пациентов (70 % мужчин, 30 % женщин), во 2 группу — в состоянии минимального сознания «минус» (СМС «минус») — 17 пациентов (59 % мужчин, 41 % женщин), в 3 — в СМС «плюс» — 13 пациентов (46 % мужчин, 54 % женщин). Проводили регистрацию ПСГ не менее 24ч, определение уровня мелатонина в крови 6 раз в сутки и 6-сульфатоксимелатонина в дневной и ночной моче. Также выполнена МРТ головного мозга (1,5 Т) с оценкой структурных изменений таламусов, гипоталамусов и стволовых структур.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов без структурных изменений гипоталамуса на МРТ обнаружены отчетливые повышения значений отношения суммарной длительности эпизодов стадий сна (REM, N1, N2, N3) к общему времени сна. Сохранность структур гипоталамуса обуславливала наличие NREM/REM у пациентов в ВС/КАБ и СМС «минус» и более близкий к физиологическому сон у пациентов в СМС «плюс». Выявлена дезинтеграция у пациентов в ВС/КАБ — при избыточном синтезе мелатонина отсутствовало формирование физиологических циклов сна по данным ПСГ, что могло свидетельствовать о разобщении функционирования регуляторных систем организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с более высоким уровнем сознания (СМС «плюс») секреция мелатонина поддерживалась в диапазоне, близком к норме, вне зависимости от этиологии поражения мозга. Обнаружены корреляции между степенью тяжести травмы головного мозга и уровнем мелатонина. Изучение функциональных взаимосвязей структур, регулирующих формирование цикла сон-бодрствование, внесет ясность в понимание механизмов, лежащих в основе нарушений сна у пациентов с ХНС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические нарушения сознания, полисомнография, мелатонин, циркадианные ритмы, вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания.

Для цитирования: Иванова А. О., Кондратьева Е. А., Коростовцева Л. С., Дрягина Н. В., Фролова М. Ю., Потемкина Е. Г., Свиричев Ю. В., Иванова Н. Е., Ярмолинская М. И., Кондратьев А. Н. Взаимосвязь результатов полисомнографии с уровнем секреции мелатонина и данными нейровизуализации у пациентов с хроническим нарушением сознания. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):46–54. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_46

THE ASSOCIATION BETWEEN THE POLYSOMNOGRAPHY DATA, MELATONIN SECRETION AND NEUROIMAGING DATA IN CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS

A. O. Ivanova¹, E. A. Kondratyeva^{2,4}, L. S. Korostovtseva³, N. V. Dryagina⁴, M. Yu. Frolova⁵, E. G. Potyomkina⁴, Y. V. Sviryaev³, N. E. Ivanova⁴, M. I. Yarmolinskaya¹, A. N. Kondratyev⁴¹ Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D. O. Ott, 3, Mendelevskaya liniya, Saint Petersburg, 199034, Russia;² Federal state budgetary military educational institution of higher education "Military Medical Academy named after S. M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 6, Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia;³ Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova st., Saint Petersburg, 197341, Russia;⁴ "Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre", 12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia⁵ The Federal State Public Enterprise Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia (the Nikiforov's NRCERM), 54, Optikov st., Saint Petersburg, 197345, Russia.

SUMMARY. Chronic disturbances of consciousness (DoC) are characterized by a complete or partial absence of signs of awareness of oneself and the world around against the background of intact wakefulness. Recent data confirms the relationship of structural and functional characteristics in patients with Do C. Circadian rhythms are of particular interest, since the preserved sleep cycles are associated with prognosis in patients with Do C.

PURPOSE OF THE STUDY: to identify the relationship between changes in PSG and the rhythm of melatonin secretion, as well as structural changes in the brain, showed by MRI of the brain in patients with various forms of consciousness disorders.

MATERIALS AND METHODS. The study included 49 patients; all patients underwent a five-fold assessment on the Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R scale). Patients in the vegetative state/areactive wakefulness syndrome (VS/AWS) were assigned to group 1 (19 patients, 70 % men), group 2 included patients in the "minus" state of consciousness (MCS "minus") (17 patients, 59 % men), and group 3 was composed of patients in the MCS "plus" (13 patients, 46 % men). PSG was recorded for at least 24 hours, the level of melatonin in the blood was determined 6 times a day and 6-sulfatoxymelatonin in daytime and nighttime urine. An MRI of the brain (1.5 T) was performed with the assessment of structural changes in the thalamus, hypothalamus and stem structures.

RESULTS. In patients without structural changes in the hypothalamus, MRI showed distinct increases in the ratio of the total duration of the episodes of the sleep stage (REM, N1, N2, N3) to the total sleep time. Preservation of the hypothalamic structures determined the presence of NREM/REM in patients in VS/AWS and MCS "minus" and closer to physiological sleep in patients in MCS "plus". Disintegration was found in patients in VS/AWS — with excessive synthesis of melatonin, there was no formation of physiological sleep cycles according to PSG, which could indicate a dissociation of the functioning of the regulatory systems of the body.

CONCLUSION. In patients with a higher level of consciousness (MCS "plus"), melatonin secretion was maintained in a range close to normal, regardless of the etiology of brain damage. Correlations have been found between the severity of brain injury and melatonin levels. The study of the functional relationship of the structures regulating sleep-wake cycle will clarify the mechanisms underlying sleep disorders in patients with Do C.

KEYWORDS: chronic disorders of consciousness, polysomnography, melatonin, circadian rhythms, vegetative state, areactive wakefulness syndrome, state of minimal consciousness.

For citation: Ivanova A. O., Kondratyeva E. A., Korostovtseva L. S., Dryagina N. V., Frolova M. Yu., Potyomkina E. G., Sviryaev Y. V., Ivanova N. E., Yarmolinskaya M. I., Kondratyev A. N. The association between the polysomnography data, melatonin secretion and neuroimaging data in chronic disorders of consciousness. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(3):46–54. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_46

Введение.

Хронические нарушения сознания (ХНС) характеризуются полным или частичным отсутствием признаков осознания себя и окружающего мира на фоне сохранного бодрствования [1]. К ХНС относят ВС/САБ и СМС. Следует отметить, что в зависимости от объема контакта выделяют две категории СМС: СМС «минус» — сохраняется только фиксация взора, без выполнения заданий и СМС «плюс» — пациент может выполнить простые инструкции, ответить на вопросы «да/нет» с помощью жестов или слов (независимо от правильности ответа), возможно наличие разборчивой вербализации. В последние десятилетия получены интересные данные о взаимосвязи

структурных и функциональных нарушений у пациентов с ХНС [2–5].

Особое внимание уделяют изучению циркадианных ритмов, так как было установлено, что сохранность циклов сна, регистрируемых при полисомнографии (ПСГ), является прогностически значимой для пациентов с ХНС [6]. У пациентов в ВС/САБ, как правило, описывают грубые нарушения структуры сна [7–8]. Isono M. et al. показали, что нарушение циклов сна у пациентов с ХНС обусловлено повреждением стволовых структур [9]. Cologan V. et al. высказано предположение, что структурные изменения стволовых структур вызывают нарушение REM-сна или фазы сна с быстрым движением глаз [10].

Цель. Выявить взаимосвязи между изменениями ПСГ у пациентов с различными формами нарушения сознания, оцениваемые по шкале CRS-R с данными МРТ головного мозга и ритмом секреции мелатонина. Была выдвинута гипотеза о том, что сохранность медленного сна (NREM-сна) и сонных веретен должна сочетаться с более высоким баллом по шкале CRS-R, большей анатомической и функциональной сохранностью структур ствола головного мозга — моста, структур среднего мозга, гипоталамуса и таламусов, сохранностью ритма секреции мелатонина.

Материалы и методы: в исследование включены 49 пациентов с ХНС, проходивших лечение в отделении анестезиологии и реанимации ФГБУ НМИЦ им. А.В. Алмазова в период 2019–2021 гг. Всем пациентам в течение первой недели госпитализации проведена пятикратная оценка по шкале CRS-R двумя неврологами, специализирующимися на работе с пациентами с ХНС. В результате пациенты в ВС/САБ отнесены в 1-ю группу — 19 пациентов (70 % мужчин, 30 % женщин), во 2-ю группу были отнесены пациенты в СМС «минус» — 17 пациентов (59 % мужчин, 41 % женщин), в 3-ю группу пациенты в СМС «плюс» — 13 пациентов (46 % мужчин, 54 % женщин). Средний возраст составил в 1-ой группе — 39 лет (17–57 лет), во 2-ой группе — 38 лет (18–71 год), в 3-ей группе — 36 лет (21–61 год). Средняя продолжительность нарушения сознания в каждой группе к моменту поступления: в 1-й группе — $18,65 \pm 15,49$ месяцев, во 2-й группе — $15,62 \pm 7,73$ месяца, в 3-й группе — $7,15 \pm 6,41$ месяцев.

Полисомнография

В течение второй недели госпитализации проводили регистрацию ПСГ от 24 до 48 ч, но не менее 24 ч каждому пациенту. Долгосрочное полисомнографическое исследование проводили с использованием аппарата Энцефалан-ЭЭГ Р-19/26 (Медиком МТД, Россия). Полисомнографическое исследование включало одномоментную запись следующих физиологических параметров: ЭЭГ (отведения F3, F4, C3, C4, O1, O2, M1, M2), а также дополнительных параметров — электроокулографии (ЭОГ), электромиографии, а также дополнительных параметров — регистрации подбородочной миограммы, кожно-гальванической реакции, ЭКГ, пульсоксиметрии, регистрации воздушного потока, дыхательных усилий. Электроды ЭЭГ накладывали по международной схеме «10–20». Для регистрации ЭОГ электроды накладывали у наружных углов глаз в проекции круговой мышцы глаза: с одной стороны выше горизонтального уровня, с другой — ниже. Наличие (да/нет) веретен сна и К-комплексов оценивалось визуальным методом по наличию на ЭЭГ характерных изменений: для веретен сна — всплеск активности с частотой 11–16 Гц длительностью $> 0,5$ сек, амплитудой менее 50 мВ (в центральных и лобных отведениях); для К-комплексов — высокоамплитудной негативной медленной волны, за которой следует меньшая позитивная медленная волна, с амплитудой более 100 мВ, длительностью более 0,5 сек.

Определение уровня мелатонина в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче

Забор крови на мелатонин проводили в день регистрации ПСГ 6 раз в сутки: 15 ч, 18 ч, 21 ч, 24 ч и 3 ч ночи и 8 утра. Для определения концентрации 6-сульфатоксимелатонина собирали суточную мочу с разделением порций на дневную (с 8 ч утра до 24 ч) и ночную (с 24 ч до 8 ч утра). Концентрацию 6-сульфатоксимелатонина в моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA производства фирмы Buhlmann Laboratories AG (Швейцария). Концентрацию мелатонина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Melatonin ELISA производства фирмы IBL INTERNATIONAL GMBH (Германия). Для экстракции использовали хроматографические колонки, поставляемые в составе набора (C18 RP 1 см³/100 мг). Иммуноферментный анализ проводили в микропланшетах согласно инструкции. Референсные значения для мелатонина в сыворотке: в 3 ч ночи 0,018–0,180 нг/мл, в 8 ч утра 0,004–0,080 нг/мл. Референсные значения для 6-сульфатоксимелатонина в моче: ночь — более 8 мкг, день — более 3 мкг, сутки — более 20 мкг, 6-сульфатоксимелатонин в ночной порции мочи должен быть в 2–3 раза выше, чем в дневной порции.

Нейровизуализация

МРТ головного мозга выполняли на сверхвысокопольном магнитно-резонансном томографе 3 T (Siemens). Использовали стандартный набор импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ, ИП-FLAIR), а также градиентного эхо (ИП-GRE или T2*), позволяющий выявить микрогеморрагии в белом веществе головного мозга с подробной оценкой структурных изменений в стволе головного мозга, гипоталамусах и таламусах по атласу структурных изменений гипоталамуса M. Baroncini [9]. Оценка структурных изменений производилась по шкале Baroncini M. et al., 2012, где 0 — сильное повреждение, морфология изменена и/или гиперинтенсивный сигнал от паренхимы; 1 — узнаваемая, но измененная морфология и/или значимое изменение МР-сигнала; 2 — умеренное анатомическое повреждение/изменение МР-сигнала; 3 — легкое анатомическое повреждение и/или изменение МР-сигнала; 4 — нормальная анатомия и МР-сигнал.

Результаты.

Запись ПСГ корректно выполнена у 46 (93,8 %) пациенток. Общее время сна было наибольшим в 3 группе (СМС «плюс») (таблица 1). Среднее значение отношения REM/OBC (общее время сна) сна у пациентов всех групп примерно одинаковое, однако, соотношение NREM/REM у пациентов 1-й группы (ВС/САБ) оказалось почти в два раза больше, чем у пациентов других групп ($25,7 \pm 17,2$ — 1 группа; $13,2 \pm 6,6$ — 2 группа; $14,8 \pm 6,5$ — 3 группа).

Таблица 1. Сравнение пациентов в группах с разным баллом CRS (median (min; max)). Table 1. Comparison of patients in groups with different CRS score (median (min; max)).

Параметры	I группа	II группа	III группа	p
Возраст, лет	45 (18; 63)	33 (18; 62)	32 (21; 61)	p=0,17
Пол, мужчины/женщины	9/7	15/4	8/7	$\chi^2=4,7$; p=0,13
Длительность состояния, месяцы	2,5 (1; 120)	6 (1; 54)	3 (1; 26)	p=0,5
CRS-R поступление, баллы	4 (1; 5)	7 (5; 9)	12 (9; 22)	p<0,001
CRS-R через месяц баллы	4 (3; 22)	7 (5; 14)	15 (7; 22)	p<0,001
TST, часы	162 (11; 673)	313 (2; 487)	343 (21; 580)	p=0,2
Эффективность сна, %	26,4 (12; 93)	48 (1,3; 77)	56 (3; 94)	p=0,18
SOL, мин	10 (0; 431)	8,5 (0; 143)	5 (0; 454)	p=0,94
N ₁ , мин	140 (12; 228)	132 (2; 429)	109 (44; 197)	p=0,5
N ₂ , мин	8 (0; 218)	55 (0; 310)	137 (30; 425)	p=0,029
N ₃ , мин	0 (0; 283)	2 (0; 85)	39 (0; 202)	p=0,01
REM, мин	0 (0; 73)	30 (0; 81)	23 (0; 80)	p=0,26
NREM/REM	0 (0; 0,28)	0,05 (0; 0,23)	0,05 (0; 0,24)	p=0,5
Цикличность, (да; нет; неясно)	5; 0; 7	3; 5; 9	1; 8; 4	$\chi^2=12,4$; p=0,018
Количество циклов, n	2 (0; 7)	5 (0; 15)	6,5 (4; 10)	p=0,014
Веретена, n	0 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (0; 1)	p=0,099
К-комплекс, n	0 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	p=0,037
Пробуждение, n	50 (7; 158)	72 (2; 154)	87 (32; 238)	p=0,82
Микропробуждение, n	31 (0; 57)	24 (0; 74)	28,6 (9; 57)	p=0,56

Примечание: TST — общее время сна

SOL, мин — (sleep onset latency) — латентность сна

N₁, мин — суммарная длительность эпизодов 1-й стадии сна N₁

N₂, мин — суммарная длительность эпизодов 2-й стадии сна N₂

N₃, мин — суммарная длительность эпизодов 3-й стадии сна N₃

REM, мин — суммарная длительность эпизодов REM стадии сна (стадии сна с быстрыми движениями глаз)

NREM/REM — соотношение суммарной длительности эпизодов NREM-сна (N₁+N₂+N₃) к суммарной длительности эпизодов REM-сна

Циклы сна регистрировали у пациентов всех групп, однако, наибольшее количество циклов было у пациентов 3-й группы (СМС «плюс») — $7,0 \pm 1,5$, у пациентов 2-й группы (СМС «минус») — $4,6 \pm 1,9$, 1-й группы (ВС/САБ) — $3,8 \pm 3,6$ (рисунок 1). У пациентов 3-й группы среднее значение отношения N₂/OBS и циклов сна было значительно выше (рисунок 2).

Полученные данные ПСГ были сопоставлены с ритмом секреции мелатонина. Шестикратное определение мелатонина в крови выполнено у 72,7 % пациентов, 6-сульфатоксимелатонин в дневной и ночной моче определен у 84,1 % пациентов. У пациентов 1 группы (ВС/САБ) наблюдали сходный с пациентами 3 группы (СМС «плюс») ритм секреции мелатонина, однако, средние значения мелатонина были максимальными в 3 часа ночи, в 8 часов утра

и в 18 часов вечера у пациентов 1 группы (ВС/САБ) (рисунок 3).

Уровень секреции мелатонина соответствовал референсным значениям. Установлена умеренная обратная связь между уровнем секреции 6-сульфатоксимелатонина в моче в дневное и ночное время и принадлежностью к группе пациента (коэффициент корреляции $-0,728$ и $-0,685$), то есть, у пациентов 1 группы (ВС/САБ) уровень секреции мелатонина в дневное и ночное время был максимален и наоборот, у пациентов 3 группы (СМС «плюс») — минимален (рисунок 4). Таким образом, у пациентов трех групп отмечали сохранность секреции мелатонина, при этом у пациентов 1-й группы отмечено увеличение секреции 6-сульфатоксимелатонина — как в дневное, так и в ночное время.

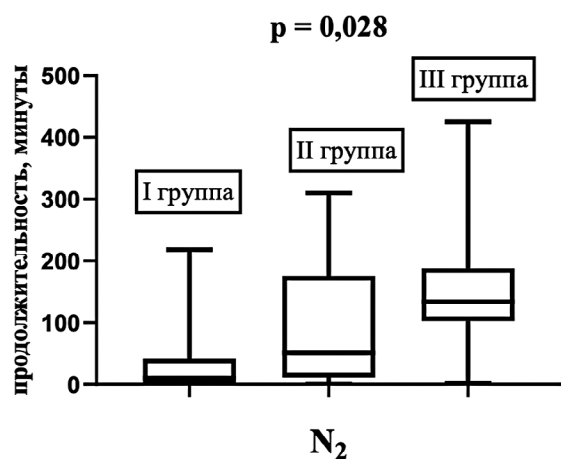


Рисунок 1. Различия в продолжительности N_2 стадии сна в группах пациентов. Figure 1. Differences in the duration of sleep stage N_2 in groups of patients.

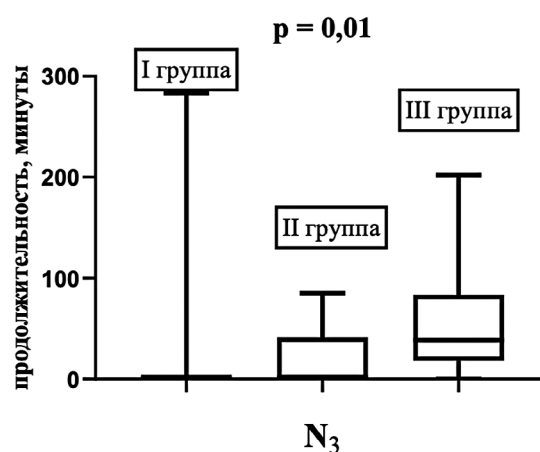


Рисунок 2. Различия в продолжительности N_3 стадии сна в группах пациентов. Figure 2. Differences in the duration of sleep stage N_3 in groups of patients.

Секреция мелатонина пациентов в различных группах

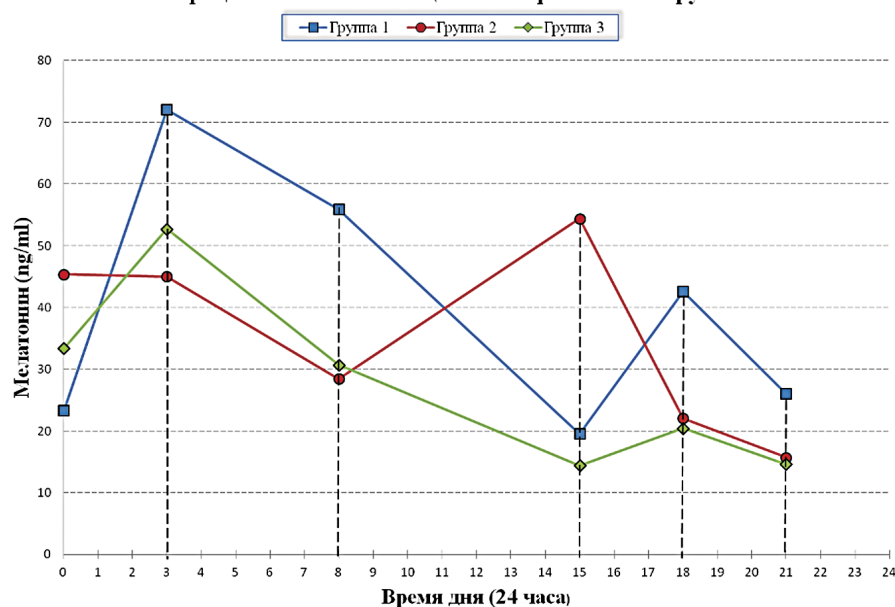


Рисунок 3. График секреции мелатонина в сыворотке крови. Figure 3. Chart of melatonin secretion in blood serum.

График секреции сульфатмелатонина в дневные и ночные часы

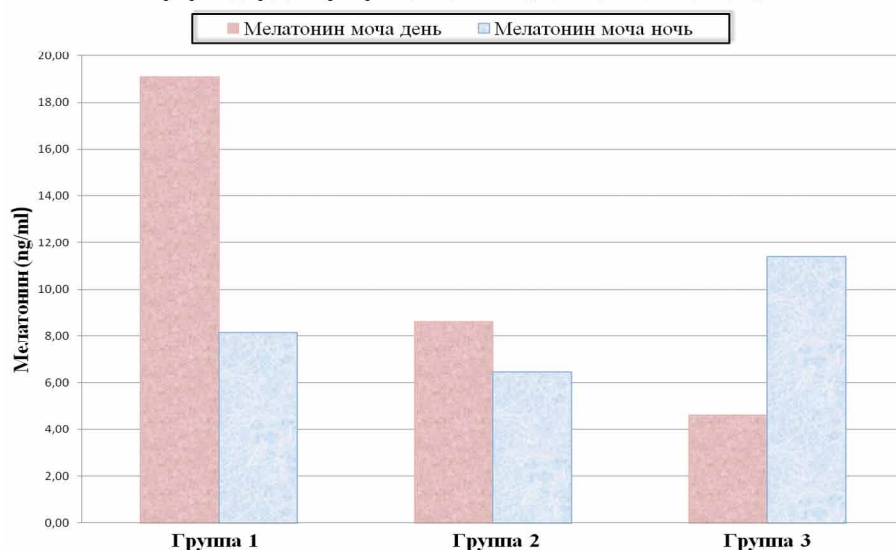


Рисунок 4. Уровень секреции 6-сульфатоксимелатонина в дневные и ночные часы. Figure 4. The level of secretion of 6-sulfatoxymelatonin in the daytime and at night.

Результаты сопоставления МРТ головного мозга. Гипотеза о том, что у пациентов 1-й группы (ВС/САБ) по данным МРТ головного мозга будут обнаружены более грубые структурные изменения таламуса, не подтвердилась. Наиболее значимые изменения МР сигнала от таламуса наблюдали у пациентов из 2-й и 3-й групп (сильное повреждение — морфология изменена и/или гиперинтенсивный сигнал от паренхимы — наблюдали у 7,1 % пациентов 2-й группы и у 9 % — 3-й группы). Выраженных изменений МР сигнала от гипоталамусов не наблюдали, при этом узнаваемая, но измененная морфология и/или значимое изменение МР-сигнала от гипоталамусов наблюдали в 28,6 %

пациентов 1-й группы, 14, 3 % — 2-й и 9 % — 3-й группы.

На рисунках 5–7 показаны наиболее существенные различия в степени структурных изменений по данным МРТ в таламусах, гипоталамусах и среднем мозге у пациентов трех групп. Наибольшие различия между группами получены по структурным изменениям в среднем мозге. Сильное повреждение — морфология изменена и/или гиперинтенсивный сигнал от паренхимы наблюдали только у пациентов 1-й группы (в 7,1 %). У большинства (63,6 %) пациентов 3-й группы структуры среднего мозга были полностью сохранены, и только у 7 % из 1-й группы наблюдали сохранность структур среднего мозга.

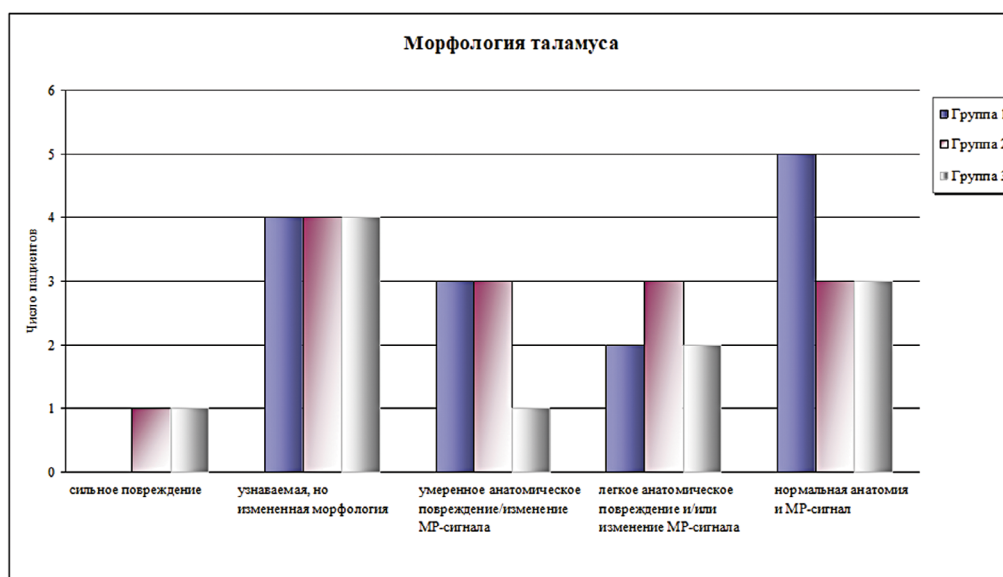


Рисунок 5. Структурные изменения таламусов по данным МРТ у пациентов трех групп

Figure 5. Structural changes in the thalamus according to MRI data in patients of three groups

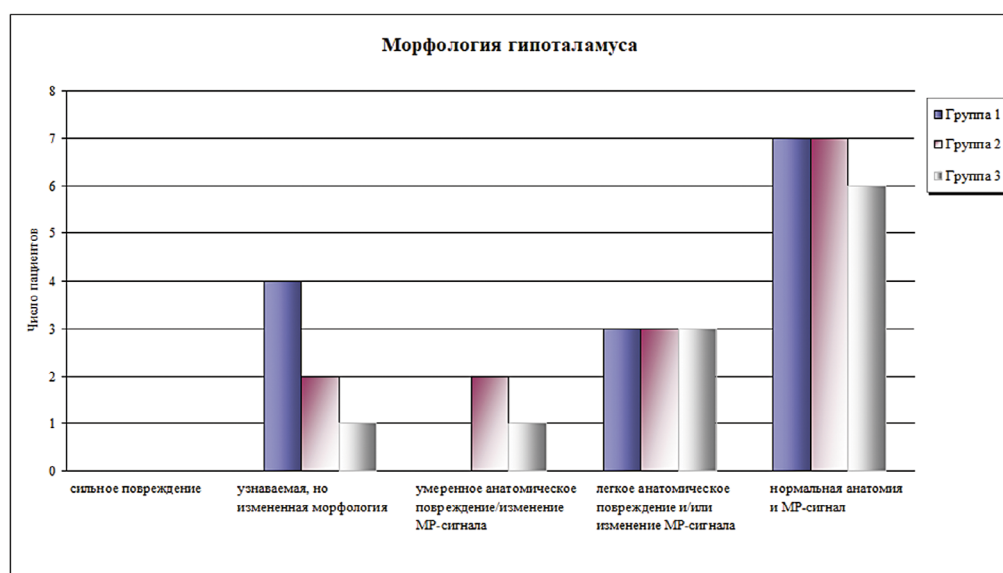


Рисунок 6. Структурные изменения гипоталамусов по данным МРТ у пациентов трех групп

Figure 6. Structural changes in the hypothalamus according to MRI data in patients of three groups

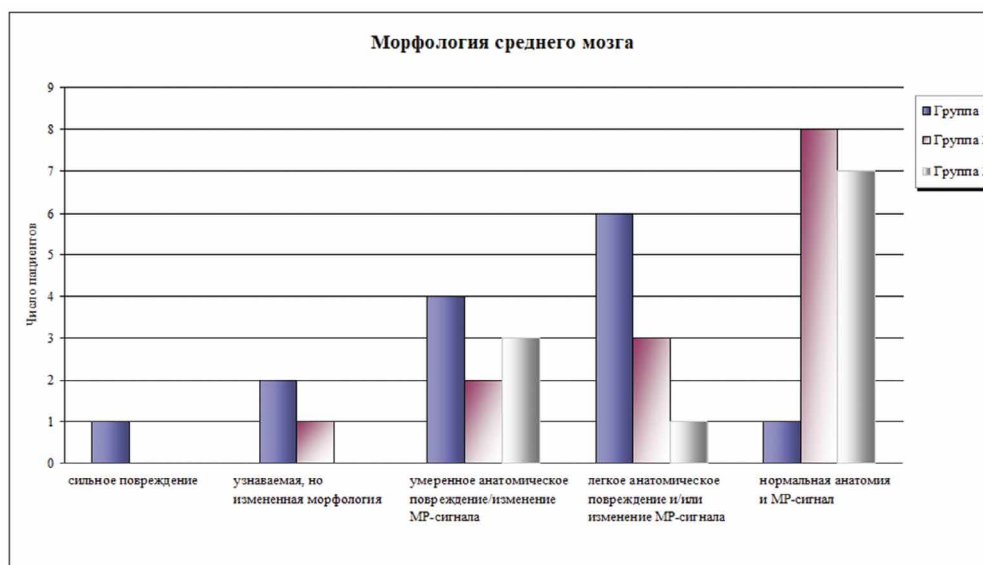


Рисунок 7. Структурные изменения среднего мозга по данным МРТ головного мозга у пациентов трех групп
Figure 7. Structural changes in the midbrain according to MRI of the brain in patients of three groups

У пациентов без структурных изменений гипоталамуса по данным МРТ обнаружены отчетливые повышения значений отношения суммарной длительности эпизодов стадии сна (REM, N1, N2, N3) к ОВС. Сохранность структур гипоталамуса обуславливала наличие NREM/REM в 1-й и 2-й группах и более физиологический сон в 3-й группе.

Обсуждение. Схожие с приведенными выше результатами анализа ПСГ у пациентов с ХНС получали и другие авторы. По данным Белкина А.А. и соавторов у пациентов в ВС/САБ отсутствовал упорядоченный циркадный цикл «сон–бодрствование», соответствующий циклу день–ночь, стадии сна регистрировали в записи фрагментировано и хаотично, отсутствовали REM-NREM фазы сна, короткие эпизоды разных стадий сна наступали независимо друг от друга, отсутствовала закономерность, в целом было отмечено снижение эффективности сна у пациентов в ВС/САБ, в большинстве стадий отсутствовали признаки быстрого (REM) сна или представленность его была значительно сокращена, также время глубокого медленного сна было короче [11]. По мнению de Biase S. et al. наличие медленноволнового сна (SWS–S3), REM и сонных веретен, может служить независимыми маркером тяжести нарушения сознания [12]. Однако, неоднородность структурных и функциональных нарушений головного мозга у пациентов, которые клинически соответствуют ВС/САБ, приводят к различным результатам ПСГ. Так, в исследовании Mertel I. et al у всех пациентов в ВС/САБ, кроме одного, регистрировали электрофизиологические признаки сна, но у 44 % пациентов в ВС/САБ и 12 % пациентов с СМС не наблюдалось REM-сна, у 62 % пациентов с ВС/САБ и 21 % в СМС не было обнаружено сонных веретен [13]. D’Aleo G. et al отмечено, что при переходе из ВС/САБ в СМС начинают регистрировать NREM и REM стадии сна, а также сонные веретена [14–18].

В ранее проведенном нами обследовании 30 пациентов репродуктивного возраста с ХНС проводилось определение уровня мелатонина в крови каждые 3 часа в течение ночи. Уровень мелатонина в крови в 06:00 различался у пациентов в ВС/САБ по сравнению с пациентками в СМС. Уровень метаболита мелатонина в дневных порциях мочи составил у пациентов в СМС «плюс» — 5,58 (2,2; 11,4) нг/мл, в СМС «минус» — 4,9 (4,6; 5,2) нг/мл, в ВС/САБ — 6,02 (1,75; 8,66) нг/мл, ($p = 0,98$); в ночных порциях мочи в состоянии минимального сознания «плюс» — 4,38 (2,74; 10,1) нг/мл, состоянии минимального сознания «минус» — 3,79 (2,04; 5,55) нг/мл, в ВС/САБ — 7,3 (2,2; 17,4) нг/мл, $p = 0,66$. Значимых различий между группами с различным уровнем сознания при исследовании уровня мелатонина в сыворотке крови и моче не обнаружено [4].

В некоторых исследованиях отмечено, что сохранность REM у пациентов с ХНС может отражать остаточное функционирование ядер моста и среднего мозга, а регистрация NREM свидетельствует о функциональной целостности таламокортикальных связей [19–24].

В нашем исследовании не удалось получить существенных различий в структурных изменениях таламусов и гипоталамусов по данным МРТ у пациентов трех групп. Однако, у пациентов в СМС «плюс» — 3-я группа, не выявлено структурных изменений среднего мозга. При анализе ПСГ пациентов без структурных изменений гипоталамуса и среднего мозга наиболее существенные изменения в ПСГ отмечены также у пациентов 3-й группы — существенное увеличение REM, N1, N2, N3.

В исследуемой нами выборке пациентов средние значения секреции мелатонина в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче были в пределах референсных значений во всех обследованных группах. У па-

циентов 1-й группы (ВС/САБ), наоборот, наблюдали наиболее высокий уровень секреции мелатонина, чем у пациентов других групп. Однако в 1-й группе и в меньшей степени во 2-й группе отмечена инверсия секреции 6-сульфатоксимелатонина — его уровень в дневной порции мочи превышал показатели ночной секреции мелатонина более чем в 2 раза в 1-й группе и в 1,3 раза во 2-й группе. При этом у пациентов 3-й группы уровень секреции сульфатмелатонина в ночные часы был почти в 3 раза выше, чем в дневные, что соответствует норме. Таким образом, у пациентов 1-й группы (ВС/САБ) наблюдали избыточный уровень секреции мелатонина в дневные часы. Известно, что помимо основной функции «гормона темноты», участвующего в регуляции циркадных ритмов, мелатонин является антиоксидантом, блокирует апоптоз, обладает противовоспалительным эффектом [25]. Возможно, повышение секреции мелатонина у пациентов 1-й группы обусловлено другими факторами, которые требуют дальнейшего изучения. Следует отметить, что полученные нами данные не подтвердили предположение, что у пациентов в ВС/САБ снижен уровень секреции мелатонина и целесообразно назначение мелатонина с целью восстановления регуляции циркадного ритма. У пациентов 1-й группы (ВС/САБ) мы наблюдали дезинтеграцию — разобщение функционирования регуляторных систем организма — при избыточном синтезе мелатонина отсутствовало формирование физиологических циклов сна по данным ПСГ. Необходимы дальнейшие исследования по изучению соотношения структурных изменений стволовых структур, таламокортикальных связей с уровнем сознания и структуры сна. Возможно, изучение функциональных взаимосвязей структур, регулирующих формирование цикла «сон-бодрствование» с помощью функционального режима МРТ, внесет ясность в понимание механизмов, лежащих в основе нарушений сна у пациентов с ХНС. Другое важное направление исследований — поиск причин и клинических проявлений дезинтеграции на межклеточном, межорганном и системном уровнях у пациентов с ХНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflicts of interest.** The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-01066. **Financing.** The project was supported by Grant No. 19-29-01066. **Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики:** все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients or their legal representatives gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Иванова Алина Олеговна/Ivanova Alina Olegovna
<https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>

Кондратьева Екатерина Анатольевна/
Kondratieva Ekaterina Anatolevna
<https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Коростовцева Людмила Сергеевна/
Korostovtseva Lyudmila Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Дрягина Наталья Владимировна/
Dryagina Natalya Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Фролова Милена Юрьевна/Frolova Milena Yur'evna
<https://orcid.org/0000-0003-0917-6371>

Потемкина Елена Геннадьевна/
Potymkina Elena Gennadevna
<https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>

Свиричев Юрий Владимирович/
Sviryaev Yuri Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Иванова Наталья Евгеньевна/
Ivanova Nataliya Evgenevna
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Ярмолинская Мария Игоревна/
Yarmolinskaya Maria Igorevna
<https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>

Кондратьев Анатолий Николаевич/
Kondratiev Anatoly Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Список литературы:

1. Пирадов МА, Супонева НА, Вознюк ИА, Кондратьев АН, Щёголев АВ, Белкин АА, Зайцев ОС, Пряников ИВ, Петрова МВ, Иванова НЕ, Гнедовская ЕВ, Рябинкина ЮВ, Сергеев ДВ, Язева ЕГ, Легостаева ЛА, Фуфаева ЕВ, Петриков СС. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 1:5–16. eLIBRARY ID: 42767291 EDN: DHPYAS <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1> [Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, Kondratyev AN, Shchegolev AV, Belkin AA, Zaitsev OS, Pryanikov IV, Petrova MV, Ivanova NE, Gnedovskaya EV, Ryabinkina YuV, Sergeev DV, Iazeva EG, Legostaeva LA, Fufaeva EV, Petrikov SS. Russian workgroup on chronic disorders of consciousness. [Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 5–16. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 42767291 EDN: DHPYAS <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1>
2. Sontheimer A, Pontier B, Claise B, Chassain C, Coste J, Lemaire JJ. Disrupted Pallido-Thalamo-Cortical Functional Connectivity in Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sciences*. 2021;11(3):356. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030356>
3. Кондратьев С.А., Кондратьева Е.А., Кондратьев А.Н., Лестева Н.А., Куканов К.К., Иванова Н.Е. Мышечная слабость в раннем послеоперационном периоде после удаления опухо-

- ли головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2021; 13(4):51–58. eLIBRARY ID: 47363456 EDN: ERBXEE [Kondratiev S. A., Kondratieva E. A., Kondratiev A. N., Lesteva N. A., Kukanov K. K., Ivanova N. E. Muscle weakness in the early postoperative period after removal of a brain tumor. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2021; 13(4):51–58. eLIBRARY ID: 47363456 EDN: ERBXEE (In Russ.).]
4. Иванова АО, Ярмолинская МИ, Кондратьева ЕА. Особенности гормонального статуса и возможности прогнозирования исходов у больных различными формами хронического нарушения сознания. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2023;72(3):39–51. <https://doi.org/10.17816/JOWD370684> EDN: FUAHHU [Ivanova AO, Yarmolinskaya MI, Kondratyeva EA. The hormonal status and the possibility of predicting outcomes in patients with different types of chronic disorders of consciousness. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2023;72(3):39–51. (In Russ.)] DOI <https://doi.org/10.17816/JOWD370684> EDN: FUAHHU
 5. Usami N, Asano Y, Ikegami Y, et al. Cerebral Glucose Metabolism in Patients with Chronic Disorders of Consciousness. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2023;50(5):719–729. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.301>
 6. Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, Coleman MR, Manes FF. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Injury*. 2009;23(11):915–919. <https://doi.org/10.1080/02699050903283197>
 7. Giubilei F, Formisano R, Fiorini M, et al. Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(4):484–486. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.4.484>
 8. D'Aleo G, Bramanti P, Silvestri R, Saltuari L, Gerstenbrand F, Di Perri R. Sleep spindles in the initial stages of the vegetative state. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1994;15(7):347–351. <https://doi.org/10.1007/BF02339931>
 9. Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki M M, Kamida T, Kobayashi H. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Injury*. 2002;16(8):705–712. <https://doi.org/10.1080/02699050210127303>
 10. Cologan V, Schabus M, Ledoux D, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Medicine Reviews*. 2010;14(2):97–105. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.04.003>
 11. Белкин АА, Алексеева ЕВ, Алашеев АМ, Давыдова Н. С., Лейдерман ИИ, Ников ПН, Пинчук ЕА, Сафонова ТЮ, Семянникова МП, Федоров ЕГ, Белкин ВА. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния. *Consilium Medicum*. 2017; 19(2):19–23. https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.2.19-23 EDN: ZEPYDD eLIBRARY ID: 29914225 [Belkin AA, Alekseeva EV, Alasheev AM, Davydova NS, Leyderman IN, Nikov PN, Pinchuk EA, Safonova TY, Semyannikova MP, Fedorov EG, Belkin VA. Evaluation of circadence to predict the outcome of a vegetative state. *Consilium Medicum*. 2017; 19(2):19–23. (In Russ.)] https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.2.19-23 EDN: ZEPYDD eLIBRARY ID: 29914225 https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_2_nevro/otsenka-tsirkadnosti-dlya-prognoza-iskhoda-vegetativnogo-sostoyaniya/
 12. de Biase S, Gigli GL, Lorenzot S, et al. The importance of polysomnography in the evaluation of prolonged disorders of consciousness: sleep recordings more adequately correlate than stimulus-related evoked potentials with patients' clinical status. *Sleep Med*. 2014;15(4):393–400. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.09.026>
 13. Mertel I, Pavlov YG, Barner C, Müller F, Diekelmann S, Kotchoubey B. Sleep in disorders of consciousness: behavioral and polysomnographic recording. *BMC Medicine*. 2020;18(1):350. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01812-6> EDN: LWAJUE eLIBRARY ID: 45140797
 14. D'Aleo G, Saltuari L, Gerstenbrand F, Bramanti P. Sleep in the last remission stages of vegetative state of traumatic nature. *Functional neurology*. 1994;9(4):189–192. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7883204/>
 15. George B, Landau-Ferey J. Twelve months follow-up by night sleep EEG after recovery from severe head trauma. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1986;29(2):45–47. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053698>
 16. Cohen M, Oksenberg A, Snir D, Stern MJ, Groswasser Z. Temporally related changes of sleep complaints in traumatic brain injured patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992;55(4):313–315. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.4.313>
 17. Clinchot DM, Bogner J, Mysiw WJ, Fugate L, Corrigan J. Defining sleep disturbance after brain injury. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1998;77(4):291–295. <https://doi.org/10.1097/00002060-199807000-00006>
 18. Fichtenberg NL, Zafonte RD, Putnam S, Mann NR, Millard AE. Insomnia in a post-acute brain injury sample. *Brain Injury*. 2002;16(3):197–206. <https://doi.org/10.1080/02699050110103940>
 19. Guillemainault C, Yuen KM, Gulevich MG, Karadeniz D, Leger D, Philip P. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology*. 2000;54(3):653–659. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.3.653>
 20. Masel BE, Scheibel RS, Kimbark T, Kuna ST. Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2001;82(11):1526–1532. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.26093>
 21. Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(3):199–212. <https://doi.org/10.1097/00001199-200605000-00001>
 22. Ouellet MC, Morin CM. Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study. *Sleep Med*. 2006;7(6):486–497. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.03.017>
 23. Gottshall JL, Rossi Sebastiano D. Sleep in disorders of consciousness: diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(6):684–690. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000870> EDN: ATUMGR
 24. Gordon CR, Oksenberg A. Spontaneous nystagmus across the sleep-wake cycle in vegetative state patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;86(2):132–137. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90085-a](https://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90085-a)
 25. Hardeland R, Poeggeler B. Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012;12(3):189–216. <https://doi.org/10.2174/187152412802430129>



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПРИ РЕЦИДИВЕ И ПРОДОЛЖЕННОМ РОСТЕ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ

К. К. Куканов, М. М. Тастанбеков, Ю. М. Забродская, В. В. Ушанов,
О. М. Куканова, С. С. Кияшко, Н. Е. Иванова, В. Е. Олюшин

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова»
— филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации (ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014)

РЕЗЮМЕ:

ВВЕДЕНИЕ. У взрослого населения менингиомы встречаются в 18–34 % от случаев всех интракраниальных опухолей, занимая 2-е место среди всех внутричерепных новообразований. Рецидив и продолженный рост менингиом возникает, в среднем у 25 % пациентов, даже после радикального удаления опухоли и проведения радиотерапии, что значительно ухудшает прогноз и функциональный исход заболевания. Клинические проявления и манифестация заболевания происходят зачастую уже при крупных размерах опухоли, начальные симптомы не воспринимаются всерьёз пациентами и врачами амбулаторного звена.

ЦЕЛЬ. Описать особенности клинической картины у пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом, выявить особенности клинической манифестации прогрессирования неопластического процесса при менингиомах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Основу исследования составили пациенты (105 случаев) с рецидивом и продолженным ростом гистологически верифицированных, внутричерепных менингиом Grade I — III, оперированные в отделении нейрохирургии № 4 Российского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова в период с 2014 по 2022 гг. Оценка клинических неврологических симптомов заболевания производилась на основе общепринятых методик в клинической неврологии. В процессе исследования полученные результаты обрабатывались программной системой STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Произведён мультифакторный анализ клинических проявлений и манифестации заболевания при рецидиве интракраниальных менингиом, выявлены основные тенденции течения неопластического процесса, определены наиболее часто встречающиеся клинические симптомы прогрессии опухоли, на которые необходимо обращать внимание врачам амбулаторного звена на диспансерном учёте которых состоят пациенты после перенесённых нейрохирургических вмешательств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менингиома, рецидив, продолженный рост опухоли, неврология, клиническая картина.

Для цитирования: Куканов К. К., Тастанбеков М. М., Забродская Ю. М., Ушанов В. В., Куканова О. М., Кияшко С. С., Иванова Н. Е., Олюшин В. Е. Особенности клинической картины при рецидиве и продолженном росте интракраниальных менингиом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):55–62. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_55

CLINICAL FEATURES IN RECURRENCE AND PROGRESSION OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS

K. K. Kukanov, M. M. Tastanbekov, Yu. M. Zabrodskaia, V. V. Ushanov,
O. M. Kukanova, S. S. Kiyashko, N. E. Ivanova, V. E. Olyushin

Polenov Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre
(12 Mayakovsky street, St. Petersburg, Russian Federation, 191014)

ABSTRACT:

INTRODUCTION. Meningiomas account for 18–34 % of all intracranial tumors in adults and are the second most common among all intracranial neoplasms. Recurrence and progression account for 25 %, on average, even after radical tumor resection and radiotherapy, that worsens the prognosis and functional outcome of the disease significantly. Clinical manifestations often occur with large tumor sizes, initial symptoms are not taken into account by patients and by doctors during follow-up after surgery.

PURPOSE. To assess the clinical features in patients with recurrence and progression of intracranial meningiomas and to identify the features of clinical manifestations in the progression of meningiomas.

MATERIALS AND METHODS. The study was based on patients (105 cases) with recurrence and progression of intracranial meningiomas with Grade I – III according to histology, who were treated in the Department of Neurosurgery

No. 4 of the Russian Neurosurgical Institute named after professor. A.L. Polenov in the period of time from 2014 to 2022. Assessment of clinical neurological symptoms was performed according to standard methods in clinical practice. The results were evaluated using the software system STATISTICA 10.0.

RESULTS. The multifactorial analysis of the clinical manifestations of the disease in recurrent intracranial meningiomas was performed, the main trends in oncogenesis were identified, and the most common clinical symptoms of tumor progression were identified, which must be taken into account by doctors during follow-up after surgery.

KEY WORDS: meningioma, recurrence, tumor progression, meningioma, neurology, clinical picture/clinical feature.

For citation: Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Zabrodskaya Yu. M., Ushanov V. V., Kukanova O. M., Kiyashko S. S., Ivanova N. E., Olyushin V. E. Clinical features in recurrence and progression of intracranial meningiomas. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;15(3):55–62. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_55

Введение.

При рецидиве и продолженном росте интракраниальных менингиом клинические проявления зачастую замаскированы под уже имеющиеся симптомы послеоперационного периода. В клинической картине достаточно типичен длительный период без каких-либо вновь развившихся симптомов, нередко прогрессия неопластического процесса выявляется только при контрольной интраскопии. Жалобы и клиника при рецидиве и продолженном росте менингиом обусловлена поражением прилежащих структур головного мозга с преобладанием по частоте эпилептического синдрома, интеллектуально-мнестического дефицита, слабости в конечностях. В случаях рецидива и продолженного роста злокачественных менингиом (Grade III) отмечено укорочение времени развития симптомов заболевания, увеличения числа больных с пароксизмальным синдромом, а также возрастанием количества случаев с манифестацией заболевания, имитирующей картину острого нарушения мозгового кровоснабжения.

Без должного и достаточно частого интраскопического контроля ориентируясь лишь на клинику распознать рецидив или продолженный рост менингиомы довольно сложно. Манифестация рецидива или продолженного роста опухоли, как правило, начинается с общемозговой симптоматики в виде головных болей различного характера, выраженности, продолжительности и локализации. Позже значительное увеличение объема опухоли обуславливает появление разнообразных симптомов, определяемых ее локализацией и размерами. Нередко, особенно у пациентов, перенесших неоднократные хирургические

вмешательства, манифестация заболевания происходит с эпилептического синдрома, либо увеличением частоты и продолжительности приступов при уже имеющейся симптоматической эпилепсии [1–5,8].

Материалы и методы.

Основу исследования составили пациенты (105 случаев) с рецидивом и продолженным ростом, гистологически верифицированных, внутричерепных менингиом Grade I – III, оперированные в отделении нейрохирургии № 4 Российского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова в период с 2014 по 2022 гг. Для решения поставленных задач была разработана индивидуальная информационная карта, в которой содержались имеющиеся сведения о пациенте, полученные на основе изучения истории болезни, лучевых эпикризов и медицинских сведений из сторонних медицинских учреждений. Для сбора данных были созданы базы данных Excel, позволяющие решить более узкие задачи исследования (База данных «Регистр пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом», св-во о гос. регистрации № RU 2023621571 от 02.05.2023г) [6].

В исследование вошли пациенты с прогрессией бластоматозного процесса, под которым мы понимали его рецидив (после тотального удаления опухоли) и продолженный рост (при нерадикальной операции), в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст $63 \pm 4,6$ лет).

Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1 подавляющее большинство пациентов — люди трудоспособного возраста.

Распределение пациентов по возрасту

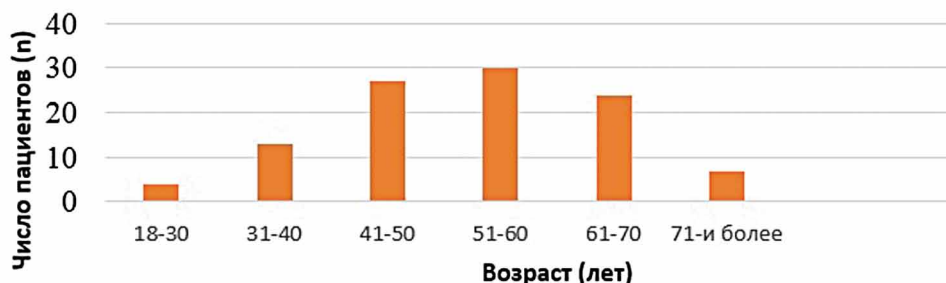


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту. Figure 1. Distribution of patients by age.

В нашем исследовании значительной степени преобладания женщин в структуре рецидива/продолженного роста менингиом получено не было (58 женщины и 47 мужчин) (Рисунок 2), что не совсем соответствует литературным данным (при первичной заболеваемости менингиомами у женщин они выявляются в три раза чаще, чем у мужчин).



Рисунок 2. Распределение пациентов по полу.

Figure 2. Distribution of patients by sex group.

Длительность заболевания — время от момента появления первого симптома до верификации диагноза — составила от 12 до 576 месяцев, среднее число перенесённых нейрохирургических вмешательств по поводу рецидива/ продолженного роста

интракраниальных менингиом составило — 4 на одного пациента.

По расположению и распространённости неопластического процесса отмечалось преобладание супратенториальной локализации, распределение по локализации — представлено на рисунке 3.

Оценка клинических неврологических симптомов заболевания производилась на основе общепринятых методик в клинической неврологии.

В процессе исследования полученные результаты обрабатывались программной системой STATISTICA 10.0. Сравнение частотных и качественных показателей производилось с использованием непараметрических методов хи — квадрат, хи квадрат с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину p .

Результаты. В серии наших наблюдений рецидив/продолженный рост менингиомы в 43 (40,9 %) случаях был выявлен при контрольной интраскопии (таблица 1). По мере нарастания уже имеющейся очаговой и общемозговой симптоматики, а также в случаях появления новых симптомов заболевания — прогрессирование неопластического процесса было выявлено у 62 (59,1 %) пациентов.

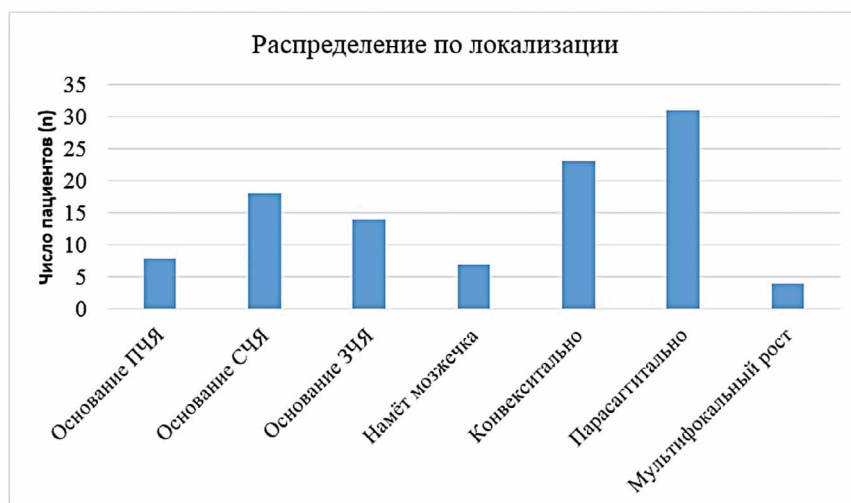


Рисунок 3. Распределение по локализации рецидива/ продолженного роста менингиом.

Figure 3. Distribution by location of recurrence/ progression of meningiomas.

Таблица 1. Манифестация рецидива/продолженного роста менингиом.

Table 1. Clinical manifestation in recurrence/progression of meningiomas.

Критерий выявления/обращения	Число наблюдений, n (%)
Бессимптомное начало (рецидив/продолженный рост опухоли выявлен на контроле МРТ)	43 (40,9)
Головная боль	12 (11,4)
Парезы (мышечная слабость)	8 (7,6)
Нарушения речи	7 (6,7)
Появление/учащение эпилептических припадков	14 (13,3)
Дискоординация, шаткость	6 (5,7)
Изменение остроты и/или полей зрения, двоение в глазах	5 (4,8)
Нарушение слуха	2 (1,9)
Нарушение глотания/осиплость голоса	3 (2,9)
Нарушение функции тазовых органов	5 (4,8)
Всего больных	105 (100)

Головная боль была наиболее частой жалобой (11,4 %) при клинической манифестации прогрессирования неопластического процесса, если повторный рост не был обнаружен на доклинической стадии. В 14 (13,3 %) случаях манифестация рецидива/продолженного роста менингиомы была в виде эпилептического синдрома. При этом, у 5 пациентов из этой группы эпилептические приступы были и при первом проявлении заболевания.

Мы проанализировали особенности течения заболевания до момента развития рецидива/продолженного роста опухоли в зависимости от анамнестических данных, таких как степень анаплазии опухоли, наличие адъювантных методов лечения (лучевые методы, химиотерапия, иммунотерапия, эмболизация сосудистой сети опухоли).

Клинические проявления у пациентов с рецидивом/продолженным ростом менингиом были более выражены у тех, кто получил адъювантное лечение (Рисунок 4).

По нашим данным, появление симптомов заболевания в случаях рецидива/продолженного роста менингиом Grade III происходит в более короткое время, чем у пациентов с менингиомами Grade I–II ($p < 0,05$) (Рисунок 5).

На рисунке 5 хорошо видно, что клинические проявления при рецидиве/продолженном росте менингиом разной степени злокачественности отличаются. Причем ряд синдромов довольно существенно преобладал в той или иной группе. Однако особенности клинического проявления менингиом в значительной степени определяются не столько их гистологической структурой, сколько локализацией и компрессией прилежащих анатомических структур. Как и ожидалось, клиническая картина заболевания при рецидиве/продолженном росте менингиом будет существенно отличаться у пациентов в зависимости от локализации новообразования, особенно по отношению к намёту мозжечка (рисунок 6).

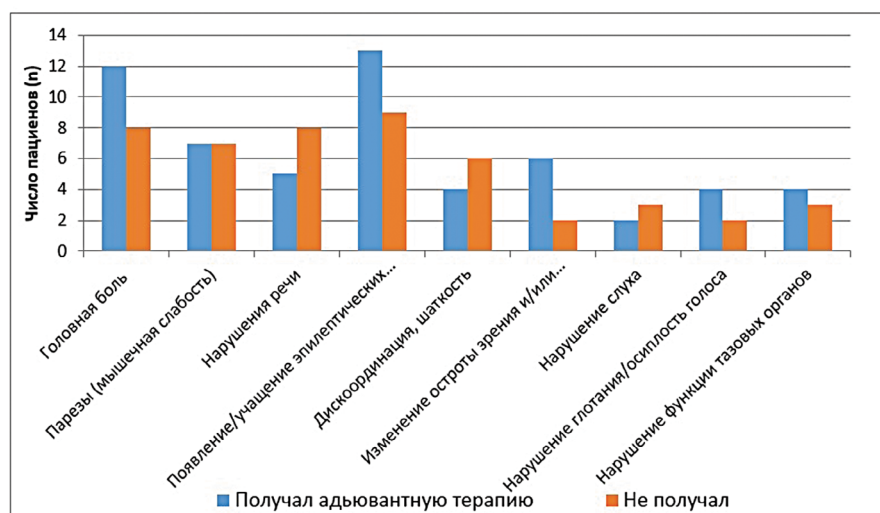


Рисунок 4. Клинические проявления у пациентов с рецидивом/продолженным ростом менингиом, которым проводилось или не проводилось адъювантная терапия. Figure 4. Clinical features in patients with recurrence/progression of meningiomas with or without adjuvant therapy.

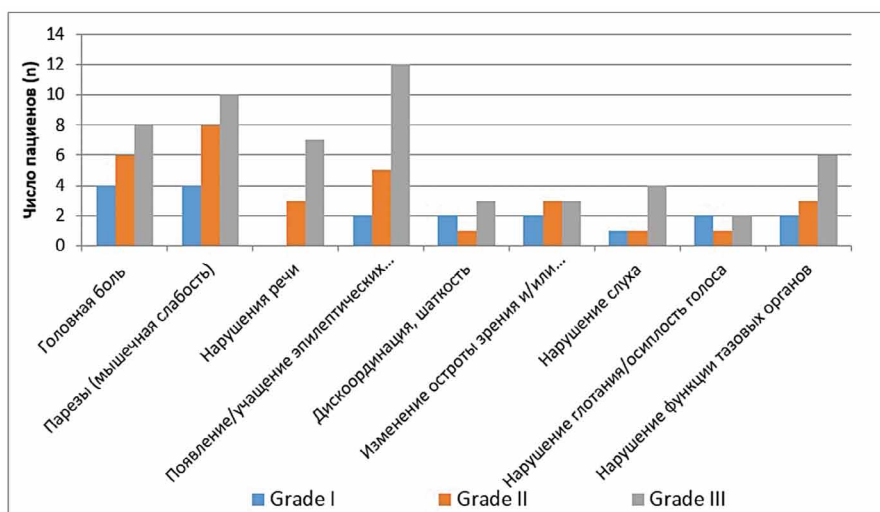


Рисунок 5. Клинические проявления у пациентов с рецидивом/продолженным ростом менингиом в зависимости от степени анаплазии опухоли. Figure 5. Clinical features in patients with recurrence/progression of meningiomas depending on histological features.

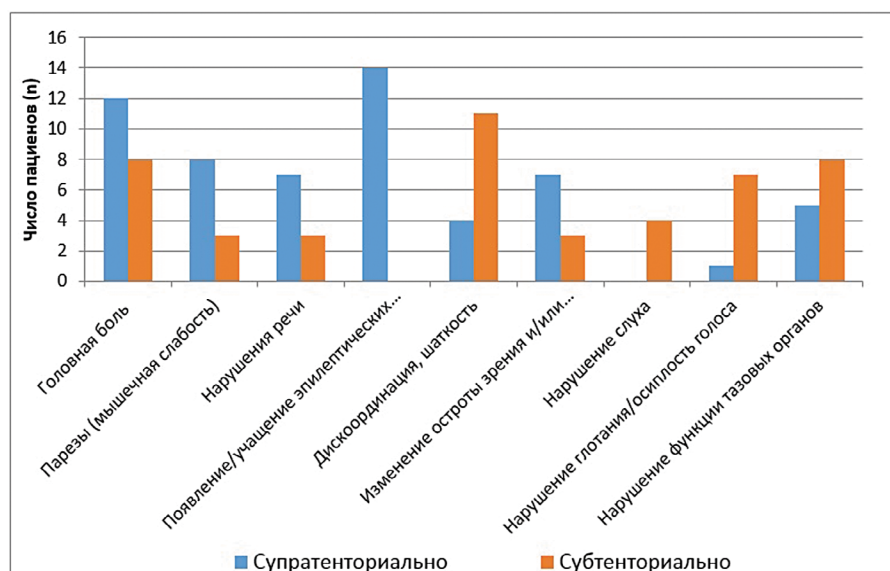


Рисунок 6. Клинические проявления у пациентов с рецидивом/продолженным ростом менингиом в зависимости от локализации опухоли. Figure 6. Clinical features in patients with recurrence/progression of meningiomas depending on tumor location.

Одним из наиболее частых проявлений заболевания, по-прежнему, остается головная боль различной локализации и степени выраженности. Характерны также локальные симптомы, вызванные компрессией и/или инфильтрацией опухолью прилежащей области коры, ствола или черепных нервов. Среди них наиболее яркими и постоянными являются эпилептические приступы, возникающие более чем в 1/3 случаев со значительным преобладанием генерализованных форм (90,1 %). Реже возникают нарушения речи, шаткость походки, дискоординация в пространстве и общие жалобы, включающие изменения сна и аппетита, снижение памяти, утомляемость, рассеянность, которые суммарно не превышают 5 % от всех жалоб.

Проанализировав данные анамнеза, мы выявили, что рецидив/продолженный рост интракраниальных менингиом возникает в среднем, через 104,7 мес. после последнего перенесенного хирургического вмешательства. Время, необходимое для диагностики на догоспитальном этапе и постановки диагноза рецидив/продолженный рост менингиомы, составило от 2 до 23 мес (среднее значение $11,8 \pm 7,4$ мес).

К моменту госпитализации, как правило, жалобы нарастают, а клиника заболевания у многих больных имеет развернутую картину и обусловлена расположением, размерами и характером роста опухоли. Кроме этого, определенные локализации менингиом приводят к довольно типичному сочетанию неврологических нарушений.

Клинические проявления при рецидиве/продолженном росте супратенториальных менингиом.

Жалобы и клиника при рецидиве и продолженном росте конвексительных менингиом (n=23) обусловлена поражением прилежащей доли с преобладанием по частоте эпилептического синдрома, интеллектуально-мнестического дефицита, слабости в конечностях. Нами выявлено значительное увели-

чение, в сравнении с опухолями основания черепа, числа пациентов с силовыми парезами — 8 (34,7 %), чувствительными нарушениями — 9 (39,1 %), а также эпилептическим синдромом более чем у 50 % пациентов с рецидивом конвексительных менингиом.

Клинические проявления парасагиттальных менингиом и менингиом фалькса (n=31) при рецидиве/продолженном росте опухоли в значительной степени зависят от их локализации по отношению к различным отделам верхнего сагиттального синуса, воздействия на прилежащие структуры полушарий головного мозга, степени развития компенсаторных изменений мозгового кровообращения и вовлечения в патологический процесс диэнцефально-мезенцефальных отделов ствола мозга вследствие их компрессии и нарушения ликвородинамики. Для данной локализации пароксизмальный синдром менее характерен, в сравнении с конвексительными менингиомами (7 — 22,6 % и 8 — 34,7 % соответственно). Речевые нарушения диагностированы почти в четверти всех наблюдений, а проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома возникали, преимущественно, в случаях с опухолями задней трети ВСС.

Отличительной особенностью всех базальных супратенториальных опухолей является длительный бессимптомный период с присоединением ярких клинических проявлений лишь при больших размерах образований. Для менингиом передней черепной ямки (n=8) очень характерны наличие зрительных нарушений более чем в 2/3 случаев — 6 (75 %) пациентов, у 4 (50 %) с развитием застойных явлений на глазном дне, силовые парезы у 2 (25 %), эпилептический синдром у 4 (50 %) пациентов и психические нарушения — у 7 (87,5 %) пациентов. Нами выявлены различия в частоте выявляемых зрительных и психических дисфункций, сопровождающихся

выраженным гипертензионным синдромом, процент которых увеличивается с ростом признаков атипичии и анаплазии опухоли.

Для больных с менингиомами крыльев клиновидной кости ($n=18$), помимо указанных общемозговых проявлений, характерны зрительные нарушения не менее чем в 76 % случаев (13 пациента). Кроме них у пациентов диагностированы силовые парезы — 4 (23,5 %) и эпилептический синдром — 8 (44,4 %), связанный с раздражением базальных отделов височной доли. Явления экзофтальма (6 пациентов (33,3 %)) характерны для рецидива и продолженного роста менингиом медиальных отделов клиновидной кости, особенно с распространением в орбиту.

Клинические проявления при рецидиве/продолженном росте субтенториальных менингиом

Пациенты с рецидивом/продолженным ростом субтенториальных и супра-субтенториальных менингиом ($n=17$) поступали с выраженной общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой. Более чем в 2/3 случаев первым симптомом явилось отмечены мозжечковые нарушения, не менее чем у 64 % пациентов (11), у 41 % больных (7) — бульбарные расстройства, нарушение функции тазовых органов более чем в 47 % (8) случаев. Установлено, что пациенты с доброкачественными опухолями поступали с менее выраженным гипертензионно-гидроцефальным синдромом, стволовыми и бульбарными нарушениями ($p<0,05$). Наиболее разнообразные жалобы и неврологические симптомы характерны для рецидива и продолженного роста множественных менингиом ($n=4$). Как правило, заболевание начинается с общемозговой симптоматики, а дальнейшее присоединение неврологических нарушений обусловлено расположением опухолей, их размерами и вариантами роста.

Заключение

Хорошо доказанными фактами являются то, что клинические проявления менингиом зависят от их локализации, размера и направления роста [1,7,8,9]. При рецидиве/продолженном росте менингиом, в случаях атипической и анапластической гистоструктуры клинические проявления очень скудны, могут быть замаскированы под уже имеющиеся симптомы послеоперационного периода.

По данным многих авторов [9–11] и по данным нашего исследования при анапластических менингиомах, появление признаков заболевания происходит в более короткое время, чем в случаях с доброкачественными менингиомами. В половине случаев клинические проявления возникали остро, например, с развития генерализованного эпилептического припадка, а иногда симптомами острого нарушения мозгового кровообращения. В литературе отмечено, что более быстрый рост новообразований у пациентов с анапластическими менингиомами сопровождался не только укорочением времени «бессимптомного периода», но и более четкими клиническими симптомами (значительно чаще выявляются гипертензионный

и эпилептический синдромы, а также бульбарные нарушения у больных с базальными субтенториальными опухолями) [11–15].

Без должного и достаточно частого интраскопического контроля ориентируюсь лишь на клинику распознать рецидив или продолженный рост менингиомы крайне сложно. Отсутствие в течение продолжительного периода времени после начала заболевания симптомов обусловлено как пластическими способностями мозга, так и относительно медленным увеличением объема менингиомы. В наших исследованиях длительность бессимптомного периода укорачивается в зависимости от степени анаплазии опухоли ($p<0,05$). Манифестация рецидива или продолженного роста, как правило, начинается с общемозговой симптоматики в виде головных болей различного характера, выраженности, продолжительности и локализации. Позже значительное увеличение объема опухоли обуславливает появление разнообразных симптомов, определяемых ее локализацией и размерами.

Пациенты с рецидивом/продолженным ростом интракраниальных менингиом должны быть под пристальным мультидисциплинарным контролем на амбулаторном первичном звене медицинской помощи, своевременно получать контрольную интраскопию, а при возникновении признаков прогрессии неопластического процесса незамедлительно направляться этапы специализированной медицинской помощи.

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 № 123021000128–4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами»

ORCID авторов / ORCID of authors

Кукунов Константин Константинович /
Kukanov Konstantin Konstantinovich
<https://orcid.org/0000-0002-1123-8271>

Тастанбеков Малик Маратович /
Tastanbekov Malik Maratovich
<https://orcid.org/0000-0003-3675-9302>

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

Ушанов Всеслав Всеволодович /
Ushanov Vseslav Vsevolodovich
<https://orcid.org/0000-0002-4091-7396>

Куканова Ольга Михайловна/
Kukanova Olga Michailovna
<https://orcid.org/0009-0008-6612-7043>
Кияшко Светлана Сергеевна/
Kiyashko Svetlana Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0003-3816-6631>

Иванова Наталия Евгеньевна/
Ivanova Nataliya Evgen'evna
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>
Олюшин Виктор Емельянович/
Olyushin Victor Emelyanovich
<https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>

Литература/references

1. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутречерепные менингиомы. СПб.: Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова; 2001. [Tigliev G. S., Oljushin V. E., Kondrat'ev A. N. Vnutricherepnye meningiomy. SPb.: Rossijskij nejrohirurgicheskij institut im. prof. A. L. Polenova; 2001 (In Russ.).]
2. Поспелова М.Л., Терновых И.К., Руднева В.А., Алексеева Т.М., Олюшин В.Е., Ефимцев А.Ю., Куканов К.К., Лепехина А.С., Иванова Н.Е., Улитин А.Ю. Диагностика опухоли головного мозга в практике невролога и нейрохирурга: клинический случай. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020; 12(3):74–78. [Pospelova M. L., Ternovy'kh I. K., Rudneva V. A., Alekseeva T. M., Olyushin V. E., Efimczev A. Yu., Kukanov K. K., Lepekhina A. S., Ivanova N. E., Ulitin A. Yu. Diagnostika opukholi golovnogogo mozga v praktike nevrologa i nejrokhirurga: klinicheskij sluchaj. Rossijskij nejrokhirurgicheskij zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2020; 12(3):74–78 (In Russ.).] EDN: <https://elibrary.ru/YJHINN>
3. Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М., Потёмкина Е.Г., Ушанов В.В., Тастанбеков М.М., Иванова Н.Е. Интракраниальные менингиомы: клинико-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2022;21(4):110–123. [Kukanov K. K., Vorobyova O. M., Zabrodskaia Yu. M., Potemkina E. G., Ushanov V. V., Tastanbekov M. M., Ivanova N. E. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). Siberian journal of oncology. 2022;21(4):110–123. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123> EDN: <https://elibrary.ru/dbarsi>
4. Заболотный Р.А., Федянин А.В., Юлчиев У.А., Галкин М.В., Козлов А.В. Комплексное лечение больных с парасагитальными менингиомами. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2019;83(4):121–125. [Zabolotny RA, Fedyanin AV, Yulchiev UA, Galkin MV, Kozlov AV. Comprehensive treatment of patients with parasagittal meningiomas. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko. 2019;83(4):121–125. (In Russ., In Engl.)] <https://doi.org/10.17116/neiro201983041121>
5. Куканов К.К., Ушанов В.В., Забродская Ю.М., Тастанбеков М.М., Воробьева О.М., Ситовская Д.А., Диконенко М.В. Пути персонализации лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):48–63. [Kukanov K. K., Ushanov V. V., Zabrodskaia Yu. M., Tastanbekov M. M., Vorobyova O. M., Sitovskaya D. A., Dikonenko M. V. Ways to personalize the treatment of patients with relapse and continued growth of intracranial meningiomas. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):48–63. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/2782-38062023-3-3-48-63>
6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU 2023621571/02.05.2023 Куканов К.К., Ушанов В.В., Воинов Н.Е. Регистр пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом. EDN: <https://elibrary.ru/vbrsbm>
7. С. Ф. Гогорян, В. П. Берснев, А. В. Ким, К. А. Самочерных, Ж. Г. Малхосян. Опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2008;4(72):39–42. [S. F. Gogorjan, V. P. Bersnev, A. V. Kim, K. A. Samochernykh, Zh. G. Malkhosyan. Opuholi golovnogogo mozga, sochetajushhiesja s gidrocefaliej. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko. 2008;4(72):39–42. (In Russ.)] EDN: <https://elibrary.ru/JXFQID>
8. M. Necmettin Pamir, Peter M. Black, Rudolf Fahlbusch. Meningiomas: a comprehensive text. Acta Neurochirurgica. 152. 1445–1445. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0622-9>
9. Коновалов А.Н., Козлов А.В., Черкаев В.А., Шиманский В.Н., Тяншин С.В., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Гольбин Д.А., Галкин М.В., Бочаров А.А., Ласунин Н.В. Проблема менингиом: анализ 80-летнего материала Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и перспективы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2013;77(1):12–23. [Kononov AN, Kozlov AV, Cherekaev VA, Shimanskii VN, Taniashin SV, Kornienko VN, Pronin IN, Golanov AV, Kobiakov GL, Shishkina LV, Ryzhova MV, Gol'bin DA, Galkin MV, Bocharov AA, Lasunin NV. Meningioma challenge: analysis of 80-year experience of Burdenko Neurosurgical Institute and future. Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko. 2013;77(1):12–23. (In Russ.)] EDN: <https://elibrary.ru/pyatkb>
10. Peyre M, Gauchotte G, Giry M, Froehlich S, Pallud J, Graillon T, Bielle F, Cazals-Hatem D, Varlet P, Figarella-Branger D, Loiseau H, Kalamarides M. De novo and secondary anaplastic meningiomas: a study of clinical and histomolecular prognostic factors. Neuro Oncol. 2018 Jul 5;20(8):1113–1121. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox231>
11. Shan B, Zhang J, Song Y, Xu J. Prognostic factors for patients with World Health Organization grade III meningiomas treated at a single center. Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(26): e7385. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007385>
12. Кондратьев С.А., Кондратьева Е.А., Кондратьев А.Н., Лестева Н.А., Куканов К.К., Иванова Н.Е. Мышечная слабость в раннем послеоперационном периоде после удаления опухоли головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2021; 13(4):51–58. [Kondratiev S. A., Kondratieva E. A., Kondratiev A. N., Lesteva N. A., Kukanov K. K., Ivanova N. E. Muscle weakness in the early postoperative period after removal of a brain tumor. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2021; 13(4):51–58. (In Russ.).] EDN: [ERBXEE](https://elibrary.ru/ERBXEE)

13. Кияшко С. С., Олюшин В. Е., Зрелов А. А., Куканов К. К., Скляр С. С., Маслова Л. Н., Иванова Н. Е. Статико-динамические нарушения у больных после микрохирургического удаления опухолей мосто-мозжечкового угла: отдалённые результаты. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022;17(1):10–14. [Kiiashko S. S., Olushin V. E., Zrelov A. A., Kukanov K. K., Sklyar S. S., Maslova L. N., Ivanova N. E. Static-dynamic disorders in patients after microsurgical resection of the cerebellopontine angle tumors: long-term results. Medical News of North Caucasus. 2022;17(1):10–14. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17003>
14. Куканов К. К., Тастанбеков М. М., Олюшин В. Е., Пустовой С. В. Хирургическое лечение пациентов с менингиомами области большого затылочного отверстия: ближайшие и отдалённые результаты. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2017;9(1):36–42. [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Olyushin V. E., Pustovoy S. V. Surgical treatment of patients with meningiomas of the foramen magnum: immediate and long-term results. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2017;9(1):36–42. (In Russ.).] eLIBRARY ID: 41260938 EDN: <https://elibrary.ru/REBCQI>
15. Куканов К. К., Тастанбеков М. М., Олюшин В. Е. Менингиомы большого затылочного отверстия: результаты хирургического и радиохирургического лечения. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2016;8 (4):26–35. [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Olyushin V. E. Meningiomas of the foramen magnum: results of surgical and radiosurgical treatment. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2016;8 (4):26–35. (In Russ.).] EDN: <https://elibrary.ru/LJHXLU> eLIBRARY ID: 41235564



АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

И. П. Марьенко, С. А. Лихачев, А. В. Клебан, М. П. Можейко

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

РЕЗЮМЕ: В статье представлен алгоритм выявления типа вестибулярной дисфункции и степени ее выраженности у пациентов с головокружением и нарушением равновесия в стадии субкомпенсации, основанный на оценке клинических, вестибулометрических, стабиллографических показателей и оценке равновесия по шкале Берга. Разработанный алгоритм позволяет дифференцировать такие виды атаксии как мозжечковая, вестибулярная, сенситивная и психогенная. Своевременное начало медицинской реабилитации в зависимости от типа и степени выраженности вестибулярной дисфункции значительно ускоряет процессы компенсации нарушенных функций и улучшает качество жизни и пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Определить тип вестибулярной дисфункции и степень ее выраженности у пациентов с головокружением и нарушением функции равновесия в период субкомпенсации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Обследовано 42 пациента с жалобами на головокружение и нарушение равновесия в анамнезе, средний возраст ($40 \pm 3,5$ лет), из них 12 мужчин и 30 женщин. Проводилось неврологическое тестирование, вестибулометрия с функциональными тестами, стабиллометрия, мануальное мышечное тестирование перикраниальных мышц. Для оценки функции равновесия использовали шкалу Берга. Нейровизуализационные исследования включали магниторезонансную томографию и компьютерную томографию.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В ходе проведенного исследования был разработан алгоритм оценки типа вестибулярной дисфункции и степени ее выраженности. Вестибулярная атаксия выявлена у 20 пациентов из 42, мозжечковая атаксия у 17 пациентов из 42 и сенситивная атаксия у 5 пациентов из 42, а также степень выраженности установленного типа атаксии у пациентов с головокружением и нарушением функции равновесия в период субкомпенсации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Своевременное определение типа вестибулярной дисфункции и степени тяжести нарушений обуславливает проведение адекватной патогенетической терапии и применение методов медицинской реабилитации. Восстановление нарушений функции равновесия зависит от нозологической формы заболевания и определяется видом атаксии, степенью ее выраженности и различными механизмами компенсации утраченных функций. Персонализированный подход в выборе методов медицинской реабилитации, работа с фобическими расстройствами вследствие нарушения функции равновесия позволит значительно повысить качество оказываемой реабилитационной помощи пациентам с атаксией различного генеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вестибулярная дисфункция, нарушение функции равновесия, атаксия, медицинская реабилитация

Для цитирования: И. П. Марьенко, С. А. Лихачев, А. В. Клебан, М. П. Можейко Алгоритм определения типа вестибулярной дисфункции у пациентов с головокружением. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):63–70. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_63

ALGORITHM FOR DETERMINING THE TYPE OF VESTIBULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH VERTIGO

I. P. Maryenko, Likhachev S. A., Kleban A. V., Mozheiko M. P.

Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery,
St. F. Skoriny 24, Minsk, Republic of Belarus, 220114

SUMMARY. The article describes an algorithm for identifying the type of vestibular dysfunction and its severity in patients with dizziness and imbalance in the stage of subcompensation, based on the assessment of clinical, vestibulometric, stabilographic parameters and the assessment of balance on the Berg scale. The developed algorithm allows differentiating such types of ataxia as cerebellar, vestibular, sensitive and psychogenic. The timely start of medical rehabilitation, depending on the type and severity of vestibular dysfunction, significantly accelerates the process of compensating for impaired functions and improves the quality of life and patients.

OBJECTIVE OF STUDY. To determine the type of vestibular dysfunction and the degree of its severity in patients with vertigo and balance disorders during the period of subcompensation.

MATERIALS AND METHODS. Examined 42 patients with complaints of vertigo and balance disorders, mean age (40 ± 3.5 years), including 12 men and 30 women. Neurological testing, vestibulometry with functional tests, stabilometry, neuroorthopedic testing of pericranial muscles, and acoustic stem potentials were performed. Neuroimaging studies cover magnetic resonance imaging and computed tomography. To evaluate balance function the Berg's scale used.

RESULTS. Algorithm for assessing the type of vestibular dysfunction developed. Vestibular ataxia detected in 20 out of 42 patients, cerebellar ataxia in 17 out of 42 patients and sensitive ataxia in 5 out of 42 patients, as well as the severity of the identified type of ataxia in patients with dizziness and impaired detection function during the subcompensation period.

CONCLUSION. Determination of the type of vestibular dysfunction and its degree determines the conduct of adequate pathogenetic therapy and the use of medical rehabilitation methods. Rehabilitation of balance function depends on the nosological form of the disease and the assessment of kind of ataxia, the severity of its and speed of compensations mechanisms of disorders functions. A personalized approach in the choice of medical rehabilitation methods, work with phobic disorders, significantly improves the quality of rehabilitation care provided to patients with ataxia of different origin.

KEY WORDS: vestibular dysfunction, balance dysfunction, ataxia, medical rehabilitation.

For citation: Maryenko I. P., Likhachev S. A., Kleban A. V., Mozheiko M. P. Algorithm for determining the type of vestibular dysfunction in patients with vertigo. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(3):63–70. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_63

Введение. Вестибулярная дисфункция (ВД) является частым симптомом заболеваний нервной системы и внутреннего уха. Жалобы на головокружение и нарушение равновесия могут являться причиной первичного обращения к врачу-неврологу в 30 % случаев [1,5].

Наиболее распространенными причинами ВД являются расстройства периферического отдела вестибулярного анализатора (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит), вестибулярная мигрень, а также психогенные расстройства. Однако, широко встречаются ВД центрального генеза (рассеянный склероз, нарушения мозгового кровообращения, дегенеративные заболевания головного мозга, травмы) [2, 4, 5, 7].

ВД сопровождается нарушениями поддержания ФР. Поддержание и управление ФР обеспечивается взаимодействием между афферентными сигналами сенсорных систем различной модальности. Роль координирующих центров восприятия выполняют кора головного мозга, ретикулярная формация, экстрапирамидная система и мозжечок, где афферентная информация от вестибулярной, зрительной и проприоцептивной систем интегрируется и осуществляется выбор оптимальной двигательной стратегии для поддержания ФР. Вестибулярные ядра обеспечивают конвергенцию и интеграцию вестибулярной афферентации с афферентацией других модальностей, связывающие вестибулярную систему практически со всеми образованиями центральной нервной системы (ЦНС) и формирующие вестибулосоматические рефлексы, а также служат структурами вестибулоокулярных механизмов мозга. Установлено, в черве мозжечка представлены проекции шейной проприоцептивной афферентации, а нейроны клочка реагируют на движения в атланто-аксиальном сочленении при движении и изменении возбудимости ипсилатерального лабиринта. Разные уровни ЦНС: спинальные, стволовые, корковые

реализуют переработку афферентной информации от сенсорных систем с последующим формированием корковых и подкорковых моторных ответов и активацией аксиальной мускулатуры и мышц конечностей [3, 15].

Независимо от медикаментозного лечения, пациентам с ВД необходимо раннее начало реабилитационных мероприятий, что способствует активации механизмов восстановления вестибулярной функции и равновесия. Медицинская реабилитация (МР) пациентов с ВД и нарушением ФР основана на стимуляции механизмов нейропластичности [2, 5].

Цель. Определить тип ВД и степень ее выраженности у пациентов с головокружением и нарушением ФР в период субкомпенсации.

Материалы и методы

Алгоритм объективной оценки типа ВД был разработан на основе клинического обследования пациентов, которое состояло из сбора жалоб, анамнеза, неврологического осмотра с детальным описанием спонтанного нистагма (СН) с характеристикой направления и интенсивности, статики и координации, состояния походки и вегетативной нервной системы, постуральной устойчивости, мануального мышечного тестирования перикраниальных мышц, разработанного экспресс-опросника определения типа ВД (рис. 1).

Комплекс диагностических исследований включал: вестибулометрию с функциональными тестами с регистрацией СН и провокационного нистагма (ПН) методом электронистагмографии или видеоокулографии, стабилometriю с проведением теста Ромберга, теста с поворотом головы, теста с оптокинетической стимуляцией (ОКС), теста на устойчивость для количественной оценки состояния ФР, мануальное мышечное тестирование перикраниальных мышц. Вид и объем нейровизуализационных исследований определялся видом установленной ВД, и включали магниторезонансную томографию (МРТ) и/или компьютерную томографию (КТ).

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ»		
Фамилия _____		
Имя _____		
Отчество _____		
Отделение _____		
Дата рождения _____		
Дата обследования _____		
Просьба внимательно прочитать вопросы и выбрать вариант ответа		
1. На что Вы жаловались и какие были симптомы в период обострения заболевания?		
ощущение вращения окружающих Вас объектов	да	нет
ощущение движения собственного тела	да	нет
нарушение равновесия при ходьбе с поворотом влево или вправо	да	нет
тенденция к поворотам — влево, вправо, назад	да	нет
неуверенность при нахождении в положении стоя — страх упасть	да	нет
чувство неустойчивости, передвигания пола	да	нет
тошнота, рвота	да	нет
головная боль	да	нет
другое...	да	нет
2. Как давно Вас беспокоит головокружение?		
1) Несколько месяцев; 2) Около 1 года; 3) До 5 лет; 4) Более 5 лет.		
3. Какое головокружение Вас беспокоит:		
1) Постоянное; 2) Приступообразное.		
4. Как часто у Вас головокружение?		
1) Постоянное (ежедневное); 2) 2–3 раза в неделю; 3) 1 раз в неделю; 4) 1–2 раза в месяц; 5) Реже 1 раза в месяц.		
5. Как долго длится приступ?		
1) Минуты; 2) Часы; 3) Постоянное (целый день).		
6. Были ли установлены причины возникновения головокружения? Если да, то какие?	да	нет

7. Можете ли Вы предвидеть приступ головокружения?	да	нет
8. Связаны ли приступы головокружения с движением?		
1) Да, появляются при движении головой, 2) Да, появляются при наклоне шеи, 3) Да, появляются при движении тела, 4) Нет, не связаны с движением.		
9. Что предшествует приступу?		
1) Шум в ухе; 2) Звон в ухе; 3) Заложенность в ухе; 4) Снижение слуха; 5) Головная боль.		
10. Что усиливает приступ?		
1) Физическая нагрузка; 2) Эмоциональное напряжение; 3) Изменение положения тела; 4) Поворот головы.		
11. Проявляется ли ухудшение слуха во время приступа?		
1) да, на левое ухо; 2) да, на правое ухо; 3) да, на оба уха; 4) нет.		
12. Сопутствует ли приступу головокружения шум в ушах?		
1) да, в левом ухе; 2) да, в правом ухе; 3) да, в обоих ушах; 4) нет.		
13. Сопутствует ли приступу головокружения ощущение полноты в ушах?		
1) да, в левом ухе; 2) да, в правом ухе; 3) да, в обоих ушах; 4) нет.		
14. Были ли у Вас в прошлом случаи воспаления уха?		
1) Да; 2) Нет.		
15. Изменились ли приступы головокружения за время болезни?		
1) Не изменились; 2) Увеличилась частота; 3) Увеличилась длительность.		
16. Были ли у Вас (или есть) какие-либо выделения из ушей?		
1) да, гнойные; 2) да, слизистые; 3) да, кровянистые; 4) нет.		
17. Были ли у Вас в прошлом травмы головы?	да	нет
18. Травма головы сопровождалась потерей сознания?	да	нет
19. Были ли у Вас травмы шейного отдела позвоночника?	да	нет

20. Если ли у Вас аллергия на что-либо?	да	нет
21. Подвергались ли Вы воздействию шума?	да	нет
22. Принимаете ли Вы какие-то лекарства?		
1) Транквилизаторы; 2) противоэпилептические средства; 3) антибиотики (гентамицин); 4) гипотензивные; 5) мочегонные средства; 6) химиотерапия; 7) нет.		
23. Курите ли Вы? (минимум одна сигарета в день)	да	нет
24. Употребляете ли вы алкоголь? (употребление более 200 мл спирта в неделю: 1 бутылка водки или 2 бутылки крепленого вина)	да	нет
25. Страдаете ли Вы укачиванием?	да	нет

26. Замечали ли Вы у себя симптомы, описанные ниже?		
раздвоение объектов, двоение контуров окружающих предметов	да	нет
онемение конечностей	да	нет
расстройство движения (слабость, неловкость при движении конечностями)	да	нет
расстройство сознания	да	нет
нарушение речи (замедленность, нечёткость)	да	нет
проблемы при глотании (поперхивание при приеме пищи, воды)	да	нет
асимметрия лица	да	нет
27. При наличии каких-либо других симптомов, просьба описать их своими словами		
Подпись пациента		

Рисунок. 1. Экспресс-опросник определения типа ВД. Fig. 1. Express questionnaire for determining the type of VD

Для качественной оценки ФР использовали шкалу Берга. По результатам балльной оценки по шкале Берга выделяли 3 степени нарушений ФР: выраженная степень соответствовала ≤ 20 баллов; умеренная степень соответствовала результатам от 20 до 30 баллов; легкая степень нарушений ФР соответствовала от 30 до 40 баллов по шкале Берга. Использование шкалы Берга позволяет оценить выраженность нарушений ФР, выявить риск падений, отследить динамику восстановления [8].

Результаты и обсуждение

Диагностический маршрут пациента с жалобами на нарушение ФР и головокружение включал следующие этапы:

1. Интервьюирование пациента с использованием экспресс-опросника выявления типа головокружения (рис. 1).

2. Опрос пациента на предмет жалоб на головокружение, нарушение ФР, падений.

3. Неврологический осмотр с оценкой высшей нервной деятельности, состояния черепных нервов, рефлексов, устойчивости в позе Ромберга, четкость выполнения координаторных проб и походки.

4. При отсутствии жалоб на нарушение равновесия и головокружение и изменений при проведении неврологического осмотра пациента, мануальном мышечном тестировании перикраниальных мышц вестибулярная функция считается нормальной и дальнейшие исследования не требуются.

5. При наличии жалоб на головокружение и нарушение равновесия, но отсутствии изменений при неврологическом осмотре, мануальном мышечном тестировании перикраниальных мышц далее прово-

дятся вестибулометрия и стабиллография с функциональными пробами, оценка равновесия по шкале Берга.

6. При наличии жалоб на головокружение и нарушение равновесия, обнаружении изменений при неврологическом осмотре и/или мануальном мышечном тестировании перикраниальных мышц далее проводятся вестибулометрия и стабиллография с функциональными пробами, оценка равновесия по шкале Берга.

7. При отсутствии изменений при проведении стабиллографии, вестибулометрии, оценке равновесия по шкале Берга более 40 баллов, вестибулярная функция считается нормальной.

8. Пациентам, у которых обнаружены патологические изменения при проведении вестибулометрии и стабиллографии с функциональными тестами, мануальном мышечном тестировании перикраниальных мышц, оценке равновесия по шкале Берга менее 40 баллов необходимо проведение нейровизуализационных методов исследования, объем которых определялся видом установленной ВД.

9. Пациенты с наличием патологических изменений при исследовании (вестибулометрия, стабиллография) подлежат динамическому наблюдению и контроль состояния вестибулярной функции под воздействием проводимой терапии с учетом выявленного вида атаксии.

В исследовании использовали мануальное мышечное тестирование перикраниальных мышц, которое широко используется в практике мануальной медицины [9–12].

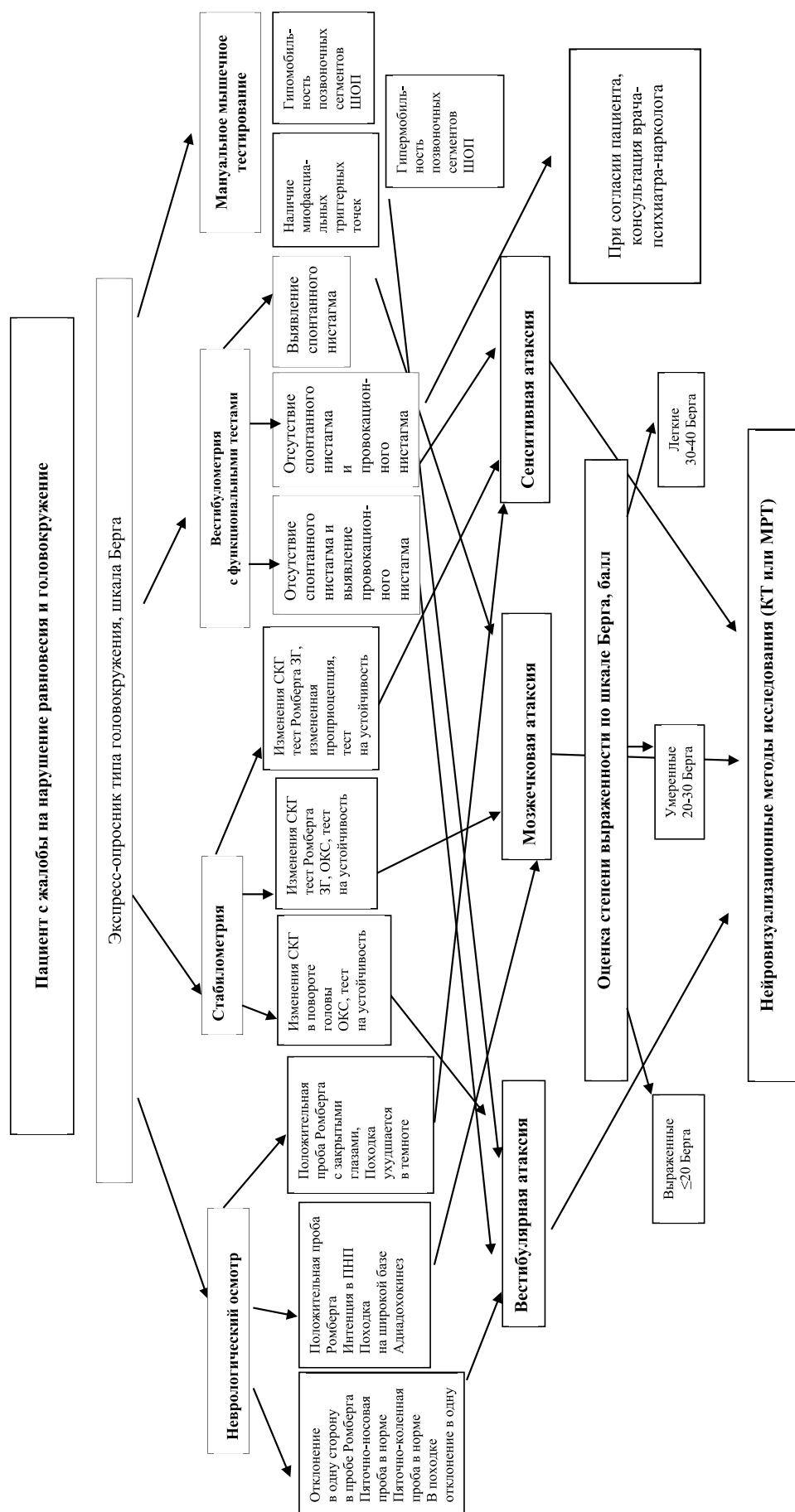


Рис. 2. Алгоритм определения типа ВД и степени ее нарушений у пациентов с головокружением в стадии субкомпенсации
Fig. 2. Algorithm for determining the type of VD and its degree in patients with dizziness in the stage of subcompensation

Мышечное тестирование перикраниальных мышц:**1. Внешний осмотр пациента.**

При осмотре обращали внимание на осанку и положение больного; есть или нет асимметрии в отдельных частях тела (положение головы, таза, уровня стояния плеч, лопаток, ягодич, анальных складок, подколенных ямок), асимметрии ромба Михаелиса, треугольников, образованных руками и боковой поверхностью туловища в области талии. Определялась выраженность физиологических изгибов позвоночника. Среди диагностических приемов, используемых мануальной медициной применяли: пальпацию, растяжение, исследование функций суставов (объем движений в суставах, «суставная игра»).

2. Исследование активных движений.

Исследуют активные движения шейного отдела позвоночника (наклоны головы вперед и разгибание шеи в сагиттальной плоскости, боковые наклоны головы во фронтальной плоскости, повороты вокруг вертикальной оси).

3. Исследование пассивных движений.

Оценивали феномен «суставной игры» при пассивных движений в межпозвонковых суставах шейного отдела позвоночника из крайних положений разгибания, сгибания, ротации, сдвига, растяжения суставов, когда полностью исчерпывается свободное движение. В норме в крайнем положении сустава посредством усиления движения можно достичь увеличения его подвижности, т.е. сустав пружинит. Отсутствие пружинирования, ощущение жесткости о снижении функционального резерва и о наличии функциональной блокады (ФБ). ФБ оценивали по степеням, предложенной предлагается Stoddard (1979):

0 степень — нет движения, анкилоз сустава;

1 степень — выраженная блокада;

2 степень — негрубая блокада;

3 степень — нормальная подвижность;

4 степень — гипермобильность.

4. Пальпаторное исследование кожи, соединительной ткани, мышц и надкостницы.

Изменения нормального состояния кожи характеризуется нарушением чувствительности (гипералгией, гиперестезией), повышением поверхностного тонуса. Рефлекторные изменения в соединительной ткани локализуются, как правило, между кожей и подкожным слоем, между подкожным слоем и фасцией. Степень выраженности этих изменений определяется по сопротивлению кожи и характерному режущему ощущению у больного, возникающему при раздражении натяжением соединительной ткани концами III и IV пальцев. При глубокой пальпации уточнялись контур мышц и величина миофасциальной триггерной точки (ТТ).

В результате оценки вестибулярной функции методом вестибулометрии при выявлении СН, меняющего направление при взгляде в разные стороны, дизритмия оптокинетического нистагма (ОКН) устанавли-

вался центральный вестибулярный синдром (ЦВС), при отсутствии СН, но выявлении ПН при гипервентиляции и пробе Вальсальвы проводилась дифференциальная диагностика между ЦВС при васкулярной компрессии преддверно-улиткового нерва и фистулой лабиринта с использованием КТ пирамид височных костей и МРТ ГМ, при отсутствии СН, но выявлении ПН при позиционных тестах (Дикса-Холлпайка, Мак-Клюра-Пагини) устанавливался периферический вестибулярный синдром, при отсутствии СН, но выявлении ПН при пробе де Клейна и наличии шума в ушах и дисфункции перикраниальных мышц устанавливалась ВД смешанного генеза [16].

В результате оценки состояния ФР методом стабиллометрии при выявлении ухудшения показателей стаатокинезиограммы (СКГ) в тесте с поворотом головы, тесте на устойчивость, при ОКС и оценке равновесия по шкале Берга менее 40 баллов, устанавливалась вестибулярная атаксия (ВА). У пациентов с изменениями в показателях СКГ в тесте Ромберга с закрытыми глазами, в тесте на устойчивость и при ОКС и оценке равновесия по шкале Берга менее 40 баллов, устанавливалась мозжечковая атаксия (МА). Значимые изменения СКГ в тесте Ромберга с закрытыми глазами и изменением проприоцепции, уменьшением площади зоны перемещения в тесте на устойчивость и оценке равновесия по шкале Берга менее 40 баллов позволяли объективизировать сенситивную атаксию (СА) [6, 14].

Степень выраженности выявленного типа атаксии производили с использованием шкалы Берга и КФР по данным стабилографии. Так при балльной оценке по шкале Берга от 30 до 40 баллов и КФР > 80 % устанавливалась легкая степень атаксии, при оценке от 20 до 30 баллов по шкале Берга и КФР ≤ 75 % устанавливалась умеренная степень атаксии, при оценке ≤ 20 баллов и КФР ≤ 55 % устанавливалась выраженная степень атаксии.

С использованием разработанного алгоритма было обследовано 42 пациента с жалобами на головокружение и нарушение ФР в анамнезе, средний возраст (40±3,5 лет), из них 12 мужчин и 30 женщин. Предложенный алгоритм позволил выявить тип ВД: ВА у 20 пациентов из 42, МА у 17 пациентов из 42 и СА у 5 пациентов из 42, а также степень выраженности установленного типа атаксии у пациентов с головокружением и нарушением ФР в период субкомпенсации.

Заключение

Атаксия представляет собой расстройство координации произвольных движений при поражении лобных долей головного мозга, мозжечка, путей глубокой чувствительности в спинном и головном мозге.

ВА обусловлена поражением периферического отдела вестибулярной системы (лабиринта внутреннего уха или вестибулярного нерва, реже — повреждениями стволовых вестибулярных структур). СА обусловлена повреждением периферических нервных волокон демиелинизирующего, аксонального или смешан-

ного характера, несущих глубокую чувствительность к спинному мозгу, или заболеваниями спинного мозга с поражением его задних столбов, где располагаются восходящие пути глубокой чувствительности. При МА развивается сложность в поддержании ФР при ходьбе, которая усиливается при поворотах туловища. При поражении коры височно-затылочной или лобной области развивается корковая атаксия.

Высокая распространенностью атаксии различного генеза у неврологических пациентов объясняет важность разработки алгоритма выявления типа атаксии и степени ее выраженности, пригодного как для первичной оценки ФР, так и для последующего контроля эффективности медицинской реабилитации. Своевременное определение типа ВД и степени тяжести нарушений обуславливает проведение адекватной патогенетической терапии и применение методов МР в зависимости от степени тяжести нарушений, что значительно ускоряет процессы компенсации нарушенных функций, укорачивает время и сроки нетрудоспособности пациента, повышает качество жизни.

Восстановление нарушений ФР зависит от нозологической формы заболевания и определяется видом атаксии, степенью ее выраженности и различны-

ми механизмами компенсации утраченных функций. Персонифицированный подход в выборе методов МР, работа с фобическими расстройствами вследствие нарушения ФР позволит значительно повысить качество оказываемой реабилитационной помощи пациентам с атаксией различного генеза.

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

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

Марьенко Ирина Павловна/
Maryenko Iryna Pavlovna
<https://orcid.org/0000-0001-6851-1016>

Лихачев Сергей Алексеевич/
Likhachev Sergey Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Клеббан Анна Владимировна/Kleban Anna Vladimirovna
<https://orcid.org/0009-0000-5406-7065>

Можейко Мария Петровна
<https://orcid.org/0000-0002-0471-9747>

Литература/References:

1. Bhattacharyya, N. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2017;156(3):1–47. <https://doi.org/10.1177/0194599816689667>
2. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Реабилитация пациентов с вестибулярными нарушениями. Медицинский Совет. 2017;(1S):33–37. [Antonenko L. M., Parfenov V. A. Rehabilitation of patients with vestibular disorders. Meditsinskiy sovet. 2017; (1S):33–37. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-33-37>
3. Грибанов А. В., Шерстенникова А. К. Физиологические механизмы регуляции постурального баланса человека Журнал медико-биологических исследований. 2013: 4 (по состоянию на 2 августа 2023) [Gribanov A. V., Sherstennikova A. K. Physiological mechanisms of regulation of human postural balance. Journal of Biomedical Research. 2013:4 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskie-mehanizmy-regulyatsii-posturalnogo-balansa-cheloveka-obzor>
4. Кияшко С. С., Олюшин В. Е., Зрелов А. А., Куканов К. К., Скляр С. С., Маслова Л. Н., Иванова Н. Е. Статико-динамические нарушения у больных после микрохирургического удаления опухолей мосто-мозжечкового угла: отдаленные результаты. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022; 17 (1):10–14. [Kiiashko S. S., Olushin V. E., Zrellov A. A., Kukanov K. K., Sklyar S. S., Maslova L. N., Ivanova N. E. Static-dynamic disorders in patients after microsurgical resection of the cerebellopontine angle tumors: long-term results. Medical News of North Caucasus. 2022; 17 (1):10–14. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17003>
5. Косивцова О.В., Яворская С.А., Фатеева Т.Г. Лечение вестибулярного головокружения у полиморбидного пациента. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):96–101. [Kosivtsova O. V., Yavorskaya S. A., Fateeva T. G. Vestibular vertigo treatment in a polymorbid patient. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10 (1):96–101. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-96-101>
6. Лихачев, С.А., Качинский А.Н. Значение некоторых показателей статической стабилотрии 2-е изд. Вестн. Оториноларингологии; 2011: 33–37. [Likhachev, S. A., Kachinsky A. N. Significance of some indicators of static stabilometry 2nd ed Vestn. Otorhinolaryngology; 2011: 33–37. (In Russ.).] EDN: PJPUOV
7. Поспелова М.Л., Терновых И.К., Руднева В.А., Алексеева Т.М., Олюшин В.Е., Ефимцев А.Ю., Куканов К.К., Лепехина А.С., Иванова Н.Е., Улитин А.Ю. Диагностика опухоли головного мозга в практике невролога и нейрохирурга: клинический случай. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020; 12(3):74–78 EDN: YJHINN [Pospelova M. L., Ternovykh I. K., Rudneva V. A., Alekseeva T. M., Olyushin V. E., Efimczev A. Yu., Kukanov K. K., Lepekhina A. S., Ivanova N. E., Ulitin A. Yu. Diagnostika opukholy golovnogogo mozga v praktike nevrologa i neirokhirurga: klinicheskij sluchaj. Rossijskij neirokhirurgicheskij zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2020; 12(3):74–78 (In Russ.).]
8. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Зайцев А.Б., и др. Валидация Шкалы баланса Берг в России. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика; 2021;13(3):12–18. [Suponeva N. A.,

- Yusupova D. G., Zimin A. A., Zaitsev A. B. and oth. Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):12–18. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-12-18>
9. Иваничев В. Г. О роли проприорецепции в миофасциальном болевом синдроме шеи при дискоординации движений. *Казанский медицинский журнал*. 2008;3. Ссылка активна на 1 сентября 2023. [Ivanichev V. G. On the role of proprioception in myofascial pain syndrome of the neck with discoordination of movements. *Kazan medical journal*. 2008;3. Accessed September 1, 2023 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/o-rol-i-proprioiretseptsii-v-miofastsialnom-bolevom-sindrome-shei-pri-diskoordinatsii-dvizheniy>
10. Likhachev S. A., Borisenko A. V., Borisov P. A. *Manualnaya terapiya nevrologicheskikh sindromov shejnogo osteohondroza*. V.: VGMU; 2001. (In Russ).
11. Travell and Simons. *Myofascial Pain and Dysfunction: A Guide to Trigger Points*. M.: Medicine; 2005. (In Russ.) <https://doi.org/10.1080/003655000750045640>
12. Лихачев С. А., Марьенко И. П., Борисенко А. В. Тарасевич Н. М., Ровбут С. Н. Влияние мануальной терапии на показатели провокационного нистагма и цервико-окулярных реакций у лиц с вертеброгенным головокружением. *Неврология и нейрохирургия. Вост. Европа*. 2012;4: 27–36. [Likhachev S. A., Maryenko I. P., Borisenko A. V. Tarasevich N. M., Rovbut S. N. Influence of manual therapy on indicators of provocative nystagmus and cervico-ocular reactions in persons with vertebrogenic vertigo. *Neurology and neurosurgery. Vost. Europe*. 2012;4:27–36. (In Russ.).] EDN: PIBTJH
13. Maryenko I. P., Likhachev S. A. *Znachenie vestibulometrii s funktsionalnymi testami v kolihestvennoj ocenke nistagma u pacientov s vestibulyarnoj paroxizmiej*. M.: Minsk; 2019. (In Russ).
14. Марьенко И. П., Лихачев С. А., Можейко М. П. Стабилографическая характеристика рецидивирующей вестибулярной дисфункции при мигрени. *Неврология и нейрохирургия. Вост. Европа*. 2020;10(3):367–380. [Maryenko I. P., Likhachev S. A., Mozheiko M. P. Stabilographic characteristics of recurrent vestibular dysfunction in migraine. *Neurology and neurosurgery. Vost. Europe*. 2020;10(3):367–380. (In Russ.).] <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.032>
15. Alekseeva N. S. *Golovokryzhenie. Otonevrologicheskie aspekty*. M.: MEDpress-inform; 2017. (In Russ).



СПОРАДИЧЕСКАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ: РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д. А. Мурзаева^{1,2,4}, Н. А. Машкина³, Е. Н. Самойлова², А. А. Прищепов^{2,4},
А. В. Симонов⁴, Ю. М. Забродская¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова
— филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова,
ул. Маяковского д. 12, Санкт-Петербург, 191014, Россия

² ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

³ ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»,

ул. Юрия Семовских, д. 10, г. Тюмень, 625062, Россия

⁴ ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», ул. Барнаульская, д. 32, г. Тюмень, 625041, Россия

РЕЗЮМЕ. Злокачественная меланотическая опухоль оболочек периферических нервов (ЗМОПН) — крайне редкая нозология, которая по последним данным, характеризуется агрессивным клиническим течением, несмотря на отсутствие гистологических признаков анаплазии, в связи с чем в последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года было изменено ее положение в рубрикации опухолей нервов из раздела доброкачественных на злокачественные, однако, до сих пор нет общепринятых стандартов ведения таких пациентов.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Мы представляем редкий случай ЗМОПН у женщины 36 лет с паравerteбральным образованием Th4-Th6 позвонков, без метастазов. После хирургического лечения по результатам морфологического и иммуногистохимического исследования была верифицирована злокачественная меланотическая опухоль оболочек периферических нервов, которая отличалась от меланомы низкой пролиферативной активностью, отсутствием митозов, некрозов, инвазивного роста, метастазов, а также наличием капсулы, кистозного компонента, связи с нервом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Описанный клинический случай редкой опухоли нервов подчеркивает ключевое значение морфологического исследования для определения степени анаплазии опухолей оболочек периферических нервов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли оболочек периферических нервов, заднее средостение, злокачественные новообразования нервов, нейрофиброматоз, видеоторакоскопия, VATS.

Для цитирования: Мурзаева Д. А., Машкина Н. А., Самойлова Е. Н., Прищепов А. А., А. В. Симонов, Забродская Ю. М. Спорадическая злокачественная меланотическая опухоль оболочек периферических нервов: редкое клиническое наблюдение. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):71–76. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_71

SPORADIC MALIGNANT MELANOTIC NERVE SHEATH TUMOR: RARE CLINICAL CASE

D.A. Murzaeva^{1,2,4}, N.A. Mashkina³, E.N. Samoilova², A.A. Prishchepov^{2,4}, A.V. Simonov⁴, Y.M. Zabrodskaya¹

¹Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, 191014, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University”,
Tyumen, 625023, Russia

³GBUZ TO «Regional Clinical Hospital № 1», Tyumen, 625062, Russia

⁴State autonomous health care institution Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”, 625041, Tyumen, Russia

ABSTRACT. Malignant melanotic nerve sheath tumor is rare disease which is characterized by aggressive clinical course. In classification of tumors CNS WHO 2021 has been changed its position from benign to malignant nerve tumors, however, there are not guidelines for treatment such patients.

CASE REPORT. We present a rare case of MMNST in a 36-year-old woman with a paravertebral tumor of Th4-Th6 vertebrae, without metastases, mitosis, necrosis, invasive growth, with low proliferative activity, also presence of capsule, cystic component, growth from nerve — these features help distinguish from melanoma. **CONCLUSION.** The clinical case of a rare nerve tumor underscores the key importance of morphological research in determining the degree of anaplasia of nerve tumors.

KEYWORDS: nerve sheath tumors, posterior mediastinum, malignant neoplasms of nerves, neurofibromatosis, videotoracoscopy, VATS.

For citation: Murzaeva D. A., Mashkina N. A., Samoilova E. N., Prishchepov A. A., Simonov A. V., Zabrodskaia Y. M. Sporadic malignant melanotic nerve sheath tumor: rare clinical case. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):71–76. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_71

Введение. Злокачественные меланотические опухоли оболочек нервов (ранее меланотические шванномы) представляют собой редкие пигментированные опухоли шванновского происхождения, которые чаще всего локализуются по ходу спинномозговых нервов, хотя описаны случаи вовлечения мозжечка, орбит, желудочно-кишечного тракта, сердца, бронхов, печени, мягких тканей и кожи. ЗМОПН чаще всего наблюдается у пациентов среднего возраста (30–40 лет) с одинаковой распространенностью среди лиц мужского и женского пола. Клинически может проявляться в виде боли, нарушений чувствительности, объемным образованием с масс-эффектом, с или без неврологического дефицита; при наличии метастазов могут проявляться системные признаки: дыхательная и печеночная недостаточность. Заболевание может ассоциироваться с комплексом Карни в 50 % случаев и в таких случаях может манифестировать на 10 лет раньше по сравнению со спорадическими аналогами, а также проявляться (до 20 % случаев) множественными образованиями. Опухоль встречается довольно редко, составляя <1 % опухолей оболочек нервов. Врачи часто не знакомы как с дифференциальной диагностикой, так и с оптимальным лече-

нием новообразований. По данным лучевых методов исследования дифференциальный диагноз опухолей нервов невозможен, так как многие особенности нейровизуализации совпадают со шванномами и нейрофибромами. Опухоль часто выглядит как ограниченное образование, иногда может наблюдаться местная инвазия в окружающие костные ткани. Тем не менее, злокачественные меланотические опухоли оболочек нервов могут быть чрезвычайно агрессивными, и лечение этих опухолей значительно отличается от их доброкачественных аналогов [1–3]. При гистологическом исследовании новообразования характеризуется наличием иммунофенотипа клеток как шванновской (S 100, SOX10), так и меланокитарной (S 100, SOX10, HMB-45, Melan-A) линии. Новообразование характеризуется собственным метилиционным профилем ДНК, отличным от шванном и меланом, а также отсутствием мутаций BRAF, NRAS, TERT, что позволяет дифференцировать от метастазов меланомы. На сегодняшний день не существует стандартных руководств по лечению ЗМОПН [1, 4–6]. Мы представляем редкий случай ЗМОПН у женщины 36 лет с паравертебральным образованием Th4-Th6 позвонков, без инвазии в окружающие ткани и метастазов.

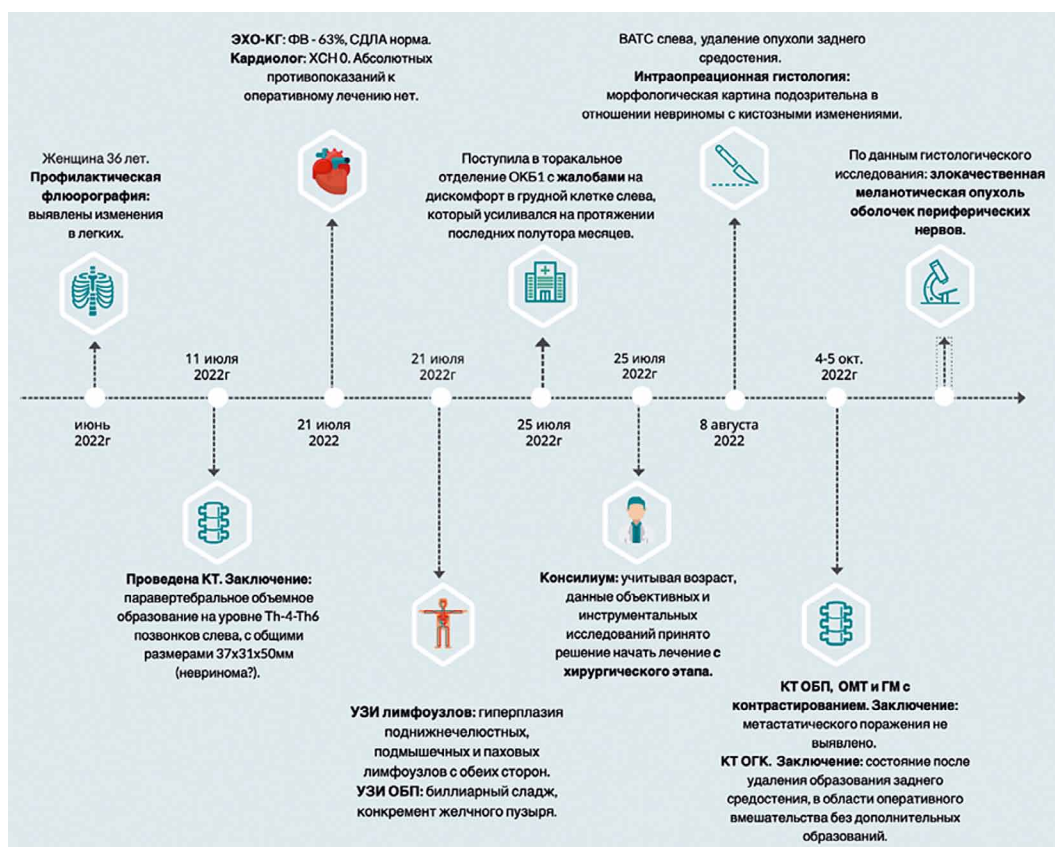


Рисунок 1. Хронология развития заболевания. Figure 1. Timeline of disease development.

Описание случая. Женщина 36 лет поступила в торакальное отделение ОКБ1 с жалобами на дискомфорт и боли в грудной клетке слева, которые усиливались на протяжении последних полутора месяцев. Изменения в легких были выявлены при прохождении профилактической флюорографии; по данным компьютерной томографии (рис. 2А-В) было обнаружено паравертебральное объемное образование на уровне Th-4-Th6 позвонков слева, общими размерами 37х31х50мм. По данным анамнеза аллергические реакции, курение, хронические заболевания, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, гепатиты, туберкулез, язвенную болезнь желудка, перенесенные ранее операции пациентка отрицала. По данным объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное; сознание ясное; положение активное. Кожные покровы физиологической окраски и влажности. Дыхание в легких везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичны. Пульс 75 уд в мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез без патологических особен-

ностей. Локальный статус: периферические лимфоузлы не пальпируются. ЭХО-КГ: ФВ — 63 %. Кардиолог: ХСН0. Абсолютных противопоказаний к оперативному лечению нет. УЗИ лимфоузлов: гиперплазия поднижнечелюстных, подмышечных и паховых лимфоузлов с обеих сторон. УЗИ ОБП: биллиарный сладж, конкремент желчного пузыря. Консилиум: учитывая возраст, данные объективных и инструментальных исследований принято решение начать лечение с хирургического этапа — VATC слева, удаление опухоли заднего средостения; макроскопически опухоль была связана со спинномозговым нервом, имела капсулу и кистозный компонент. При срочном интраоперационном гистологическом исследовании морфологическая картина была подозрительна в отношении кисты средостения и невриномы с кистозными изменениями. По данным послеоперационной компьютерной томографии головного мозга, а также органов брюшной полости и малого таза метастатического поражения не было выявлено. По данным КТ ОГК после операции: состояние после удаления образования заднего средостения (рис. 2 Г-И).

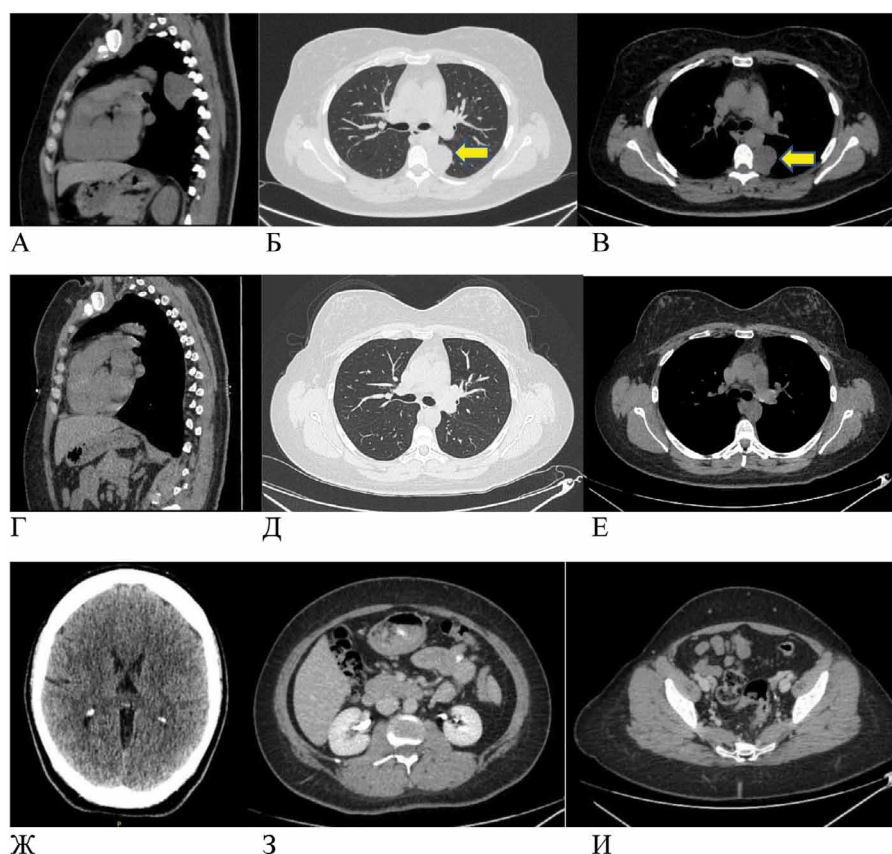
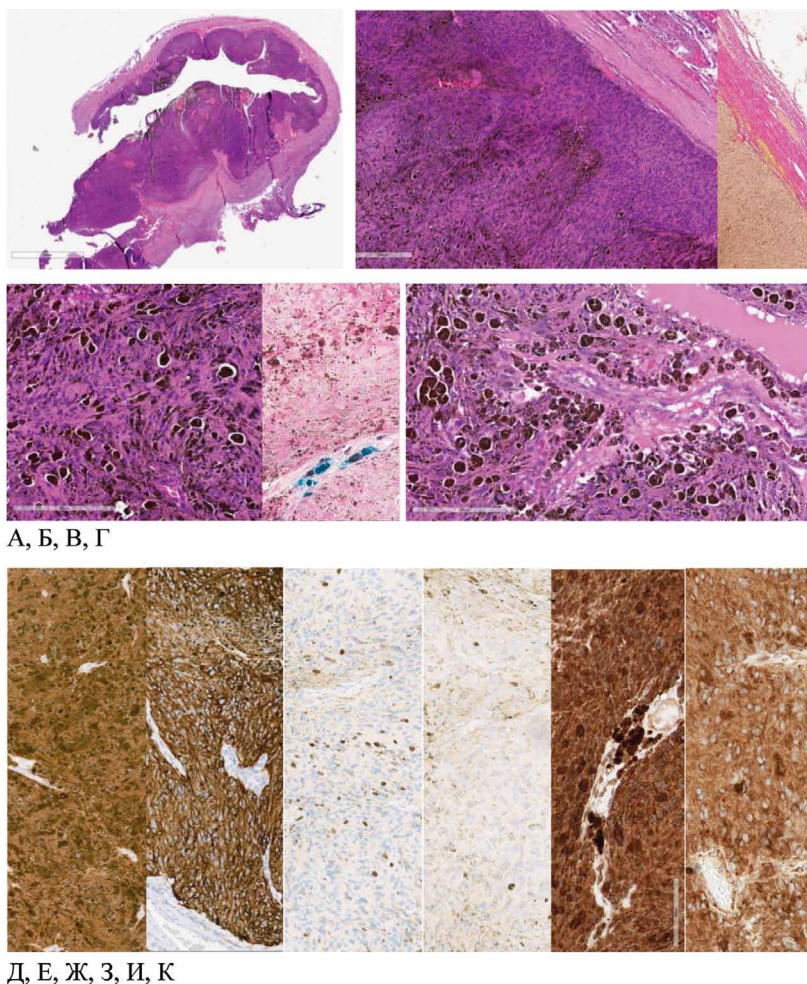


Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием. Желтой стрелкой указана опухоль. А, Б, В — до операции. В рёберно-позвоночном углу слева, позади нисходящего отдела аорты, на уровне 4–6 межрёберных промежутков определяется кистозное объемное образование шаровидной формы, с четкими ровными контурами размерами 37х31мм аксиально и 50 мм вертикально, однородной структуры, плотностью +20+24НУ. Лимфатические узлы не увеличены. Г, Д, Е — после операции. Состояние после удаления образования заднего средостения, в области оперативного вмешательства без дополнительных образований. Ж, З, И — КТ головного мозга, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием: метастатического поражения не выявлено.

Figure 2. CT scan of the chest organs. Zone of the changed signal is indicated by the yellow arrow. A, B, C — pre-op. D, E, F — post-op. G, H, I — brain CT, CT of abdominal and pelvic organs after surgery: no metastatic lesion detected.

По данным гистологического исследования (рис. 3) была верифицирована злокачественная меланотическая опухоль оболочек периферических нервов. Микроскопически в исследуемом материале определялась инкапсулированная опухоль, представленная веретеновидными клетками с вытянутыми гиперхромными ядрами и светлоэозинофильной цитоплазмой, клетки формировали разнонаправленные пучки, отмечалась тенденция к периваскулярной аранжировке клеток; умеренный клеточно-ядерный полиморфизм; отмечалось очаговое скопление темно-коричневого пигмента, который практически не изменялся при окрашивании по Перлсу (рис. 3В), что позволило исключить гемосидерин. Митозов, некрозов, инвазивного роста в капсулу

не было выявлено. Опухоль не подлежит градации по шкале FNCLCC. При иммуногистохимическом исследовании (рис. 3Д-К) в опухолевых клетках наблюдалась экспрессия S100, MelanA, меланома-коктейль, CD56, PGP9,5; без экспрессии GFAP, multiCK, CD45. Индекс пролиферативной активности по Ki-67/MIB1 до 3–7 % (оценивался в участках без пигмента). При проведении дополнительного иммуногистохимического исследования с использованием суррогатных биомаркеров для выявления молекулярных генетических альтераций в нейрофибромине (NF1) и мерлине (NF2) была выявлена экспрессия во всех опухолевых клетках, что свидетельствует об отсутствии мутаций, характерных для нейрофиброматоза 1 и 2 типов.



А, Б, В, Г

Д, Е, Ж, З, И, К

Рисунок 3. А-К. Результаты морфологического исследования.

- А) Окрашка гематоксилином и эозином, масштаб: 2 мм.
- Б) Окрашка гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, $\times 100$.
- В) Окрашка гематоксилином и эозином, по Перлсу $\times 600$.
- Г) Окрашка гематоксилином и эозином, $\times 600$.
- Д) Окрашивание S100 в опухолевых клетках. ИГХ, $\times 600$.
- Е) Окрашивание Melanoma cocktail в опухолевых клетках. ИГХ, $\times 600$.
- Ж) Окрашивание Ki-67/MIB1 в опухолевых клетках. ИГХ, $\times 600$.
- З) Окрашивание GFAP в опухолевых клетках. ИГХ, $\times 600$.
- И) Окрашивание NF1 в опухолевых клетках. ИГХ, $\times 600$.
- К) Окрашивание NF2 в опухолевых клетках. ИГХ, $\times 600$.

Figure 3. a-e. Histological features of MMPNST.

- a) Staining with hematoxylin and eosin, scale: 2 mm.
- b) Staining with hematoxylin and eosin, Van Gison $\times 100$.
- c) Staining with hematoxylin and eosin, Perls $\times 600$.
- d) Staining with hematoxylin and eosin, $\times 600$.
- e) Staining with S100. IHC, $\times 600$.
- f) Staining with Melanoma cocktail. IHC, $\times 600$.
- g) Staining with Ki-67/MIB1. IHC, $\times 600$.
- h) Staining with GFAP. IHC, $\times 600$.
- i) Staining with NF1. IHC, $\times 600$.
- j) Staining with NF2. IHC, $\times 600$.

Обсуждение. Описанный клинический случай редкой опухоли нервов подчеркивает ключевое значение морфологического исследования для определения степени анаплазии опухолей оболочек периферических нервов, дифференциальный диагноз которых невозможен на основании лучевых методов исследования. Следует отметить, что несмотря на схожий с меланомой иммунофенотип и гистологическую картину, опухоль в нашем наблюдении отличается наличием клинических признаков поражения нерва (болевого синдрома) низкой пролиферативной активностью по Ki67 и отсутствием митотических фигур на светооптическом уровне, а также отсутствием инвазивного роста; дополнительно опухоль была ограничена капсулой, макроскопически была выявлена связь с нервом, наличие характерной для опухолей нервов (в частности, для шванном) кисты, что позволяет верифицировать злокачественную меланотическую опухоль оболочек периферических нервов. Тем не менее, даже несмотря на отсутствие классических гистологических признаков анаплазии (некрозов, повышенной пролиферативной активности, митозов, инвазии в окружающие ткани, метастатического поражения), по результатам последних литературных источников было доказано более агрессивное клиническое поведение злокачественной меланотической опухоли оболочек периферических нервов по сравнению со шванномой — имеет место риск развития, как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов в 26–44 % случаев, при этом были сообщения, что при 5-летнем наблюдении пациентов только 53 % имели стабильное течение заболевания [1–2, 5–9]. Отсутствие молекулярно-генетических альтераций в NF1 и NF2 свидетельствует о наличии у вышеописанной опухоли собственного патогенетического пути, несвязанного с развитием шванном и нейрофибром; в частности, для данной нозологии характерны мутации PRKAR1A. У нашей пациентки в ближайшем послеоперационном периоде и наблюдении на протяжении полугода после операции не наблюдалось рецидивов и метастатического поражения. Необходимо дальнейшее динамическое наблюдение с целью своевременного выявления возможных осложнений заболевания.

Заключение. Осведомленность о клинических проявлениях заболевания, наряду с критическим пониманием гистологической картины имеет решающее значение для постановки точного диагноза. Диагностика ЗМОПН должна сочетать мультимодальный подход, также должно быть выполнено полное иссечение опухоли с последующим длительным наблюдением за пациентом. Необходимо дальнейшее изучение молекулярно-генетических аномалий при данной патологии с целью разработки таргетной терапии.

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

Мурзаева Джамия Адильхановна /
Dzhamilia A. Murzaeva
<https://orcid.org/0000-0002-2801-4485>

Машикина Наталья Анатольевна /
Mashkina Natalia Anatolyevna
<https://orcid.org/0000-0002-7679-0307>

Самойлова Елизавета Николаевна /
Samoilova Elizaveta Nikolayevna
<https://orcid.org/0000-0002-5645-3063>

Прищепов Александр Анатольевич /
Prishchepov Aleksandr Anatolievich
<https://orcid.org/0000-0002-5639-7321>

Симонов Алексей Владимирович /
Alexey V. Simonov
<https://orcid.org/0000-0001-8627-2469>

Забродская Юлия Михайловна /
Yulya M. Zabrodskaya
<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Литература / References

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *J Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- Torres-Mora J, Dry S, Li X, Binder S, Amin M, Folpe AL. Malignant melanotic Schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases, with a proposal for the reclassification of “melanotic schwannoma”. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(1):94–105. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182a0a150.
- Yeom JA, Song YS, Lee IS, Han IH, Choi KU. Malignant melanotic nerve sheath tumors in the spinal canal of psammomatous and non-psammomatous type: Two case reports. *World J Clin Cases.* 2022 Aug 26;10(24):8735–8741. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i24.8735. PMID: 36157803.
- Alexiev BA, Chou PM, Jennings LJ. Pathology of Melanotic Schwannoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Dec;142(12):1517–1523. DOI: 10.5858/arpa.2017-0162-RA. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29372846.
- Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol.* 2021 Jan;28(1):44–58. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000284. PMID: 32960834.
- Kwok H, Hameed M, Hwang S. Magnetic resonance imaging features and clinical course of malignant melanotic nerve sheath tumors:

- single institution experience over two decades. *Skeletal Radiol.* 2023 Feb;52(2):205–214. DOI: 10.1007/s00256-022-04171-w. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36069993.
7. Долгушин А. А., Мурзаева Д. А., Орлов А. Ю., Забродская Ю. М., Назаров А. С., Кудзиев А. В. Хирургическое лечение рецидивов опухолей оболочек периферических нервов. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова.* 2022;14 (1–2): 53–58. [Dolgushin A. A., Murzaeva D. A., Orlov A. Y., Zaborskaya Yu. M., Nazarov A. S., Kudziev A. V. Surgical treatment of recurrent tumors of peripheral nerve shells. *Russian Neurosurgical Journal named after A. L. Polenov.* 2022;14 (1–2): 53–58. (In Russ.).]. EDN: BOFJTF.
8. Мурзаева Д. А., Долгушин А. А., Забродская Ю. М., Орлов А. Ю. Патоморфологические особенности рецидивных опухолей периферической нервной системы. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова.* 2021; 13(S 1): 159–160. [Murzaeva D. A., Dolgushin A. A., Zaborskaya Yu. M., Orlov A. Y. Pathomorphological features of recurrent tumors of the peripheral nervous system. *Russian Neurosurgical Journal named after A. L. Polenov.* 2021; 13(S 1): 159–160. (In Russ.).]. EDN: TAISON.
9. Городина А. В., Назаров А. С., Орлов А. Ю. Видеоассистированная торакоскопия в хирургическом лечении паравертебральных опухолей грудного отдела позвоночника. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова.* 2021; 13 (S 1):10. [Gorodina A. V., Nazarov A. S., Orlov A. Y. Video assisted thoracoscopy in the surgical treatment of paravertebral tumors of the thoracic spine. *Russian Neurosurgical Journal. Professor A. L. Polenov.* 2021; 13 (S 1):10. (In Russ.).]. EDN: EQUYJT.



НЕЙРОБЛАСТОМЫ И ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А. С. Нечаева^{1,2}, М. В. Мацко^{3,4,5}, А. Ю. Улитин^{1,6},
Е. Н. Имянитов^{7,8}, А. Г. Иевлева⁷, И. В. Бизин⁷

¹РНХИ имени профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

²Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Ленинградская ул., 68а лит. А, Санкт-Петербург, 197758

⁴ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, 7–9, Санкт-Петербург, 9199034

⁵ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Кондратьевский пр., 72, лит. А, Санкт-Петербург, 195271

⁶ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», Кирочная ул., 41, Санкт-Петербург, 191015

⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, 197758

⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100

РЕЗЮМЕ. Нейробластомы (НБ) и ганглионейробластомы (ГНБ) центральной нервной системы являются редкими (0,8 % от всех опухолей) и мало изученными злокачественными эмбриональными опухолями у взрослых пациентов. На настоящий момент молекулярно-генетические особенности опухолей и прогноз заболевания для взрослых пациентов недостаточно исследованы, а общепринятые стандарты терапии отсутствуют.

ЦЕЛЬ. Выявить факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) взрослых пациентов с НБ и ГНБ на основе изучения их клинико-морфологических характеристик, параметров проводимого лечения, особенностей молекулярно-генетического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретро-проспективное исследование, в которое включено 15 пациентов с НБ и 16 пациентов с ГНБ 18 лет и старше. Гистологический диагноз устанавливался после иммуногистохимического исследования опухолевого материала (окрашивание на Syn, NSE, GFAP, CD99, Ki67). Методом Real-Time ПЦР оценивалась экспрессия мРНК генов TP, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, C-kit, β -тубулин III. У пациентов изучались клинические и молекулярно-генетические характеристики, объём проводимого лечения и отдаленные результаты.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с ГНБ был выше и риск рецидива (HR = 2,67; 95 % CI 1,10–6,47; $p = 0,022$), и риск смерти (HR = 8,88; 95 % CI 1,99–39,50; $p = 0,00045$), по сравнению с пациентами с НБ. Учитывая разницу в выживаемости между НБ и ГНБ, дальнейший статистический анализ производился отдельно для каждой группы пациентов. Так, у пациентов с НБ удаление опухоли в объеме 50 % и более увеличивало ОВ по сравнению с биопсией на 37,0 мес ($p = 0,042$). В то время как у пациентов с ГНБ тотальное удаление опухоли увеличивало как БРВ на 10,8 мес., так и ОВ на 28,3 мес. даже по сравнению с субтотальной резекцией ($p = 0,014$ и $p = 0,017$ соответственно). В группе пациентов с ГНБ химиотерапия (ХТ) в объеме 6 циклов темозоломидом увеличивала БРВ и ОВ по сравнению с другими схемами ХТ ($p = 0,026$ и $p = 0,025$ соответственно). По результатам молекулярно-генетического профилирования опухолей обратило на себя внимание отсутствие высокого уровня экспрессии гена VEGF в НБ. В ГНБ высокий уровень экспрессии был обнаружен в генах PDGFR- α (53,8 %, 7/13), VEGF (53,8 %, 7/13) и β -тубулина III (84,6 %, 11/13). Экспрессия VEGF выше среднего уровня ($\Delta Ct < -1,0$) достоверно увеличивала риск рецидива и летального исхода как в общей группе пациентов, так и в группе ГНБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Морфологический тип опухоли значимо влиял на длительность БРВ и ОВ у взрослых пациентов. Радикальность оперативного лечения влияла на выживаемость в обеих группах, но особенно в группе пациентов с ГНБ. У больных с ГНБ ХТ в объеме 6 циклов темозоломидом увеличивала БРВ и ОВ. Ключевым молекулярно-генетическим прогностическим маркером у взрослых пациентов с ГНБ является ген VEGF.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейробластома; ганглионейробластома; эмбриональные опухоли ЦНС, ген VEGF, ген PDGFR выживаемость, прогноз.

Для цитирования: Нечаева А. С., Мацко М. В., Улитин А. Ю., Имянитов Е. Н., Иевлева А. Г., Бизин И. В. Нейробластомы и ганглионейробластомы центральной нервной системы у взрослых пациентов: клинические и молекулярно-генетические аспекты. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):77–87. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_77

NEUROBLASTOMA AND GANGLIONEUROBLASTOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
IN ADULT PATIENTS: CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC ASPECTSA. S. Nechaeva^{1,2}, M. V. Matsko^{3,4,5}, A. Yu. Ulitin^{1,6}, E. N. Imyanitov^{7,8}, A. G. Iyevleva⁷, I. V. Bizin⁷¹ Polenov Neurosurgical Research Institute — Branch of the Almazov National Medical Research Centre,
Mayakovskogo st., 12, St. Petersburg, 191014² World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, 197341³ Napalkov State Budgetary Healthcare Institution«Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological),
Leningradskaya st., 68a lit. A, St. Petersburg, 197758⁴ St. Petersburg University, Universitetskaya Embankment, 7–9, St. Petersburg, 199034⁵ Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Kondratievsky pr., 72, lit. A, St. Petersburg, 195271⁶ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Kirochnaya st., 41, St. Petersburg, 191015⁷ N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology, Leningradskaya st., 68, St. Petersburg, 197758⁸ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya st., 2, St. Petersburg, 194100

SUMMARY. Neuroblastoma (NB) and ganglioneuroblastoma (GNB) of the central nervous system are rare (1 % of all tumors) and poorly studied malignant embryonic tumors in adult patients. Now, the molecular genetic features of tumors and the prognosis of the disease for adult patients have not been sufficiently studied, and there are no generally accepted standards of therapy.

PURPOSE OF THE STUDY. To identify factors that affect progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of adult patients with NB and GNB based on the study of their clinical and morphological characteristics, treatment parameters, and molecular genetic profile.

MATERIALS AND METHODS. A retro-prospective study was conducted, which included 15 patients with NB and 16 patients with GNB aged 18 years and older. The histological diagnosis was established after immunohistochemical examination of the tumor material (staining for Syn, NSE, GFAP, CD99, Ki67). Real-Time PCR was used to evaluate mRNA expression of TP, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, C-kit, and β -tubulin III genes. Patients were studied clinical and molecular genetic characteristics, treatment approaches and long-term results.

RESULTS. Patients with GNB had both a higher risk of recurrence (HR = 2.67; 95 % CI 1.10–6.47; $p = 0.022$) and a higher risk of death (HR = 8.88; 95 % CI 1.99–39.50; $p = 0.00045$), compared with patients with NB. Given the difference in survival between NB and GNB, further statistical analysis was performed separately for each group of patients. Thus, in patients with NB, tumor removal of 50 % or more increased OS compared to biopsy by 37.0 months ($p = 0.042$). While in patients with GNB, total tumor resection increased both PFS by 10.8 months and OS by 28.3 months, even compared with subtotal resection ($p = 0.014$ and $p = 0.017$, respectively). In the group of patients with GNB, chemotherapy (ChT) in the amount of 6 cycles with temozolomide increased the PFS and OS compared with other chemotherapy regimens ($p = 0.026$ and $p = 0.025$, respectively). According to the results of molecular genetic profiling of tumors, the absence of a high level of expression of the VEGF gene in NB attracted attention. In GNB, a high level of expression was found in the PDGFR- α (53.8 %, 7/13), VEGF (53.8 %, 7/13) and β -tubulin III (84.6 %, 11/13) genes. Expression of VEGF above the average level ($\Delta Ct < -1.0$) significantly increased the risk of recurrence and death both in the general group of patients and in the GNB group.

CONCLUSION. The morphological type of the tumor significantly influenced the duration of PFS and OS in adult patients. The radical nature of surgical treatment affected survival in both groups, but especially in the group of patients with GNB. In patients with GNB, chemotherapy in the amount of 6 cycles with temozolomide increased the PFS and OS. The key molecular genetic prognostic marker in adult patients with GNB is the VEGF gene.

KEY WORDS: neuroblastoma; ganglioneuroblastoma; embryonic tumors of the CNS, VEGF, PDGFR, survival, prognosis.

For citation: Nechaeva A. S., Matsko M. V., Ulitin A. Yu., Imyanitov E. N., Iyevleva A. G., Bizin I. V. Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma of the central nervous system in adult patients: clinical and molecular genetic aspects. Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova. 2023;15(3):77–87. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_77

Введение.

Нейробластома (НБ) и ганглионейробластома (ГНБ) центральной нервной системы (ЦНС) как в детской, так и во взрослой популяциях, относятся к редким и малоизученным эмбриональным опухолям ЦНС [1,2]. По сообщению Центрального регистра опухолей головного мозга США (CBTRUS) за период с 2015 по 2019 годы у детей эмбриональные опухоли ЦНС занимали 9,2 % от всех первичных опухолей головного мозга, а заболеваемость составила порядка 0,15 случаев на 100000 населе-

ния в год [3]. Однако для взрослых пациентов с НБ и ГНБ ЦНС цифры заболеваемости достоверно неизвестны. Кроме того, ранее учёт эпидемиологических данных осложнялся тем, что до пересмотра классификации опухолей ЦНС в 2016 года НБ и ГНБ относились к примитивным нейроэктодермальным опухолям (ПНЭО) и могли не указываться в опухолевых регистрах как отдельные нозологические единицы. Однако, благодаря упразднению термина ПНЭО в 2016 году, НБ и ГНБ выделены в отдельную группу эмбриональных опухолей ЦНС, что повлекло за со-

бой необходимость изучения прогноза заболевания и разработки подходов в терапии [2].

В настоящий момент нет общепринятых стандартов и рекомендаций по адьювантной терапии для взрослых пациентов с НБ и ГНБ. В сентябре 2021 года в National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Национальная комплексная онкологическая сеть США) были опубликованы клинические рекомендации по лечению опухолей ЦНС (Guidelines Version 1.2022, Central Nervous System Cancers), однако в них не приведены указания по лечению пациентов с НБ и ГНБ [4]. Также не изучены какие-либо клиничко-морфологические особенности и молекулярно-генетические характеристики НБ и ГНБ, которые могли бы оказывать влияние на показатели выживаемости для взрослых пациентов. В литературе описаны лишь отдельные клинические наблюдения с разными вариантами терапии у взрослых пациентов с НБ и ГНБ [5–8]. А изучение молекулярно-генетического профиля данных опухолей представлено всего в нескольких работах, при этом возраст пациентов в них не превышает 22 лет [9–12]. Наиболее значимым является исследование D. Sturm и соавт. (2016), в котором продемонстрирована молекулярно-генетическая гетерогенность эмбриональных опухолей ЦНС. На основе изучения метилиционного профиля ДНК у 30 опухолей с ранее установленным диагнозом ПНЭО авторы определили активацию гена FOXR2 как диагностический критерий для НБ, что впоследствии легло в основу 5-й редакции классификации опухолей ЦНС Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2021 года [9]. Так же важным изменением в 5-й редакции классификации стало исключение ГНБ как отдельной нозологии и включение её в рубрику НБ с активацией гена FOXR2. В клинической практике определение активации гена FOXR2 возможно далеко не во всех даже крупных клиниках мира. Поэтому постановка диагноза НБ и ГНБ до сих пор основывается на морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) критериях в подавляющем большинстве патологоанатомических лабораторий.

Целью нашей работы стало выявление факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) взрослых пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами на основе изучения их клиничко-морфологических характеристик, особенностей молекулярно-генетического профиля, параметров проводимого лечения (оперативное вмешательство и адьювантная терапия).

Материалы и методы. Проведено ретро-проспективное исследование, в которое включен 31 пациент с супратенториальными НБ и ГНБ в возрасте 18 лет и старше. Пациенты проходили хирургическое лечение и дальнейшее наблюдение в «Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени проф. А. Л. Поленова» в период с 2010 по 2022 гг.

У всех пациентов верификация гистологического диагноза проводилась в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года [2]. Патоморфологически НБ и ГНБ определялись как опухоли, характеризующиеся низкодифференцированными нейроэпителиальными клетками с зонами нейроцитарной дифференцировки, с розетками Гомера-Райта, палисадными паттернами клеток, участками некроза с зернистой кальцификацией и вариабельной стромой, наличием зон нейроцитарной дифференцировки среди слоев плотно упакованных примитивных эмбриональных клеток. В ГНБ выявлялись крупные опухолевые ганглионарные клетки. ИГХ исследование проводилось после анализа обзорных препаратов, окрашенных гематоксилином/эозином, и отбором наиболее информативных блоков. Использовались антитела к синаптофизину (Syn), глиально-фибрилярному белку (GFAP), нейроспецифической энolahе (NSE), кластеру дифференцировки 99 (CD99), а также определялся индекс пролиферативной активности Ki-67 (MIB-1). ИГХ исследование проводилось по общепринятой методике согласно протоколам фирм-производителей антител.

Для проведения молекулярно-генетического исследования использовалась технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США). В опухолевом материале от первой операции оценивалась экспрессия мРНК генов VEGF, TP, β -tubulin III, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC-1 (табл. 1). Обратная транскрипция и выделение мРНК выполнялись по ранее описанной методике [13]. Пороговые уровни для выделения низкого, высокого и среднего уровня экспрессии каждого исследуемого гена определялись как 20 и 80 перцентили значений относительной экспрессии соответствующих генов в 50 отобранных случайным образом солидных опухолей (табл. 2).

Таблица 1. Число пациентов, у которых было проведено молекулярно-генетическое исследование
Table 1. Number of patients who underwent molecular genetic studies.

мРНК гены / mRNA genes	НБ / NB (N=15) n (%)	ГНБ / GNB (N=16) n (%)
MGMT	15 (100,0 %)	15 (93,8 %)
ERCC 1	15 (100,0 %)	15 (93,8 %)
PDGFR- α	13 (86,7 %)	13 (81,3 %)
VEGF	13 (86,7 %)	13 (81,3 %)
C-kit	10 (66,7 %)	10 (62,5 %)
β III-тубулин	13 (86,7 %)	13 (81,3 %)
TP	13 (86,7 %)	13 (81,3 %)

Таблица 2. Пороговые значения ΔCt для разных уровней экспрессии мРНК генов.Table 2. Threshold values of ΔCt for different levels of gene mRNA expression.

мРНК ген / mRNA genes	VEGF	TP	β -tubulin III	PDGFRA	C-kit	MGMT	ERCC-1
уровень экспрессии генов / gene expression level							
низкий/ low	>1,8	>1,1	>5	>1,4	>3,6	>3	>1,5
средний/ medium	<1,8 >-1,3	<1,1 >-0,5	<5 >2	<1,4 >-1,8	<3,6 >-0,5	<3 >0,7	<1,5 >0
высокий/ high	<-1,3	<-0,5	<2	<-1,8	<-0,5	<0,7	<0

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось от момента первой операции до летального исхода. Радикальность выполненного хирургического лечения оценивалась с помощью изучения протоколов, а также сравнения дооперационных и послеоперационных данных МРТ головного мозга (режимы T1, T2, FLAIR, T1 с контрастным усилением), выполненной в первые 72 часа после операции, в соответствии со следующими критериями: удаление 95 % опухоли и более — тотальная резекция опухоли, 80–94 % — субтотальная резекция, 79–50 % — частичное удаление и открытая биопсия — <50 %. При анализе результатов адъювантного лечения проводился сбор информации о лучевой терапии, схемах химиотерапевтического лечения. Эффективность проведенной терапии оценивалась с помощью критериев шкалы RANO [14]. Конечный результат лечения описывался показателями безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ).

Для статистического анализ данных применялось программное обеспечение Statistica 13.6.0. Использовались методы описательной статистики: проверка на нормальность распределения выборки проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Нормально распределенные количественные данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ($M, \pm SD$). Ненормально распределенные количественные данные представлены в виде медианы и 25–75 % интерквартильного размаха ($Me, 25;75 \%$). Для номинативных признаков определялись абсолютные значения (n) и процентные доли (%). Для выявления различий между нормально распределенными количественными показателями использовали Т-критерий Стьюдента, между ненормально распределенными количественными показателями — критерий U-критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между номинативными признаками применяли двусторонний тест Фишера. Критерий статистической достоверности получаемых выводов установлен как $p < 0,05$.

Для выявления различий в продолжительности БРВ и ОВ в двух группах пациентов использовался log-rank критерий. Для визуальной демонстрации выживаемости пациентов были построены ступен-

чатые кривые Каплана-Майера, где зависимой переменной являлось наступление рецидива и летального исхода, а независимыми переменными (предикторами) выступали клинично-морфологические и молекулярно-генетические признаки.

Для оценки влияния клинично-морфологических и молекулярно-генетических переменных (предикторов) на БРВ и ОВ производилось построение прогностических моделей: однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ Кокса. Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношения рисков (HR), доверительных интервалов (95 % CI) и значения p -value.

Для визуального представления данных использовались графические возможности системы Statistica for Windows и модуль построения диаграмм Microsoft Office.

Результаты. К моменту завершения исследования рецидив наступил у 60 % пациентов с НБ и у 100 % — с ГНБ, а летальный исход зафиксирован у 26,7 % и 87,5 % пациентов соответственно. Медиана БРВ оказалась выше у пациентов с НБ, чем у пациентов с ГНБ, и составила 35,9 мес и 10,5 мес соответственно ($p = 0,022$). Медиана ОВ так же была выше у пациентов с НБ (124,5мес) по сравнению с медианой ОВ у пациентов с ГНБ (18,8 мес) ($p = 0,00045$) (рис. 1 а, б).

По данным регрессионного анализа пациенты с ГНБ имели риск рецидива почти в 2 раза выше ($HR = 2,67$; 95 % CI 1,10–6,47), а риск смерти почти в 9 раз ($HR = 8,88$; 95 % CI 1,99–39,50), чем пациенты с НБ. Учитывая значимую разницу в выживаемости, все пациенты ($n=31$) были разделены на две группы в соответствии с гистологическим диагнозом: 15 пациентов с НБ и 16 пациентов с ГНБ.

Важно отметить, что выборки пациентов были сопоставимы в отношении пола, возраста и дооперационного функционального статуса по шкале Карновского (табл. 3).

Хирургическая резекция опухоли в различных объемах — от тотальной до частичной — была выполнена в 80,7 % ($n=25$) случаев. У 6 пациентов (19,3 %), преимущественно в группе НБ ($n=5$), выполнена биопсия (табл. 4). По числу операции за весь период лечения группы пациентов были сопоставимы ($p > 0,05$).

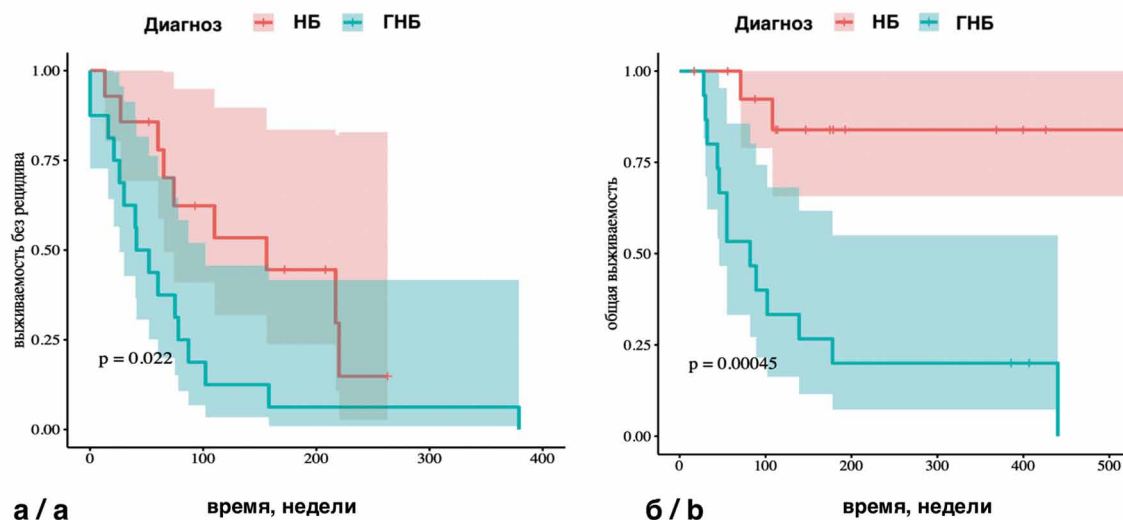


Рисунок 1. а) Безрецидивная выживаемость пациентов с НБ и ГНБ. б) Общая выживаемость пациентов с НБ и ГНБ (красная линия — НБ, голубая линия — ГНБ). Figure 1. a) Progression-free survival of patients with NB and GNB. б) Overall survival of patients with NB and GNB (red line — NB, blue line — GNB).

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов

Table 3. Clinical characteristics of patients

Клинические характеристики / Clinical Characteristics	НБ / NB (N=15)	ГНБ / GNB (N=16)	p-value
женщины / women (n,%)	4 (26,7 %)	6 (37,5 %)	0,704
мужчины / men (n,%)	11 (73,3 %)	10 (62,5 %)	
возраст в годах / age(M, SD)	36,06 (±17,69)	38,8 (±11,78)	0,604
балл по шкале Карновского / Karnofsky score (Me, 25;75)	80 (70;80)	75 (65;80)	0,707

Таблица 4. Радикальность хирургического вмешательства у пациентов с НБ и ГНБ

Table 4. Extent of Resection of NB and GNB

Объем циторедукции / Extent of Resection	НБ / NB (N=15) n (%)	ГНБ / GNB (N=16) n (%)	Всего / All patients (N=31) n (%)	p-value
тотальная резекция / gross total resection	4 (26,7 %)	3 (18,7 %)	7 (22,6 %)	0,685
субтотальная резекция / subtotal resection	2 (13,3 %)	5 (31,3 %)	7 (22,6 %)	0,394
частичная резекция / partial resection	4 (26,7 %)	7 (43,7 %)	11 (35,5 %)	0,457
биопсия / biopsy	5 (33,3 %)	1 (6,3 %)	6 (19,3 %)	0,147

При анализе влияния объема удаленной опухоли на продолжительность жизни пациентов, было выявлено, что БРВ у пациентов с НБ не зависела от радикальности проведенного вмешательства (тотальное vs субтотальное удаление, $p = 0,160$; тотальное vs частичное, $p = 0,210$; тотальное + субтотальное + частичное vs биопсия, $p=0,460$). Однако удаление опухоли в объеме 50 % и более увеличивало медиану ОВ по сравнению с биопсией на 37,0 мес ($p = 0,042$) (рис. 2).

Напротив, у пациентов с ГНБ показатели выживаемости зависели от радикальности оперативного ле-

чения. Тотальное удаление ГНБ достоверно увеличивало длительность БРВ по сравнению с субтотальной резекцией на 10,8 мес ($p = 0,014$) (рис. 3а). Медиана ОВ при тотальной резекции опухоли увеличивалась на 28,3 мес по сравнению с субтотальным удалением опухоли ($p=0,017$) (рис. 3б).

В послеоперационном периоде 96,8 % (30/31) пациентам проводилась лучевая терапия (ЛТ) или радиохирургическое лечение, а 70,9 % (22/30) пациентов получали химиотерапию (ХТ) в первой линии (табл. 5). По числу линий ЛТ и ХТ за весь период лечения группы пациентов не различались ($p > 0,05$).

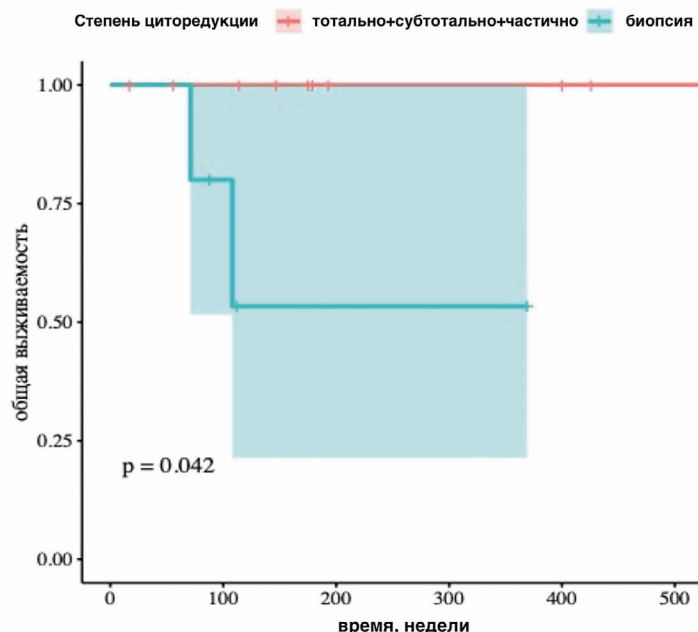


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с НБ в зависимости от объема резекции опухоли (красная линия — тотальное + субтотальное + частичное, голубая линия — биопсия).

Figure 2. Overall survival of patients with NB depending on extent of resection tumor (red line — total + subtotal + partial, blue line — biopsy)

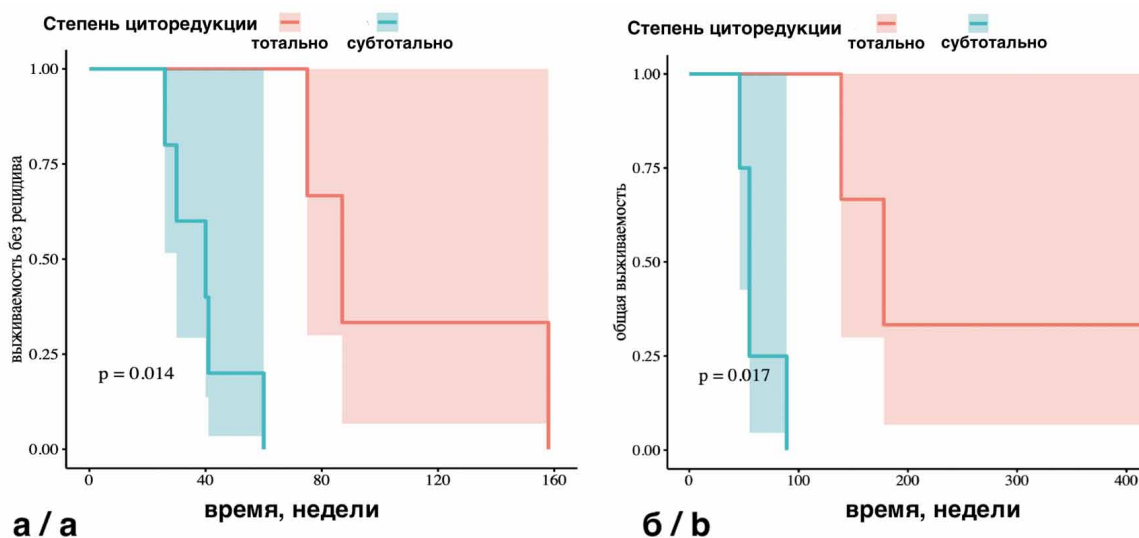


Рисунок 3. а) Безрецидивная выживаемость пациентов с ГНБ в зависимости от объема резекции опухоли.

б) Общая выживаемость пациентов с ГНБ в зависимости от объема резекции опухоли (красная линия — тотальное, голубая линия — субтотальное).

Figure 3. а) Progression-free survival of patients with GNB depending on extent of resection tumor б) Overall survival of patients with GNB depending on extent of resection tumor (red line — total, blue line — subtotal).

Как видно из таблицы 5, только у 12,9 % пациентов ($n = 4$) проведено краниоспинальное облучение (КСО). При сравнении выживаемости пациентов, проходивших ЛТ и КСО, статистически значимой разницы получено не было. Однако в медиана БРВ у пациентов с НБ была выше на 20,4 мес после ЛТ на область ложа удаленной опухоли по сравнению с КСО ($p = 0,97$). В группе ГНБ наблюдалась обрат-

ная ситуация: КСО увеличивало медиану БРВ на 5,8 мес ($p = 0,94$), а медиану ОВ — на 5,7 мес ($p = 0,83$). При этом метастазирование в спинной мозг у пациентов с ГНБ наблюдалось в два раза чаще (12,5 %, 2/16), чем у пациентов с НБ (6,7 %, 1/15), хотя и без подтвержденной статистической достоверности ($p=0,584$).

Таблица 5. Адьювантная терапия в 1-ой линии у пациентов с НБ и ГНБ.

Схема PCV/CV — прокарбазин + ломустин + винкристин / ломустин + винкристин.

Table 5. Adjuvant therapy in 1st line for patients with NB and GNB).

PCV/CV combination — procarbazine + lomustine + vincristine / lomustine + vincristine

Адьювантная терапия / Adjuvant therapy	НБ / NB (N=15) n (%)	ГНБ / GNB (N=16) n (%)	Всего / All patients (N=31) n (%)
ЛТ/радиохирургия (1-я линия) / RT/radiosurgery (1st line)			
ЛТ / RT	10 (66,7 %)	12 (75,0 %)	22 (70,9 %)
ЛТ в комбинации с темозоломидом/ RT in combination with temozolomide	1 (6,7 %)	1 (6,25 %)	2 (6,5 %)
краниоспинальное облучение / craniospinal irradiation	2 (13,3 %)	2 (12,5 %)	4 (12,9 %)
радиохирургия / radiosurgery	2 (13,3 %)	0 (0 %)	2 (6,5 %)
не проводилась / not conducted	0 (0 %)	1 (6,25 %)	1 (3,2 %)
Химиотерапия терапия (1-я линия) / Chemotherapy (1st line)			
темозоломид 2–5 циклов / temozolomide 2–5 cycles	0 (0 %)	1 (6,25 %)	1 (3,2 %)
темозоломид 6–15 циклов / temozolomide 6–15 cycles	2 (13,3 %)	4 (25,0 %)	6 (19,3 %)
цисплатин + этопозод + эдоксан / cisplatin + etopozode + edoxan	2 (13,3 %)	1 (6,25 %)	3 (9,7 %)
цисплатин+этопозид/cisplatin + etoposide	3 (20,0 %)	3 (18,75 %)	6 (19,3 %)
PCV/CV	3 (20,0 %)	0 (0 %)	3 (9,7 %)
Винкристин + доксорубицин + эдоксан / vincristine + doxorubicin + edoxan	2 (13,3 %)	1 (6,25 %)	3 (9,7 %)
не проводилась / not conducted	2 (13,3 %)	6 (37,5 %)	8 (25,9 %)
нет данных / no data	1 (6,7 %)	0	1 (3,2 %)

У пациентов с НБ длительность БРВ и ОВ не зависела от какой-либо из используемых схем ХТ ($p > 0,05$). Напротив, у пациентов с ГНБ при сравнении терапии темозоломидом (6 циклов и более), и других схем ХТ была выявлена статистически значимая разница в выживаемости. Так медиана БРВ достигла 50,6 мес при проведении ХТ 6-ю циклами темозоломида, а при проведении других схемах ХТ — 9,8 мес ($p = 0,026$) (рис. 4 а), медиана ОВ соста-

вила 81,7 мес и 14,4 мес соответственно ($p = 0,025$) (рис. 4 б).

При сравнении типов ответа на первую линию терапии в группах пациентов было показано, что у пациентов с ГНБ чаще всего была стабилизация заболевания, а у пациентов с НБ чаще наблюдался полный ответ на терапию (табл. 6). Однако статистически достоверной разницы в типах ответа НБ и ГНБ на терапию не обнаружено.

Таблица 6. Ответ на первую линию терапии (по критериям RANO) у пациентов с НБ и ГНБ.

Table 6. Response to first-line therapy (according to RANO criteria) in patients with NB and GNB.

Ответ на терапию 1-й линии / Response to 1 st line adjuvant therapy	НБ / NB (N=15) n (%)	ГНБ / GNB (N=16) n (%)	Всего / All patients (N=31) n (%)	p-value
полный / complete response	5 (33,3 %)	4 (25,0 %)	9 (29,0 %)	0,704
частичный / partial response	4 (26,7 %)	2 (12,5 %)	6 (19,3 %)	0,394
стабилизация / stable disease	4 (26,7 %)	7 (43,8 %)	11 (35,5 %)	0,457
прогрессирование заболевания / progressive disease	1 (6,7 %)	3 (18,7 %)	4 (12,9 %)	0,599
нет данных / no data	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)	

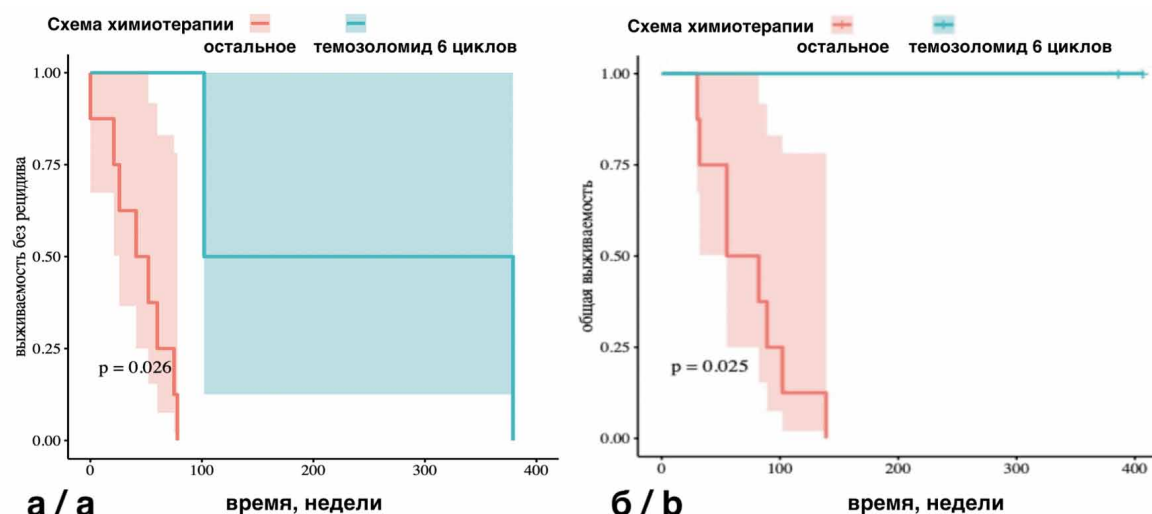


Рисунок 4. а) Безрецидивная выживаемость пациентов с ГНБ в зависимости от схем химиотерапии. б) Общая выживаемость пациентов с ГНБ в зависимости от схем химиотерапии. (голубая линия — 6 циклов темозоломидом, красная линия — другие режимы ХТ).

Figure 4. а) Progression-free survival of patients with GNB depending on chemotherapy б) Overall survival of patients with GNB depending on chemotherapy (blue line — 6 cycles of temozolomide, red line — other chemotherapy regimens).

По результатам молекулярно-генетического исследования выявлено, что в НБ в чаще всего наблюдалась низкая или средняя экспрессия мРНК исследуемых генов (рис. 5 а). Высокий уровень экспрессии наблюдался только в гене β -тубулин III у 53,8 % пациентов ($n = 7$). В НБ ни в одном случае не выявлен высокий уровень экспрессии гена VEGF. В ГНБ преимущественно высокие уровни экспрессии определялись в трех генах: PDGFR- α (53,8 %, $n = 7$), VEGF (53,8 %, $n = 7$) и β -тубулин III (84,6 %, $n = 11$) (рис. 5 б). Статистически значимое различие между НБ и ГНБ отмечалось только в экспрессии гена VEGF ($p = 0,002$).

При оценке влияние молекулярно-генетических aberrаций на риск рецидива и смерти в общей группе пациентов было выявлено, что средний и высокий уровни экспрессии гена VEGF и C-kit увеличивали

риск возникновения рецидива заболевания в 2,68 и 4,9 раз соответственно (табл. 7).

Так же в общей группе пациентов средний и высокий уровни экспрессии гена VEGF, C-kit, ERCC1 увеличивали риск летального исхода заболевания в 5,99, 8,56 и 3,88 раз соответственно (табл. 8).

Отдельно в группе пациентов с НБ взаимосвязи между экспрессией мРНК генов и продолжительностью жизни не обнаружено. Однако у пациентов с ГНБ экспрессия гена VEGF < -1 (средний и высокий уровни экспрессии) достоверно снижала как БРВ, так ОВ ($p = 0,034$ HR 7,5; 95 % CI 1.4–37 и $p = 0,014$ HR = 9.1; 95 % CI 1.2–19 соответственно) (рис 6).

Стабильным влиянием на продолжительность жизни пациентов как в общей группе, так и в группе пациентов с ГНБ, обладал только ген VEGF.

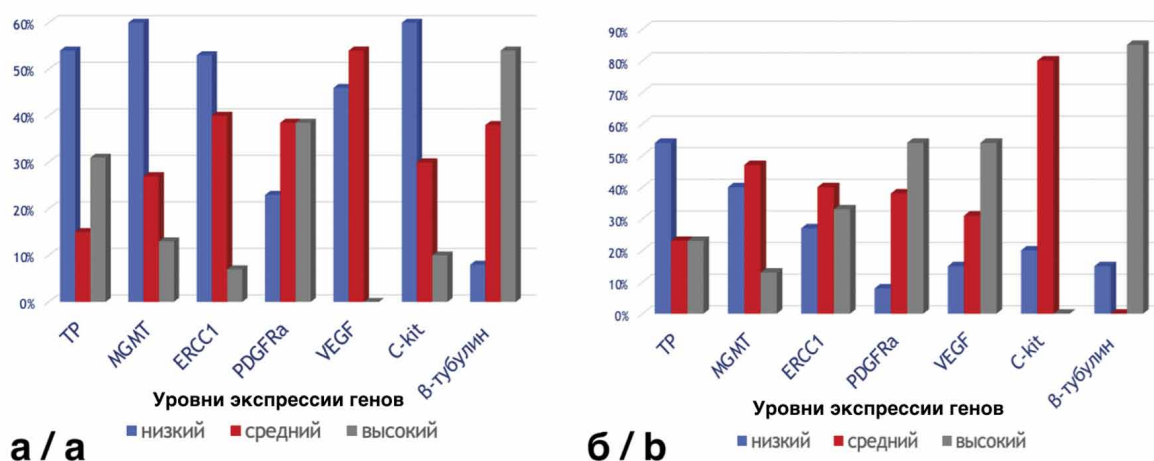


Рисунок 5. а) Экспрессия мРНК генов в НБ. б) Экспрессия мРНК генов в ГНБ.

Figure 5. а) mRNA genes expression in NB. б) mRNA genes expression in GNB.

Таблица 7. Гены, увеличивающие риск рецидива в общей группе пациентов
Table 7. Genes, that increase the risk of recurrence in all patients

Уровни экспрессии генов / Gene expression levels	Однофакторный регрессионный анализ Кокса / Univariate Cox regression analysis		Многофакторный регрессионный анализ Кокса / Multivariate Cox regression analysis	
	Отношение рисков / Hazard ratio (95 % CI)	p-value	Отношение рисков / Hazard ratio (95 % CI)	p-value
Средний + высокий / medium+high VEGF ($\Delta Ct < -1$)	2.68 (1.03–6.99)	0.042	11.45 (2.4–54.3)	0.002
Средний + высокий / medium+high C-kit ($\Delta Ct < 3.6$)	4.9 (1.4–16.1)	0.008	7.83 (1.9–31.7)	0.003

Таблица 8. Гены, увеличивающие риск летального исхода в общей группе пациентов
Table 8. Genes that increase the risk of death in all patients

Уровни экспрессии генов / Gene expression levels	Однофакторный регрессионный анализ Кокса / Univariate Cox regression analysis		Многофакторный регрессионный анализ Кокса / Multivariate Cox regression analysis	
	Отношение рисков / Hazard ratio (95 % CI)	p-value	Отношение рисков / Hazard ratio (95 % CI)	p-value
Средний + высокий / medium+high VEGF ($\Delta Ct < -1$)	5.99 (1.8–19.2)	0.002	17.58 (2.32–132)	0.054
Средний + высокий / medium+high C-kit ($\Delta Ct < 3.6$)	8.56 (1.69–43.4)	0.009	57.05 (3.34–971.9)	0.005
Средний + высокий / medium+high ERCC 1 ($\Delta Ct < 1.5$)	3.88 (1.08–13.8)	0.036	7.81 (1.11–55.0)	0.038

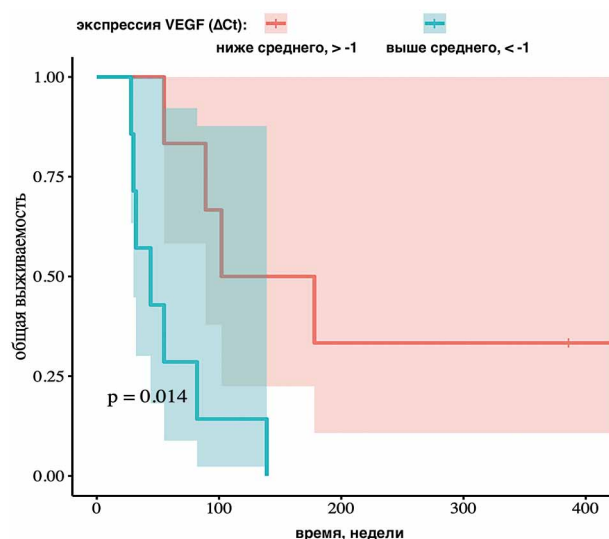


Рисунок 6. Общая выживаемость у пациентов с ГНБ в зависимости от экспрессии гена VEGF (красная линия — $\Delta Ct > -1.0$, голубая линия — $\Delta Ct < -1.0$).
Figure 6. Overall survival of patients with GNB depending on VEGF expression (red line — $\Delta Ct > -1.0$, blue line — $\Delta Ct < -1.0$).

Обсуждение. Как было сказано ранее, НБ и ГНБ ЦНС — очень редкая патология, поэтому провести сравнительный анализ публикаций с настоящим исследованием затруднительно. В доступной базе данных нам встретились лишь две работы, в которых проводилась оценка лечения и продолжительности жизни пациентов с НБ и ГНБ. Так J. Bennett и L. Rubinstein в 1984 году описали 70 случаев пациентов с НБ и ГНБ в возрасте от 2 месяцев до 60 лет,

и только 9 пациентов были старше 18 лет [15]. Кроме того, исследование выполнено в до иммуногисто-химическую эру, что ставит под сомнение правильность гистологического диагноза, а значит в исследование могли быть ошибочно включены пациенты со схожей морфологической картиной опухолями. Во второй работе, опубликованной в 2020 году X. Lu et al, при анализе базы данных SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) с 1973 по 2013 гг. выявлено 280 пациентов с НБ и ГНБ, но у 46,4 % пациентов опухоль первично поражала спинной мозг [16]. А также стоит учитывать, что старше 19 лет было 72 (25,7 %) пациента, а молекулярно-генетические профиль опухолей и особенности химиотерапевтического лечения не изучались.

По результатам нашего исследования выживаемость пациентов с НБ и ГНБ значительно различалась. Так, у пациентов с ГНБ был выше как риск рецидива, так и риск смерти ($HR = 2,67$; 95 % CI 1,10–6,47; $p = 0,022$ и $HR = 8,88$; 95 % CI 1,99–39,50; $p = 0,00045$ соответственно). А в исследовании X. Lu et al (2020) продолжительность жизни пациентов с ГНБ была выше, чем у пациентов с НБ ($p = 0,016$) [16]. Но как было сказано ранее, в работе авторов 74,3 % пациентов были детьми, а оценка выживаемости пациентов с НБ и ГНБ в отдельно для детей и взрослых не проводилась.

В нашей работе радикальность оперативного лечения улучшала прогноз как для пациентов с НБ, так и с ГНБ. Но если у пациентов с ГНБ необходимо стремиться к тотальному удалению опухоли, что увеличит и БРВ ($p = 0,014$), и ОВ ($p = 0,017$), то у пациентов с НБ для улучшения ОВ достаточно резеци-

ровать опухоль в объеме 50 % ($p = 0,042$). В исследовании X. Lu et al (2020) не проводилось сравнение продолжительности жизни в зависимости от радикальности операции, но пациенты, которым не выполнялось оперативное лечение, имели прогноз хуже ($p = 0,0001$) [16].

Поскольку до 2022 года не существовало четких протоколов лечения взрослых пациентов с НБ и ГНБ [17], в большинстве описанных в литературе клинических наблюдениях химиотерапия либо совсем не проводилась, либо информация о ее проведении отсутствовала, в ряде случаев химиотерапевтические подходы были аналогичны применяемым при глиобластоме [5–7, 18, 19]. В нашей группе пациентов с ГНБ проведение химиотерапии темозоломидом в объеме 6 циклов увеличивало как БРВ ($p = 0,026$), так и ОВ ($p = 0,025$). Но для пациентов с НБ ни одна из применяемых схем ХТ не оказала значимое влияние на продолжительность жизни. Что касается лучевой терапии, то вопрос о показаниях для КСО взрослых пациентов остается открытым, в особенности если отсева по ликворопроводящим путям не подтверждены клинически и радиологически. В вышеупомянутой работе J. Bennett и L. Rubinstein (1984) метастазы в спинной мозг по данным аутопсии выявлены в 40 % случаев. Поэтому авторы предложили профилактическое КСО для всех пациентов с НБ и ГНБ [15]. Однако, в нашем исследовании прижизненно метастазы в спинной мозг обнаружены лишь у 9,7 % пациентов ($n = 3$). При этом в группе НБ медиана БРВ была выше у пациентов после ЛТ на область ложа удаленной опухоли, а в группе ГНБ — при проведении КСО. Вопрос приоритетности выбора КСО или ЛТ на ложе удаленной опухоли у данной группы пациентов требует дальнейшего исследования.

Изучение экспрессии мРНК генов VEGF, TP, β -tubulin III, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC-1 в НБ и ГНБ с определением их влияния на риск рецидива заболевания и смерти пациентов ранее не проводилось. Исключением является работа A. Korshunov et al. (2016), в которой метилирование промотора гена MGMT встречалось в 67 % случаев при анализе 22 образцов НБ у пациентов в возрасте 12–39 лет [20]. А в ранее упомянутом исследовании D. Sturm et al. (2016) описаны молекулярно-генетические aberrации, имеющие диагностическую ценность, но в работе отсутствует клиническая составляющая (оперативное лечение, ЛТ/ХТ, продолжительность жизни). Нами же было показано, что для НБ характерно отсутствие высокого уровня экспрессии гена VEGF в отличие от ГНБ ($p = 0,006$). Экспрессия ген VEGF выше среднего уровня ($\Delta Ct < -1,0$) увеличивала риск рецидива (HR 11.45; 95 % CI 2.4–54.3; $p = 0,002$) и смерти (HR 17.58; 95 % CI 2.32–132; $p = 0,054$) как в общей группе пациентов, так и в группе пациентов с ГНБ ($p = 0,034$ HR 7.5; 95 % CI 1.4–37 и $p = 0,014$ HR = 9.1; 95 % CI 1.2–19 соответственно), что может лечь в основу использования таргетной терапии моноклональным антителом Бевацизумаб.

В проведенном нами исследовании нельзя игнорировать некоторые ограничения, например отсутствие определения активации гена FOXR2 в НБ и ГНБ, чего требует 5-я редакция классификации опухолей ЦНС ВОЗ. Однако очень небольшое число клиник могут позволить себе данное исследование, в связи с чем иммуногистохимическое типирование опухолей пока остается самым распространенным методом верификацией диагноза. Так же учитывая небольшое количество пациентов и разнородность схем химиолучевой терапии, для пациентов с НБ не удалось статистически доказать влияние одной из них на продолжительность жизни. Ценностью же нашего исследования является анализ долгосрочных результатов лечения взрослых пациентов с редкими эмбриональными опухолями ЦНС (НБ и ГНБ) с оценкой времени рецидива и смерти пациентов. Более того доказана кардинальная разница в длительности БРВ и ОВ у пациентов с НБ и ГНБ. Поэтому исключение ГНБ из классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, по нашему убеждению, является преждевременным. При формировании нозологических единиц в классификации необходимо учитывать не только морфо-молекулярные характеристики, но и различия в прогнозе заболевания для пациентов.

Заключение. В данной статье были проанализированы клиничко-морфологические и молекулярно-генетические факторы, влияющие на выживаемость взрослых пациентов с НБ и ГНБ ЦНС. Было показано, что морфологический тип опухоли (наличие опухолевого ганглионарного компонента) кардинально влиял на длительность БРВ и ОВ у взрослых пациентов. Так у пациентов с ГНБ риск рецидива и смерти выше, чем у пациентов с НБ. При планировании оперативного лечения у пациентов с ГНБ необходимо стремиться к тотальному удалению опухоли, что существенно улучшает прогноз. У пациентов с НБ допустима резекция опухоли в объеме более 50 %. У пациентов с ГНБ в первой линии терапии необходимо проводить химиотерапию темозоломидом в объеме более 6 циклов. Открытым остается вопрос о проведении профилактического краниоспинального облучения, хотя у пациентов с ГНБ такой подход мог бы увеличить продолжительность жизни. Из изученных молекулярно-генетических aberrаций только ген VEGF являлся прогностически значимым маркером у взрослых пациентов с ГНБ, что может лечь в основу использования таргетной терапии моноклональным антителом Бевацизумаб. Для пациентов с НБ при дальнейшем накоплении клинического материала планируется определить наиболее эффективную схему химиотерапии.

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

Анастасия Сергеевна Нечаева /
Anastasia Sergeevna Nechaeva
<https://orcid.org/0000-0001-9898-5925>

Марина Витальевна Мацко /
Marina Vitalievna Matsko
<https://orcid.org/0000-0003-1564-0943>

Алексей Юрьевич Улитин /
Alexey Yurievich Ulitin
<https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>

Евгений Наумович Имянитов /
Evgeny Naumovich Imyanitov
<https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Аглая Геннадиевна Иевлева /
Aglaya Gennadiyevna Iyevleva
<https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>

Илья Валерьевич Бизин /
Ilya Valeryevich Bizin
<https://orcid.org/0000-0001-6279-2312>

Литература / References

- David N. L., Arie P., Pieter W., Daniel J. B., Ian A. C., Dominique F. B., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
- Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Caveness W. K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica.* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Ostrom Q. T., Price M., Neff C. et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Supplement_5): v1–v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202
- Baehring J., Brem S., Butowski N., et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2021 Central Nervous System Cancers [Internet]. 2021. Available from: www.nccn.org/home/
- Tanaka M., Shibui S., Nomura K., et al. Pineal ganglioneuroblastoma in an adult. *J Neurooncol.* 1999; 44:169–73. DOI: 10.1023/A:1006308205805
- Nishihara H., Ozaki Y., Ito T., et al. A case of cerebral ganglioneuronal tumor in the parietal lobe of an adult. *Brain Tumor Pathol.* 2008;25(1):45–9. DOI: 10.1007/s10014-008-0229-5
- Hosaka T., Nukui H., Koizumi H., et al. Ganglioneuroblastoma of the Anterior Skull Base with a Long-term Follow-up Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1982;22(9):757–62. DOI: 10.2176/nmc.22.757
- Schipper M. H., Van Duinen S. G., Taphoorn M. J., et al. Cerebral ganglioneuroblastoma of adult onset: Two patients and a review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2012; 114(6):529–34. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.03.015
- Sturm D., Orr B. A., Toprak U. H., et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016 Feb 25;164(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015
- Schwalbe E. C., Hayden J. T., Rogers H. A., et al. Histologically defined central nervous system primitive neuro-ectodermal tumours (CNS-PNETs) display heterogeneous DNA methylation profiles and show relationships to other paediatric brain tumour types. *Acta Neuropathol.* 2013;126(6):943–6. DOI: 10.1007/s00401-013-1206-6
- Korshunov A., Okonechnikov K., Schmitt-Hoffner F., et al. Molecular analysis of pediatric CNS-PNET revealed nosologic heterogeneity and potent diagnostic markers for CNS neuroblastoma with FOXR2-activation. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):20. DOI: 10.1186/s40478-021-01118-5
- Hwang E. I., Kool M., Burger P. C., et al. Extensive Molecular and Clinical Heterogeneity in Patients with Histologically Diagnosed CNS-PNET Treated as a Single Entity: A Report From the Children's Oncology Group Randomized ACNS 0332 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:3388–95. DOI: 10.1200/JCO.2017.
- Mitiushkina N. V., Iyevleva A. G., Poltoratskiy A. N. et al. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides. *Cancer cytopathol.* 2013;121(7):370–6. DOI: 10.1002/cncy.21281
- Wen P. Y., Macdonald D. R., Reardon D. A., et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3541
- Bennett J. J., Rubinstein L. J. The biological behavior of primary cerebral neuroblastoma: A reappraisal of the clinical course in a series of 70 cases. *Annals of Neurology.* 1984;16(1):21–7. DOI: 10.1002/ana.410160106
- Lu X., Zhang X., Deng X., et al. Incidence, Treatment, and Survival in Primary Central Nervous System Neuroblastoma. *World Neurosurg.* 2020;140: e61–72. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.04.145
- Улитин А. Ю., Мацко М. В., Кобыяков Г. Л., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (12). 113–140. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140 [Ulitin A. Yu., Matsko M. V., Kobayakov G. L., et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2, 2022 (12).* 113–140. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140 (in Russ.)]
- Nakazato Y., Hosaka N. A 32-year-old man with left temporal lobe tumor. *Neuropathology.* 2004;24(3):261–2. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2004.00556.x
- Akin M., Ergen S. A., Öz B., et al. Ventricular ganglioneuroblastoma in an adult and successful treatment with radiotherapy. *Balkan Med J.* 2014;31(2):173–6. DOI: 10.5152/balkanmedj.2014.13155
- Korshunov A., Capper D., Reuss D., et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. *Acta Neuropathol.* 2016;131(1):137–46. DOI: 10.1007/s00401-015-1493-1



МАЛОИНВАЗИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛЬНОГО ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА ГЛИОБЛАСТОМ (пилотное исследование)

О. В. Острейко, В. Ю. Чербило, А. И. Холявин,
Г. В. Гаврилов, А. А. Гусев, О. Ю. Вековищева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Л. Толстого ул., 6–8, Санкт-Петербург, 197022

РЕЗЮМЕ. Малоинвазивные циторедуктивные операции актуальны для хирургии церебральных злокачественных глиом. Стереотаксическая лазерная гипертермия — наиболее распространенная циторедуктивная операция при внутримозговых опухолях. Цель исследования: оценить эффективность и безопасность разработанного оригинального метода малоинвазивной лазерной гипертермии для лечения локального рецидива глиобластом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: методом малоинвазивной лазерной гипертермии (MILH) прооперировано 16 больных с рецидивными глиобластомами. Наведение на опухоль осуществлялось с помощью нейронавигационной станции Medtronic 7. Средний возраст был 48 лет. Локализация опухолей супратенториальная. Рецидивы с мультифокальным ростом составили 75 %. Средний объем опухоли 4.0 см³. Оценка по шкале Карновского (KPS) при поступлении 78,1 б. Операции выполнены в нейрохирургическом отделении ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Прослежена выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Длительность операции MILH 143 мин. Тотально гипертермия выполнена у 56,3 %, у всех остальных — субтотально 43,7 %. KPS после операции в группе MILH была 78,8 б. Выживаемость в группе MILH после лазерной операции была 10 мес., общая выживаемость 26 мес. Послеоперационная летальность 0 %. Большинство больных выписано в течение 5 дней после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: MILH малотравматичная эффективная и безопасная циторедуктивная операция, позволявшая уменьшить объем рецидивной опухоли и достигнуть послеоперационной выживаемости 10 мес. Стабильный статус по KPS и легкая переносимость больными операции, короткий послеоперационный койко-день позволяют быстро продолжить противоопухолевое лечение. MILH рассматривается для больных с рецидивными ГБМ, особенно глубокой локализации, которым открытая реоперация сопряжена с высокими рисками. Актуальность MILH возрастает при рецидивных ГБМ с молекулярно-генетическим профилем, предполагающим резистентность к стандартному противоопухолевому лечению, а также при наличии остаточной опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазерная гипертермия, продолженный рост глиобластом, лечение глиобластом, выживаемость с глиобластомами, малоинвазивные операции

Для цитирования: Острейко О. В., Чербило В. Ю., Холявин А. И., Гаврилов Г. В., Гусев А. А., Вековищева О. Ю. Малоинвазивная лазерная гипертермия в комплексном лечении локального продолженного роста глиобластом (пилотное исследование). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):88–96. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_88

MINIMALLY INVASIVE LASER HYPERTHERMIA IN THE COMPLEX TREATMENT OF LOCAL CONTINUED GROWTH OF GLIOBLASTOMAS (PILOT STUDY)

O. V. Ostreyko, V. Yu. Cherebillo, A. I. Kholyavin, G. V. Gavrilov, A. A. Gusev, O. Yu. Vekovischeva

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8, L. Tolstogo, St. Petersburg, 197022

SUMMARY. Minimally invasive cytoreductive operations are relevant for surgery of cerebral malignant gliomas. Stereotactic laser hyperthermia is the most common cytoreductive operation for intracerebral tumors.

The PURPOSE OF THE STUDY: to evaluate the efficacy and safety of the developed original method of minimally invasive laser hyperthermia for the treatment of local recurrence of glioblastomas.

MATERIALS AND METHODS: 16 patients with recurrent glioblastomas were operated on using minimally invasive laser hyperthermia (MILH). Aiming at the tumor was carried out using the neuronavigation station Medtronic 7. The average age was 48 years. Localization of tumors is supratentorial. Relapses with multifocal growth were 75 %. The average tumor volume is 4.0 cm³. Score on the Karnofsky scale (KPS) at admission 78.1 b. Operations were performed in the neurosurgical department of the St. Petersburg State Medical University. acad. I. P. Pavlova. Survival has been tracked.

RESULTS. Duration of MILH operation 143 min. Total hyperthermia was performed in 56.3 %, in all the rest — subtotally 43.7 %. KPS after surgery in the MILH group was 78.8 bp. Survival in the MILH group after laser surgery was 10 months, overall survival was 26 months. Postoperative mortality 0 %. Most patients were discharged within 5 days after surgery.

CONCLUSION. MILH is a low-traumatic, effective and safe cytoreductive operation that allowed to reduce the volume of a recurrent tumor and achieve a postoperative survival of 10 months. Stable KPS status and easy tolerability of surgery by patients, short postoperative bed-day allow to quickly continue antitumor treatment. MILH is considered for patients with recurrent GBM, especially those with deep localization, in whom open reoperation is associated with high risks. The relevance of MILH increases in recurrent GBM with a molecular genetic profile suggesting resistance to standard anticancer treatment, as well as in the presence of residual tumor.

KEYWORDS: laser hyperthermia, recurrence glioblastomas, treatment of glioblastomas, survival with glioblastomas, minimally invasive surgery

For citation: Ostreyko O. V., Cherebillo V. Yu., Kholyavin A. I., Gavrilov G. V., Gusev A. A., Vekovischeva O. Yu. Minimally invasive laser hyperthermia in the complex treatment of local continued growth of glioblastomas (pilot study). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(3):88–96. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_88

Введение. Глиобластома (ГЛБ) остается самой агрессивной первичной опухолью головного мозга. Продолжительность жизни больных за 25 лет увеличилась на 3.3 мес., достигнув 14.6 мес. 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 9.9 % [1]. У 75–90 % больных с 6 месяца после установления диагноза выявляется продолженный рост опухоли [2,3]. Повторная хирургия при рецидивном росте ГЛБ по мнению большинства авторов увеличивает выживаемость и эффективность адъювантной терапии, улучшает состояние больных. К факторам, влияющим на выживаемость относят возраст, состояния по шкале Карновского (KPS), локализацию [3,4,5,6]. В случае нарастания после операции неврологического дефицита, прогноз выживаемости резко ухудшается. При рецидивных ГЛБ открытая реоперация возможна у 30–37 % больных [3], что обуславливает актуальность малоинвазивных операций. Наибольшую распространенность получила стереотаксическая интерстициальная лазерная термотерапия (laser interstitial thermotherapy (LITT)), реализуемая системами «NeuroBlate System» и «Visualase Thermal Therapy System». В ПСПбГМУ имени акад. И. П. Павлова разработана и апробирована малоинвазивная лазерная гипертермия внутримозговых опухолей — Miniinvasive Interstitial Laser Hyperthermia (MILH) [7,8,9,10], однако между методиками имеется ряд технологических различий, описанных ниже. Активное взаимодействие энергии лазера с так называемыми молекулами-хромофорами приводит к нагреву и фотокоагуляции облучаемой ткани. По периферии от коагуляционного некроза вялый кровоток и гипоксия заставляют опухолевые клетки переключаться на анаэробный метаболизм, что усиливает термическое их повреждение [11].

Целью работы была оценка самого метода MILH и результатов пилотного исследования использования лазерного метода в лечении больных с рецидивными ГЛБ.

Основные положения операции.

Для метода MILH на базе нейрохирургического отделения ПСПбГМУ акад. И. П. Павлова была проведе-

на клиническая апробация 2018-17-8. На выполнение операций были получены положительные решения этических комитетов Минздрава РФ, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, ПСПбГМУ имени акад. И. П. Павлова. Метод был разработан на основе литературных данных, серий собственных экспериментальных исследований *in vivo* в научно-исследовательском центре университета, а также опираясь на свой опыт использования лазера во время открытых операций у нейроонкологических больных. Суть метода состоит в строго дозированном облучении новообразования с хорошо направляемым потоком лазерного света через торцевое оптоволокно. Планирование операции осуществлялось накануне на интерфейсе навигационной станции StealthStation S7 (Medtronic) в программе для выполнения биопсии. На основании собственных исследований учитывалось, что зона нагрева при вышеуказанных параметрах лазерного воздействия имеет овоидную форму с максимальной длиной 12 мм и шириной 8 мм [12,13,14]. На интерфейсе навигационной станции определялась и фиксировалась точка входа в полость черепа и несколько точек-мишеней в опухоли. Точки-мишени устанавливались так, чтобы зоны нагрева заполняли собой весь запланированный для коагуляции объем опухоли. Таким образом, облучение и коагуляция опухоли осуществлялась по частям, что позволяло учитывать форму и размеры новообразования. Число мишеней зависело от размеров опухоли, в среднем их число составило 5, варьируя от 3 до 8 (Рис. 1.).

Облучение одной зоны нагрева опухоли предполагало воздействие энергией в дозе 80–120 Дж за 40–60 сек. Для предотвращения карбонизации нами предложено и использовано поступательно-возвратное движение световолокна в течение всего времени облучения. Такой подход предотвращал образование карбонизированной ткани опухоли у кончика оптоволокна за относительно короткое время облучения. Кончик оптоволокна, находящийся всегда в движении, как бы не задерживается сколько-нибудь длительно в одном участке опухолевой ткани и таким образом избегался ее локальный перегрев [8]. Разра-

ботанный способ облучения позволял использовать наименьшее эффективное количество лазерной энергии, минимизировать дозу облучения и побочные эффекты. В методике операции MILN — это одно из важных отличий от LITT.

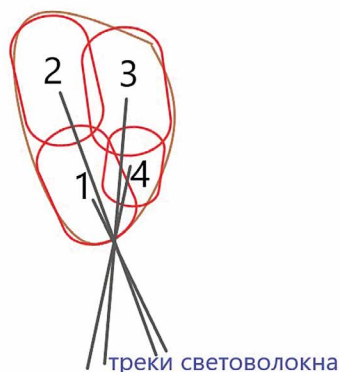


Рисунок 1. Опухоль неправильной формы разделена на 4 зоны для облучения (схематично). Треки показывают направление и ход световолокна для облучения каждой зоны опухоли. Таким образом, суммарно по зонам последовательно облучается вся опухоль.

Figure 1. Irregular tumor divided into 4 zones for radiation (schematically). The tracks show the direction and course of the optical fiber for irradiating each area of the tumor. Thus, in total, the entire tumor is consistently irradiated by zones.

Методика операции.

Этап планирования. После загрузки МРТ в T1-режиме с контрастным усилением и толщиной срезов 1 мм в нейронавигационную станцию, выбирается точка входа в череп и точки-мишени в опухоли. Предпочтение отдается наиболее короткому пути для оптоволоконка, с учетом функциональности зоны мозга и прохождения его сосудов. На мониторе нейронавигационной станции оценивается путь прохождения оптоволоконка в проекции «тоннельного зрения», подтверждая отсутствие конфликта оптоволоконка с сосудами мозга по всему пути к мишени (Рис. 2).

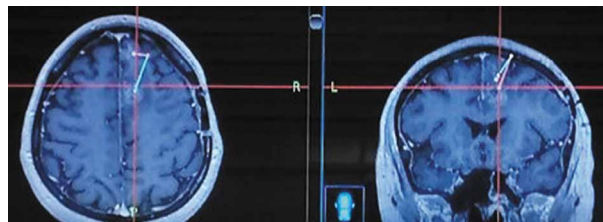


Рисунок 2. План операции, созданный на интерфейсе нейронавигационной станции. Установлены точка входа в череп и две мишени для выполнения биопсии и лазерной гипертермии двух дистантных очагов отсевов глиобластомы правой лобной доли.

Figure 2. Operation plan created on the interface of the neuronavigation station. An entry point into the skull and two targets for biopsy and laser hyperthermia of two distant foci of glioblastoma screenings in the right frontal lobe were established.

Хирургический этап. Операция проводится под общей анестезией, с фиксацией головы в скобе Мейфилда. Доступ к опухоли осуществляется как при стандартной биопсии. Накладывается фрезевое отверстие диаметром 15 мм, что является достаточным для введения оптоволоконка под разными углами, что актуально при опухолях неправильной формы и мультифокальных новообразованиях. После вскрытия твердой мозговой оболочки осуществляется забор материала для гистологического исследования. Далее через направляющую втулку манипулятора нейронавигационной станции с наименьшим диаметром 1.9 мм вводится оптоволоконно. Направление и глубина погружения оптоволоконка до каждой запланированной мишени задается нейронавигационной станцией, согласно плана операции (Рис. 3).

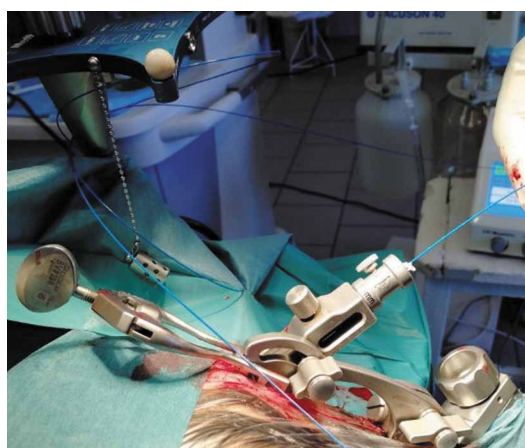


Рисунок 3. Введение световолоконка в опухоль через направляющую втулку манипулятора нейронавигационной станции.

Figure 3. Introduction of optical fiber into the tumor through the guide sleeve of the manipulator of the neuronavigation station.

Коагуляция опухоли минимальным количеством энергии имеет важное значение, поскольку минимизирует реакции мозга на облучение и планомерно создает «тепловую зону». Контроль границ распределения тепла вблизи важных функциональных зон мозга осуществлялся с помощью имплантируемого термодатчика. Нами использован датчик одновременного измерения температуры и внутричерепного давления (ВЧД) производителя «Sophysa», Франция. Измерение ВЧД позволяет контролировать реакции мозга, как в период операции, так и после нее, если датчик оставляется. После окончания облучения оптоволоконно извлекается, фрезевое отверстие закрывается гемостатическим материалом, рана ушивается. Большинство больных после пробуждения в операционной переводились в палату НХО. В первые 3-е суток после операции выполнялась контрольная КТ головного мозга для оценки области операции, исключения геморрагий, после чего больные выписываются.

Характеристика оперированных больных. В данной работе представлены результаты лечения 16 боль-

ных с рецидивными ГБМ. При отборе больных учитывался высокий риск неврологических осложнений для открытой операции, мультифокальность опухоли. Супратенториальная локализация опухоли, размеры узла, не превышающие 40 мм, смещение срединных структур менее 6 мм также служили показаниями для MILN. Наличие клинически выраженного дислокационного синдрома с угнетением сознания больного, смещением срединных структур на МРТ более 6 мм, субтенториальная локализация опухоли, а также беременность, декомпенсированная соматическая патология были противопоказаниями к данной операции.

До лазерной гипертермии было проведено стандартное лечение, включающее краниотомию и микрохирургическое удаление опухоли, лучевое лечение, химиотерапию у 15 больных. У всех опериро-

ванных по данным биопсии, взятой во время стереотаксической лазерной операции установлен диагноз ГБМ. В одном случае с мультифокальной ГБМ первоначальный диагноз был установлен по результатам биопсии, проведено лучевое лечение и химиотерапия, а лазерная гипертермия проведена на фоне прогрессии опухоли.

Результаты. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи программы IBM SPSS «Statistics V.27». Средний возраст в группе составил 48 ± 4 лет (23–69 лет), медиана 49 [35; 62] лет. Женщин было 12 (75 %), мужчин — 4 (25 %). По шкале Карновского (KPS) при поступлении больные распределились от 50 до 100 б., в среднем 78,1 б. Данные о больных представлены в таблице № 1. График выживаемости Каплан-Майера представлен на рисунке № 4.

Таблица 1. Данные о больных исследуемой группы с рецидивными глиобластомами.

Table 1. Data on patients of the study group with recurrent glioblastomas.

№	Возраст\пол	Сторона опухоли	Локализация опухоли	МФК*	Объем опухоли см ³	п\ОВ** мес.	ОВ*** мес.
1	33 Ж	П	Лоб	да	3.9	8	20
2	63 Ж	П	Вис	нет	3,0	33	39
3	23 М	П	Лоб-тем	нет	4.0	4	12
4	69 Ж	П	Вис	нет	2.6	9	17
5	58 Ж	П	Лоб-вис	да	2.8	16	29
6	47 М	П	Лоб	да	8.7	12	56
7	49 Ж	Л	Вис	да	1.8	5	26
8	64 Ж	Л	Вис	нет	0.7	3	15
9	32 Ж	П	Лоб	да	3.7	6	49
10	65 Ж	Л, П	Лоб, моз.т	да	6.7	20	26
11	36 М	П	Лоб	да	8.6	18	25
12	30 Ж	Л	Тем-зат-моз.тело	да	4,2	3	47
13	60 Ж	П	Лоб-вис	да	1.7	8	17
14	54 Ж	П	Вис-зат	да	8,1	7	17
15	42 Ж	П	Лоб	да	4,7	5	12
16	48 М	Л, П	Лоб, тем., вис	да	4,3	1	13

Дополнительно: на момент окончания сбора результатов больная № 2 жива, KS 100 б., нет опухолевого роста.

* МФК — мультифокальная опухоль; ** п\ОВ — послеоперационная выживаемость, *** ОВ — общая выживаемость.

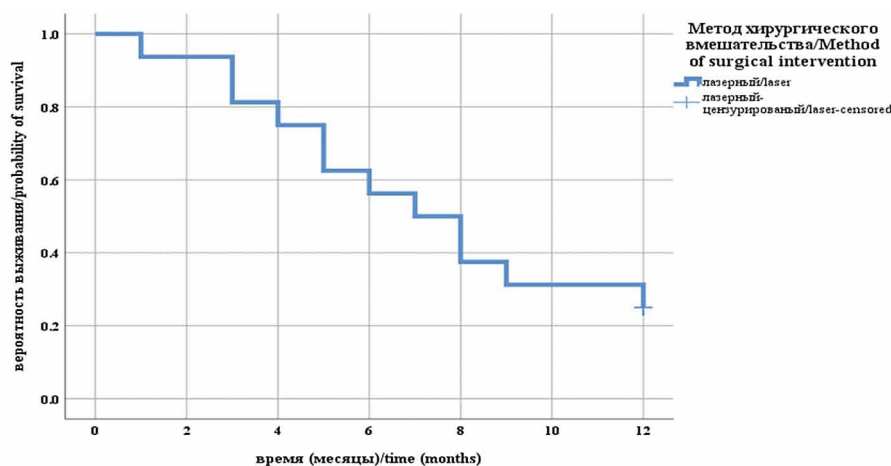


Рисунок 4. График Каплан-Майера выживаемости в группе больных, оперированных методом MILN за период наблюдения 12 месяцев после операции.

Figure 4. Kaplan-Meier plot of survival in the group of patients operated on by the MILN method for a follow-up period of 12 months after operation.

Таблица 2. Характеристика группы оперированных больных методом MILN.

Table 2. Characteristics of the group of patients operated on by the MILN method.

Показатель	Лазерная хирургия
Численность наблюдаемых в группе	16
Возраст, медиана	49 [35; 62]
Количество предыдущих операций (медиана)	1 [1; 2]
Длительность операции, мин., медиана	143 [115; 185]
Состояние пациентов по KPS до операции. медиана	85 [60; 90]
Размер опухоли (см ³), медиана	4.0 [2.7; 5.7]
Тотальность гипертермии, %	Субтотал / тотал 43.7/56.3
Состояние по KPS после операции (медиана)	85 [60; 90]
Послеоперационная летальность	0 (0 %)
Послеоперационный койко-день, медиана	5 [4; 6]
Выживаемость после операции (мес.), медиана	8 [5; 14]

Средняя ОВ с момента установления диагноза была 26.0 мес., после MILN — 10.0 мес. Послеоперационная выживаемость после MILN сравнима с результатами открытых реопераций при рецидивных ГБМ (4.7–13 мес.), и что важно — в отсутствие послеоперационных осложнений и летальности [3, 15]. Доля больных с мультифокальным рецидивным ростом опухолей была 75 % (12 из 16). Выживаемость после MILN у этих больных была 9.0 мес., ОВ — 28 мес., что также представляется обнадеживающим результатом. KPS после операции у 15 больных не изменился, в 1 случае улучшился, составив в среднем 78,8 б. Обобщенная характеристика больных и хирургические аспекты представлена в таблице 2.

Радиологическая динамика.

На МСКТ в 1–3 сутки после операции визуализировались незначительные послеоперационные изменения в зоне гипертермии в виде локального отека. В нескольких случаях был незначительный диффузный геморрагический компонент. Смещение срединных структур на ранних КТ головного мозга в 2-х случаях увеличилось на 1 и 2 мм, а в 2-х случаях оно уменьшилось на 2 и 3 мм, в остальных наблюдениях локация срединных структур была без динамики.

На МРТ облученная лазером ГБМ через три месяца выглядит как фокус, не накапливающий контрастное вещество, с изо- или гипоинтенсивным в T1 режиме сигналом, как гомогенного, так и гетерогенного характера. В более поздние сроки визуализации размеры облученной зоны со временем стремятся к уменьшению, его границы теряют четкость. Также может наблюдаться тонкий гиперинтенсивный в T1 венчик вокруг опухоли, указывающий на область отеклого ГЭБ.

Клинический пример. Больная М., 65 лет находилась на лечении в НХО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 15.01 по 21.01.2020 с диагнозом: мультифокальная ГБМ лобных долей. СТБ от 08.2019 г. Курс гипотрафракционной лучевой терапии с СОД 40 Гр (10–

11.2019), 4 курса химиотерапии темодалом. Продолженный рост опухоли. Из анамнеза известно, что первые симптомы появились в мае 2019 г. в виде общей слабости, утомляемости. В июне быстро развились расстройства речи экспрессивного характера. По результатам биопсии 08.2019 г. выявлена глиобластома с наличием гигантских многоядерных клеточных форм. Молекулярно-генетическое исследование: дикий тип, отсутствие мутации генов IDH1/2 и коделеции 1p/19q, неметилированный MGMT. Больной проведено лучевое лечение, назначены курсы химиотерапии темодалом. Данный генотип опухоли не предполагает хорошего ответа на стандартное лечение, что и подтверждалось на МРТ. При всех обследованиях определялась отрицательная динамика в виде непрерывно нарастающей прогрессии опухоли. При поступлении в НХО жалоб не предъявляла вследствие афатических, мнестических и когнитивных расстройств. Соматически компенсирована. Оценка по KPS 50 б. В неврологическом статусе отмечалась дезориентация в окружающем, мнестические нарушения, смешанная афазия, правосторонний гемипарез до глубокого в руке. Требовался постоянный уход.

На МРТ 16.01.2020 выявлено три опухолевых очага в лобных долях, накапливающих контрастное вещество, имеющих кистозный компонент в двух из них. В правой лобной доле очаг 36x25 мм, в латеральных отделах левой лобной доли 31x23 мм, в медиальных отделах левой лобной доли очаг размерами 26x17 мм. Смещение срединных структур 3 мм вправо. 17.01.2020 г. проведена операция MILN из 2-х фрезевых отверстий в лобной области. Опухолевые узлы были условно разделены на мишени и облучены лазером мощностью 2 Вт с суммарной дозой энергии 1440 Дж. Больная выписана на 4 сутки после операции с KPS — 60 б. На МРТ через 6 мес. после операции определяется зона послеоперационных изменений с регрессом размеров опухолевых узлов (Рис. 5).

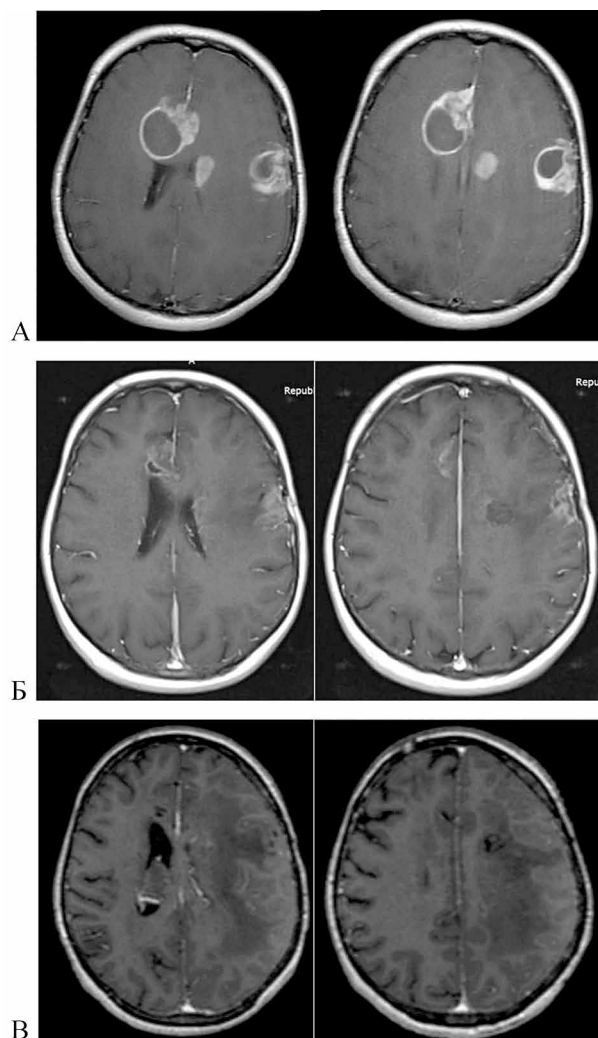


Рисунок 5. МРТ больной М. в Т1 режиме с контрастом.

А — до лазерной операции, Б — через 6 месяцев после операции, В — через 18 месяцев после операции (пояснения в тексте).

Figure 5. MRI of patient M. in T1 mode with contrast.

А — before laser surgery, Б — 6 months after surgery,

С — 18 months after surgery (explanations in the text).

Состояние больной к 6 мес. улучшилось до KPS 80 б. и длительно оставалось таким. Через 18 мес. на МРТ выявлены новые очаги в мозолистом теле, глубоких отделах левого полушария мозга и прогрессия в перифокальной зоне поверхностного узла левой лобной доли, что сопровождалось снижением функционального статуса до 70 б. по KS. Данный поверхностный узел был удален через расширенное фрезевое отверстие 17.11.2021. Коагулированные опухолевые очаги подверглись рассасыванию с кистозным замещением. Выживаемость после MILN составила 20 мес., ОВ — 26 мес. Данный пример демонстрирует положительный результат применения MILN у больной с двусторонней мультифокальной ГЛБ с неблагоприятным молекулярно-генетическим статусом.

Обсуждение и выводы.

Ранние циторедуктивные операции оказывают влияние на кинетику опухоли, уменьшают количество делящихся клеток и скорость увеличения массы

опухоли. Тем самым создаются предпосылки для увеличения выживаемости, возможностей эффективного применения адъювантного противоопухолевого лечения. Среди малоинвазивных циторедуктивных методик наибольший опыт накоплен при использовании LITT, MILN, стереотаксической криохирургии глиом. Однако, при продолженном росте новообразований, когда пациенты, уже проходили лучевую терапию, криохирургическая методика не используется [16]. Изучаются возможности стереотаксической фотодинамической терапии, сфокусированного ультразвука, радиочастотной и микроволновой термоабляции, электропорации [17,18,19,20]. MILN у больных с рецидивами ГБМ показала себя как безопасная методика с нулевой послеоперационной летальностью. Дополнительными её преимуществами были большая тотальность циторедукции, сравнимая продолжительность операции и меньший послеоперационный койко-день в сравнении с открытыми операциями [21]. Актуальность малоинвазивных методик возрастает при ГБМ с молекулярно-генетическим профилем, предполагающим резистентность к стандартному противоопухолевому лечению [22]. Поэтому, варианты рецидивных ГЛБ с плохим прогнозом эффективности стандартного противоопухолевого лечения, а также при наличии остаточной опухоли с максимальным размером более 1,5 см², относящихся к группе высокого риска, могут рассматриваться для малоинвазивной циторедуктивной операции MILN.

Заключение.

Особенности взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями посредством молекул хромофоров, к основным из которых относятся вода, гемоглобин, ДНК, пигменты, делает лазерную коагуляцию опухолевой ткани существенно отличную, как если бы применялся просто источник тепла [23]. Эти отличия во многом обусловлены избирательностью взаимодействия лазерного света с молекулами-хромофорами, которые преобладают в более васкуляризированной опухолевой ткани, имеющей большую клеточную плотность, нежели нормальный мозг. Так, биологические эффекты взаимодействия опухолевой ткани и лазерного излучения оказывают непосредственное влияние на формирование геометрических параметров «оптической зоны» преимущественного прогрева опухоли.

Методы LITT и MILN имеют единую суть механизмов циторедукции опухоли, обусловленную гипертермией. Их отличия находятся в технической составляющей. LITT имеет разрешение Food and Drug Administration (FDA) на применение в США с 2007 г. и показала свою эффективность на тысячах операций. MILN была разработана за 15-летний период исследований в результате серий доклинических исследований с изучением морфологии облученной ткани и подбора параметров лазерного излучения. Полученные положительные решения этических комитетов, обнадеживающие результаты клинической апробации, продемонстрированные в работе эффективность

и безопасность метода, предполагают обсуждение о включении MILN в опции использования при рецидивном росте глиобластом. Как по данным литературы, так и по нашим (пока не опубликованным) данным, ожидаемым дополнительным усиливающим эффектом лазерной операции является синергия гипертермии с химиотерапией за счет открытия ГЭБ по периферии коагуляционного некроза [24]. С лучевым лечением также имеется синергия, обусловленная преодолением устойчивости к облучению стволовых клеток глиом CD133⁺, CD45 [25], что предполагает потенциал комбинации лазерной гипертермии и последующего радиохирургического лечения перифокальной зоны. Наконец, малоинвазивность MILN позволяет сохранить защитный барьер между мозгом и опухолью в перифокальной зоне, не провоцируя обсеменение, распространение и миграцию клеток глиом [26]. Учитывая синергию MILN с лучевыми методами лечения и химиотерапией, представляется важным проведение клинических исследований эффективности MILN в комбинированном лечении с учетом молекулярно-генетического статуса опухоли. MILN позволяет осуществить циторедукцию, замедлить развитие опухоли в тот период, когда повторная лучевая терапия еще не возможна из-за риска лучевого некроза, а химиотерапия первой линии уже оказывается не эффективной. Фактически у нейрохирургов расширяется возможность персонализации лечения через выбор типа операции в зависимости от размеров опухоли, ее локализации, наличия внутричерепной гипертензии — трепанация и микрохирургическое удаление новообразования или малоинвазивная циторедуктивная операция.

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

Острейко Олег Викентьевич /
Ostreiko Oleg Vikentievich
ORCID 0000-0001-8365-3266

Чербылло Владислав Юрьевич /
Cherebillo Vladislav Yurievich
ORCID 0000-0001-6803-9954

Холявин Андрей Иванович /
Kholiavin Andrey Ivanovich
ORCID 0000-0003-1934-5458

Гаврилов Гаспар Владимирович /
Gavrilov Gaspar Vladimirovich
ORCID 0000-0002-8594-1533

Гусев Александр Александрович /
Gusev Alexandr Alexandrovich
ORCID 0000-0002-9832-936X

Вековищева Ольга Юрьевна /
Vekovischeva Olga Yurievna
ORCID 0000-0003-4078-5212

Литература/References

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M., Fisher B., Taphoorn M. J. B., Belanger K., Brandes A. A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R. C., Ludwin S. K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J. G., Eisenhauer E., Mirimanoff R. O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Engl. J. Med.* 2005;352(10):987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
2. Улитин А. Ю. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга / А. Ю. Улитин, Д. Е. Мацко, В. Е. Олюшин. СПб.: Синтез Бук, 2014. [Ulitin A. Yu. Neuroepithelial tumors of the brain. / A. Yu. Ulitin, D. E. Matsko, V. E. Olushin. SPb.: Sintez Buk, 2014 (in Russ)].
3. Lu V.M., Jue T.R., McDonald K.L., Rovin R.A. The survival effect of repeat surgery at glioblastoma recurrence and its trend: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018;115:453–599.e3. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.016>.
4. Zhao Y-H, Wang Z-F, Pan Z-Y, Péus D, Delgado-Fernandez J, Pallud J and Li Z-Q (2019) A meta-analysis of survival outcomes after reoperation in recurrent glioblastoma: time to consideration the timing of reoperation. *Front. Neurol.* 2019;10:286. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00286>.
5. Луцук Р.А., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Кальменс В.Я., Маслова Л.Н., Кияшко С.С., Фадеева Т.Н., Себедев К.И. Ближайшие результаты повторных операций при продолженном росте злокачественных глиом // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017;9(1):43–48. eLIBRARY ID: 41260939 EDN: PPLUUK Lutsuk R. A., Olushin V. E., Rostovtsev D. M., Kalymens V. Ya., Maslova L. N., Kiyashko S. S., Fadeeva T. N., Sebelev K. I. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2017;9(1):43–48 (in Russ)].
6. Sughrue M.E., Sheehan T., Bonney Ph.A., Maurer A. J., Teo Ch. Aggressive repeat surgery for focally recurrent primary glioblastoma: outcomes and theoretical framework. *Neurosurg. Focus.* 2015;38(3):E11. <https://doi.org/10.3171/2014.12.FOCUS14726>.
7. Hawasli A.H., Bagade S., Shimony J. S. et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Laser Interstitial Thermal Therapy for Intracranial Lesions: Single-Institution Series. *Neurosurgery.* 2013;6(73):1007–1017. <https://doi.org/10.127/NEU.0000000000000144>.
8. Патент РФ на изобретение № 2533032/20.11.2014. Бюл. № 32. Острейко О. В., Можаяев С. В. Способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальной ло-

- кализации. Ссылка активна на 06.02.2023. [Ostreyko O. V., Mozshaev S. V. Method for the treatment of glial brain tumors of supratentorial localization. The link is active on 12/02/2023. (In Russ)]. <https://new.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.11.20/DOC/RUNWC1/000/000/002/533/032/DOCUMENT.PDF>
9. Patel P., Patel N. P., Danish S. H. Intracranial MR-guided laser-induced thermal therapy: single-center experience with the Visualase thermal therapy system. *J. Neurosurg.* 2016;125:853–860. <https://doi.org/0.3171/2015.7.JNS15244>.
 10. Mohammadi A. M., Hawasli A. H., Rodriguez A., Schroeder J. L., Laxton A. W., Elson P., Tatter S. B., Barnett G. H., Leuthardt E. C. The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Medicine.* 2014;3(4):971–979. <https://doi.org/10.1002/cam4.266>.
 11. Medvid R., Ruiz A., Komotar R. J., Jagid J. R., Ivan M. E., Quencer R. M., Desai M. B. Current Applications of MRI-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy in the Treatment of Brain Neoplasms and Epilepsy: A Radiologic and Neurosurgical Overview. *Am. J. Neuroradiol.* 2015;36:1998–2006. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4362>.
 12. Острейко О. В., Можаяев С. В., Мацко Д. Е., Шевцов М. А., Поживил А. С. Гистологические характеристики области мозга, подвергнутой лазерной термодеструкции. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2012;12(1):80–82. УДК: 616.831–089:615.849.19. eLIBRARY ID: 22019859 EDN: SNWJON [Ostreyko O. V., Mojaev S. V., Matzko D. E., Shevtsov M. A., Pojivil A. S. Histological characteristics of the brain region exposed to laser thermodestruction. Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University im. akad. I. P. Pavlova. 2012;12(1):80–82. eLIBRARY ID: 22019859 EDN: SNWJON (In Russ)].
 13. Острейко О. В., Можаяев С. В., Шевцов М. А., Поживил А. С. Экспериментальное исследование интерстициальной термодеструкции мозга лазерным излучением инфракрасного спектра, как малоинвазивного способа стереотаксического разрушения мишени. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2012;19(4):77–80. УДК:616.831:615.849.19]-092.4. eLIBRARY ID: 22028767 EDN: SOBLIR. [Ostreiko O. V., Mojaev S. V., Shevtsov M. A., Pojivil A. S. Experimental interstitial brain thermodestruction by laser radiation of infrared spectrum as a minimally invasive method of stereotactic target ablation. Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University im. akad. I. P. Pavlova. 2012;19(4):77–80. eLIBRARY ID: 22028767 EDN: SOBLIR (In Russ)].
 14. Ostreyko O. V., Galkin M. A., Papayan G. V., Grishacheva T. G., Petrishchev N. N. Application of biophantoms to evaluate the thermal effects of laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm under different exposure modes. *Biomedical. Photonics.* 2022;11(2):12–22. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2022-11-2-12-22>.
 15. Сарычева М. М., Важенин А. В., Мозерова Е. Я., Кузнецова А. И. Отдаленные результаты лечения пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга. Южно-Уральский медицинский журнал. 2021;(2):51–60. [Sarycheva M. M., Vaszenin A. V., Mozerova E. Ya., Kuznetsova A. I. Long-term results of treatment of patients with recurrent glioblastomas of the brain. *Yuzno-uralskii medicinskii zhurnal.* 2021;(2):51–60 (in Russ)]. eLIBRARY ID: 48287582, EDN: KYMZFF
 16. Мартынов Б. В., Холявин А. И., Парфенов В. Е., Низковолос В. Б., Труфанов Г. Е., Фокин В. А., Декан В. С., Алексеева Н. П., Грачева П. В., Кофман А. В., Свистов Д. В. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами головного мозга // *Вопр. нейрох. им. Н. Н. Бурденко* — 2011;75(4):17–24. eLIBRARY ID: 18121946 EDN: PGOQDF. [Martynov B. V., Kholyavin A. I., Parfenov V. E., Nizkovolos V. B. I., Trufanov G. E., Fokin V. A., Dekan V. S., Alekseeva N. P., Gracheva P. V., Kofman A. V., Svistov D. V. Technique of stereotactic cryodestruction in management of patients with cerebral gliomas. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N. N. Burdenko.* 2011;75(4):17–24 (in Russ)]. eLIBRARY ID: 18121946 EDN: PGOQDF.
 17. Martynov B. V., Kholyavin A. I., Nizkovolos V. B., Parfenov V. E., Trufanov G. E., Svistov D. V. Stereotactic cryodestruction of gliomas. *Progress in Neurological Surgery.* 2018;32:27–38. <https://doi.org/10.1159/000469677>
 18. Kim C., Guo Y., Velalopoulou A., Leisen J., Motamarry A., Ramajayam K., Aryal M., Haemmerich D., Arvanitis C. D. Closed-loop trans-skull ultrasound hyperthermia leads to improved drug delivery from thermosensitive drugs and promotes changes in vascular transport dynamics in brain tumors. *Theranostics.* 2021;11(15):7276–7293. <https://doi.org/10.7150/thno.54630>. eCollection 2021.
 19. Partridge B., Rossmeisl J. H., Kaloss A. M., Gudenschwager Basso E. K., Theus M. H. Novel ablation methods for treatment of gliomas. *J. Neurosci Methods.* 2020;15:336:108630. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108630>.
 20. Рафаелян А. А., Алексеев Д. Е., Мартынов Б. В., Холявин А. И., Папаян Г. В., Лыткин М. В., Свистов Д. В., Железняк И. С., Имянитов Е. Н. Стереотаксическая фотодинамическая терапия в лечении рецидива глиобластомы. Случай из практики и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко.* 2020;84(5):81–88. <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>. [Rafaelyan A. A., Alexeev D. E., Martynov B. V., Kholyavin A. I., Papayan G. V., Lytykin M. V., Svistov D. V., Zsheleznyak I. S., Imyanitov E. N. Stereotactic photodynamic therapy in the treatment of recurrent glioblastoma. Case study and literature review. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N. N. Burdenko.* 2020;84(5):81–88 (in Russ)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>.
 21. Куканов К. К., Тастанбеков М. М., Сафаров Б. И., Пустовой С. В., Улитин А. Ю., Песков В. А., Лавровский П. В., Яковенко И. В., Кондаков Е. Н., Олюшин В. Е., Себелев К. И., Берснев В. П. Анализ геморрагических осложнений при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова.* 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Safarov B. I., Pustovoi S. V., Ulitin A. Yu., Peskov V. A., Lavrovsky P. V., Yakovenko I. V., Kondakov E. N., Olyushin V. E., Sebelev K. I., Bersnev V. P. Analysis of hemorrhagic complications in stereotactic biopsy of brain tumors. *Rossiiskii neyrokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova.* 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT (In Russ.).]
 22. Генс Г. П., Санникович В. Д., Милейко В. А., Лебедева А. А. Глиобластома: молекулярно-генетический портрет и современные терапевтические стратегии лекарственного лечения. *Успехи молекулярной онкологии.* 2021;8(3):60–76. DOI: 10.17650/2313–805X-2021-8-3-60-76. [Gens G. P., Sanikovich V. D., Mileyko V. A., Lebedeva A. A. Glioblastoma: a molecular genetic portrait and a modern therapeutic strategy

- for drug treatment. *Advances in molecular oncology. Uspehi molekulyarnoy onkologii*. 2021;8(3):60–76 [in Russ]. DOI: 10.17650/2313–805X-2021-8-3-60-76.
23. Yaroslavsky A.N., Schulze P.C., Yaroslavsky I.V., Schober R., Ulrich F., Schwarzmaier H.J. Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range. *Phys. Med. Biol.* 2002;47(12):2059–73. doi: 10.1088/0031–9155/47/12/305.
24. Leuthardt E.C., Duan C., Kim M.J., Campian J.L., Kim A.H., et al. Hyperthermic Laser Ablation of Recurrent Glioblastoma Leads to Temporary Disruption of the Peritumoral Blood Brain Barrier. *PLoS One*. 2016; Feb.24;11(2):1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148613>. eCollection 2016.Res.
25. Man J, Shoemaker JD, Ma T, A. E. Rizzo, A. R. Godley, et al. Hyperthermia sensitizes glioma stem-like cells to radiation by inhibiting AKT signaling. *Cancer Res.* 2015;75(8):1760–1769. <https://doi.org/10.1158/0008–5472.CAN-14–3621>.
26. Забродская Ю.М., Медведев Ю. А., Нездоровина В.Г. Введение в патологию оперированного мозга (под ред. И.А. Яковенко). СПб: ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» МЗ России; 2013. [Zabrodska Yu.M., Medvedev Yu.A., Nezdrovina V.G. Introduction to the pathology of the operated brain (edited by I. A. Yakovenko). St. Petersburg: FGBU «Rossiiskii nauchno-issledovatel'skii neirokhirurgicheskii institut im. professora Polenova» Minzdrava Rossii; 2013 (in Russ)]. ISBN-978-5-902337-80-5.



ТЕПЛОФИЗИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ГЛИОМ

О. В. Острейко¹, Г. Ю. Юкина¹, Е. Г. Сухорукова¹, Н. В. Михайлова¹,
Н. М. Юдинцева², М. А. Шевцов², А. В. Беликов^{1,3}, Ю. В. Федорова³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, 197022

² ФГБУ науки Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург, 194064

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, 197101

РЕЗЮМЕ. Рецидивные и первично неоперабельные небольшие глиомы могут быть эффективно коагулированы малоинвазивной лазерной гипертермией. В статье представлены результаты расчетов температуры и морфологические эффекты лазерной гипертермии на глиоме крысы, лежащих в основе метода малоинвазивной лазерной гипертермии (MILH).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Для прогнозирования распространения тепла в глиомах при лазерной гипертермии осуществлено компьютерное моделирование процесса. В эксперименте проведена термометрия гипертермии глиомы в режиме реального времени. Морфологические исследования области лазерной гипертермии сделаны на 7 сутки после облучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Математическое моделирование спрогнозировало достижение температуры у кончика оптоволоконного волокна в диффузной глиоме (ДГ) 194 °С (синяя линия), а в глиобластоме (ГБ) 108 °С (оранжевая линия) к концу облучения. Расчетный размер коагуляционного некроза достигает 10.9 мм при ГБ и 8.7 мм при ДГ. Исследование на подкожной глиоме крысы показало, что после 30 секунд на 3 мм от кончика оптоволоконного волокна температура достигает коагуляции, в максимуме 67.4 °С к 60 секунде. Морфологически зона гипертермии на 7 сутки представлена некрозом, с четкими границами между зоной некроза и окружающей тканью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Лазерная гипертермия с мощностью непрерывного излучения не превышающей 2 Вт, экспозицией 60 сек, позволяет достигнуть необратимых изменений в ткани. Коагуляционный некроз возникает в рамках приемлемых температур для коагуляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазерная гипертермия глиом, моделирование температуры гипертермии, некроз глиомы, лазерная коагуляция

Для цитирования: Острейко О. В., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г., Михайлова Н. В., Юдинцева Н. М., Шевцов М. А., Беликов А. В., Федорова Ю. В. Теплофизическое моделирование и результаты экспериментального исследования лазерной гипертермии глиом. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(3):97–102. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_97

THERMOPHYSICAL MODELING AND RESULTS OF AN EXPERIMENTAL STUDY OF LASER HYPERTHERMIA IN GLIOMAS

O. V. Ostreyko¹, G. Yu. Yukina¹, E. G. Sukhorukova¹, N. V. Mikhaylova¹,
N. M. Yudincheva², M. A. Shevtsov², A. V. Belikov^{1,3}, Yu. V. Fyodorova³

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, 197022

² Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064

³ ITMO University, St. Petersburg, 197101

SUMMARY. Recurrent and initially inoperable small gliomas can be effectively coagulated by minimally invasive laser hyperthermia. The article presents the results of temperature calculations and morphological effects of laser hyperthermia on rat glioma, which are the basis of the method of minimally invasive laser hyperthermia (MILH).

MATERIAL AND METHODS. To predict the spread of heat in gliomas during laser hyperthermia, computer simulation of the process was carried out. Real-time thermometry of glioma hyperthermia was carried out in the experiment. Morphological studies of the area of laser hyperthermia were made on the 7th day after irradiation.

RESULTS. Mathematical modeling predicted the temperature at the fiber tip in diffuse glioma (DG) to reach 194 °C (blue line) and in glioblastoma (GB) to 108 °C (orange line) by the end of irradiation. The estimated size of coagulative necrosis reaches 10.9 mm in HD and 8.7 mm in DG. A study on rat subcutaneous glioma showed that after 30 seconds at 3 mm from the tip of the fiber, the temperature reaches coagulation, at a maximum of 67.4 °C by 60 seconds. Morphologically,

the zone of hyperthermia on the 7th day is represented by necrosis, with clear boundaries between the zone of necrosis and the surrounding tissue.

CONCLUSION. Laser hyperthermia with a continuous radiation power not exceeding 2 W, an exposure of 60 seconds, makes it possible to achieve irreversible changes in the tissue. Coagulative necrosis occurs within acceptable temperatures for coagulation.

KEY WORDS: laser hyperthermia of gliomas, hyperthermia temperature modeling, glioma necrosis, laser coagulation and the surrounding tissue.

For citation: Ostreiko O. V., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G., Mikhailova N. V., Yudinseva N. M., Shevtsov M. A., Belikov A. V., Fedorova Yu. V. Thermophysical modeling and results of an experimental study of laser hyperthermia in gliomas. Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova. 2023;15(3):97–102. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_97

Введение.

80 % внутримозговых опухолей представлены злокачественными вариантами глиом, из которых глиобластома (ГБ) остается наиболее агрессивной опухолью [1]. У большинства больных с ГБ через 6 мес. после установления диагноза и проведения стандартного лечения, на МРТ выявляется рецидивный рост опухоли [2]. Стереотаксические циторедуктивные операции в этот период приобретают свою актуальность. Метод интерстициальной лазерной гипертермии, позволяющий малоинвазивно достигать коагуляции опухолевой ткани относится к таким операциям [3]. Коагуляция опухолевой ткани достигается в результате трансформации лазерной энергии в тепловую в результате её взаимодействия с молекулами воды и гемоглобина [4, 5]. Ввиду отсутствия внешнего облучения на мозг, интерстициальная лазерная гипертермия может дополнять лечение злокачественных глиом после лучевого лечения. В статье представлены результаты экспериментальных исследований, лежащих в основе метода малоинвазивной лазерной гипертермии (MILN), разработанного в ПСПбГМУ имени акад. И. П. Павлова для небольших локальных рецидивов глиом или неоперабельных внутримозговых опухолей. Методика операции MILN основана в том числе на результатах экспериментов и расчетах, представленных в данной работе.

Материал и методы.

Математическое моделирование лазерной гипертермии.

Оптическое и теплофизическое моделирование взаимодействия лазерного излучения с опухолью (глиома, ГБ) головного мозга человека выполнялось в программах TracePro®Expert 7.0.1 Release («Lambda Research Corporation», США) и COMSOL Multiphysics («COMSOL Inc.», США; номер версии 5.4) соответственно. Модель представляла собой изолированный со всех сторон фрагмент опухоли размером 100*100*100 мм³ с погруженным на глубину 50 мм кварц-кварцевым оптическим волокном, по которому в опухоль подавалось лазерное излучение с длиной волны 980 нм, и при этом дистальный торец оптического волокна находился в контакте с опухолью в статическом положении (Рис. 1).

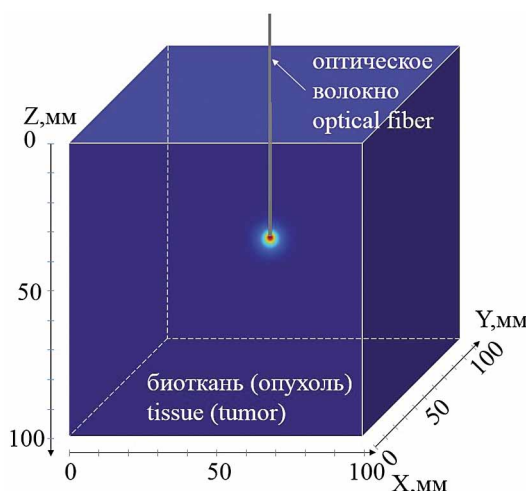


Рисунок 1. Геометрия модели.

Figure 1. Model geometry.

Процесс оптического моделирования осуществлен с использованием метода Монте-Карло. Рассчитывалось пространственное распределение внутренних источников тепла, которое в дальнейшем использовалось в теплофизическом расчете. При теплофизическом моделировании решалось уравнение теплопроводности [6]:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\lambda \frac{\partial T}{\partial z} \right) + Q_w(x, y, z, t, T), \quad (1)$$

где ρ — физическая плотность, (кг/м³); c — удельная теплоёмкость, (Дж/(кг·К)); λ — коэффициент теплопроводности, (Вт/(м·К)); $Q_w(x, y, z, t, T)$ — мощность внутренних источников тепла (характеризует мощность, которую выделяет объёмный источник, находящийся в точке с координатами x, y, z в момент времени t , имеющий температуру T), (Вт/м³).

Полученное в результате теплофизических расчетов распределение температуры в опухоли использовалось для расчета ее интегральной функции повреждения $\Omega(t)$, которая характеризует степень уменьшения концентрации живых молекул. При $\Omega(t)=1$ в биоткане (опухоль) происходят необратимые изменения (например, коагуляция). Для расчета $\Omega(t)$ решалось уравнение Аррениуса (интеграл повреждения) [7]:

$$\Omega(t) = \ln \frac{C(\tau)}{C(0)} = A \int_0^\tau e^{\frac{E_a}{RT(t)}} dt, \quad (2)$$

где Ω — интегральная функция повреждения, τ — общее время нагрева, $C(0)$ — концентрация неповрежденной биоткани, $C(\tau)$ — концентрация неповрежденной биоткани после термического воздействия, A — константа скорости химической реакции денатурации белка, определяемая эмпирическим путем ($A=9.4 \cdot 10^{10} \text{ с}^{-1}$ [8]), E_a — энергия активации, определяемая эмпирическим путем ($E=6.68 \cdot 10^5 \text{ Дж/моль}$ [8]), R — универсальная газовая постоянная, T — температура биоткани.

Использованные в расчетах оптические и теплофизические свойства биотканей и оптического волокна приведены в таблицах 1–3.

Результаты моделирования показали, что максимальная температура в центре зоны лазерного воздействия через 60 секунд непрерывного воздействия лазерного излучения с длиной волны 980 нм в диффузной глиоме достигает 194 °С (синяя линия), а в ГБМ 108 °С (оранжевая линия) (Рис. 2). Таким образом, в результате облучения мишени в заданных параметрах лазерного излучения, вокруг дистального торца оптического волокна формируется зона необратимых изменений, размер которой не превышает $\varnothing 10.9$ мм и $\varnothing 8.7$ мм соответственно, описывая внешние границы зоны коагуляции.

Мы провели это моделирование, чтобы понимать физику и динамику распространения тепла. В последующем планируется усложнить модель и ввести в расчет эффект оттока тепла за счет поглощения водой и гемоглобином крови в микроциркуляторном русле. Это дает нам основание утверждать, что температуры будут еще меньше. Таким образом, можно сказать, что на рисунке № 2 мы скорее всего показываем именно верхнюю границу температур. Реальные температуры должны быть ниже.

Таблица 1. Оптические свойства биотканей ($\lambda=980$ нм) [9, 10].

Table 1. Optical properties of biological tissues ($\lambda=980$ nm) [9, 10].

Биоткань	Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	Коэффициент рассеяния, мм ⁻¹	Фактор анизотропии	Показатель преломления
Диффузная глиома	0.3	2.5	0.8	1.39
Глиобластома	0.1	2	0.9	1.39

Таблица 2. Теплофизические свойства биотканей [11, 12].

Table 2. Thermophysical properties of biological tissues [11, 12].

Биоткань	Теплоемкость, Дж/(кг·К)	Плотность, кг/м ³	Теплопроводность, Вт/(м·К)
Диффузная глиома/ глиобластома	3400	1040	0.5

Таблица 3. Оптические характеристики и геометрия оптического волокна [12].

Table 3. Optical characteristics and geometry of optical fiber [13].

Структура волокна	Размер, мкм	Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	Показатель преломления	Длина, мм
Сердцевина	диаметр 600	0.00001	1.458	100
Оболочка	толщина 50	0.025	1.439	100

Термометрия в экспериментах.

Дальнейшее изучение параметров лазерного излучения, в том числе выбора длины волны инфракрасного спектра и соответствующих температурных эффектов было изучено на биофантоме глиомы. Результаты показали, что тепловое поле представлено овалом или овоидом. Термосенсорами, установленными на расстоянии 1–3 мм от кончика оптоволокна, было осуществлено прямое измерение температуры. Для более полной картины дополнительно термометрию выполняли тепловизором FLIR ONE PRO for IOS (Китай), что позволяло оценивать температуру, и ее динамику на всем поле гипертермии в реальном времени. Данные термометрии показали, что излучение лазера мощностью 2 Вт и дозой лазерной энергии 120 Дж дают результирующую температуру у кончика оптоволокна в биофантоме 82.8 °С, что обеспечивает коагуляцию ткани [14].

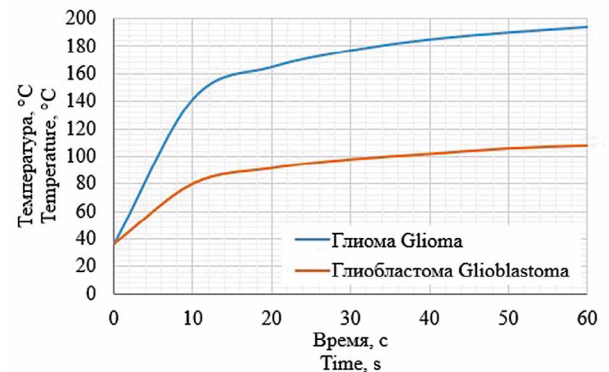


Рисунок 2. График температуры в зоне лазерного воздействия у кончика оптоволокна в зависимости от времени непрерывного воздействия лазерного излучения с длиной волны 980 нм в разных гистотипах глиом (пояснения в тексте).
Figure 2. Graph of temperature in the zone of laser exposure at the tip of the fiber depending on the time of continuous exposure to laser radiation with a wavelength of 980 nm in different histotypes of gliomas (explanations in the text).

Соотношение полученных математических расчетов и экспериментов на биофантоме было соотнесено с данными термометрии на перевиваемой глиоме. Термодатчик был интерстициально введен в подкожную глиому С6 у крысы под контролем УЗИ на расстоянии 3 мм от кончика оптоволоконна. Пятнадцать измерений зафиксировано в течение 60 секунд облучения опухоли лазером 980 нм в стандартном «операционном» режиме мощностью 2 Вт с поступательно-возвратным движением оптоволоконна. Движение кончика оптоволоконна во время облучения позволяет избежать карбонизации или свести ее к незначимому на кончике. Этот прием позволял сохранять распространение лазерного света в ткань и не допускать перегрева у кончика оптоволоконна. Было показано, что к 23 секунде возникает температура гипертермии, а после 30 секунды температура соответствует коагуляции, достигнув в максимуме 67.4 °C (Рис. 3). Установлено, что в ближайшей области от оптоволоконна коагуляция опухоли проходит в пределах 54.0–67.4 °C за 60 секундный период времени, что не противоречит расчетам и опытам на биофантоме.

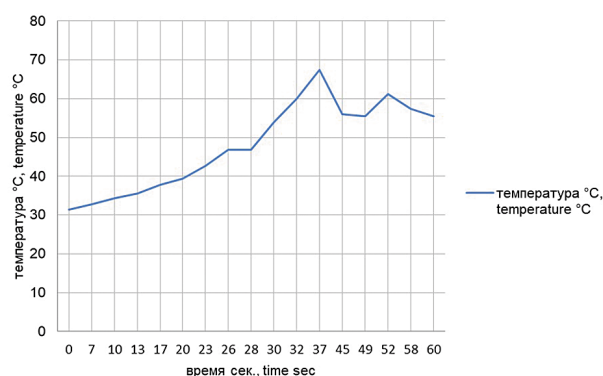


Рисунок 3. Динамика температуры в подкожной глиоме крысы на расстоянии 3 мм от кончика оптоволоконна при постоянном облучении лазером 970 нм мощностью 2 Вт с экспозицией 60 секунд.

Figure 3. Dynamics of temperature in the subcutaneous glioma of a rat at a distance of 3 mm from the tip of the optical fiber under constant irradiation with a 970 nm laser with a power of 2 W with an exposure of 60 seconds.

Морфологические исследования.

Оценка биологических эффектов лазерного облучения и гистологические исследования проведены на глиоме крыс в научно-исследовательском центре ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова. Для проведения экспериментов *in vivo* использовали десять самцов крыс линии Wistar, полученных из питомника Рапполово. Манипуляции с животными проводили в стерильных условиях в операционной, под анестезией раствором золетила (6 мг/кг), вводимого внутривенно. При исследованиях руководствовались Приказом Минздрава России

от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и в соответствии с рекомендациями Этического комитета ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова». Подкожно в области бедра вводилось 2.5 млн клеток глиомы. Была использована клеточная клональная линия глиомы крысы С6, полученная из центра коллективного пользования «Коллекции культур клеток позвоночных» (финансовая поддержка Минобрнауки РФ, соглашение № 075–15–2021–683) Института цитологии РАН. После достижения роста подкожной глиомы размеров 10–20 мм, проводилась интерстициальная лазерная гипертермия опухоли. Облучение инфракрасным лазером осуществлялось через световолокно диаметром 600 мкм, введенное в центр опухоли, с торцовым выходом. Использовался ранее отработанный оригинальный метод облучения опухолевой ткани с заданной мощностью 1–2 Вт, с экспозицией облучения 60 сек. Доза подаваемой энергии была 60 Дж для опухолей 10 мм и 120 Дж для опухолей свыше 10 мм. Источником излучения был хирургический лазерный аппарат с излучением волн 970 нм и 1560 нм (производитель «ИРЭ-полис», г. Фрязино, Россия).

Забор материала осуществляли на 7 сутки после лазерной гипертермии. Разрез опухоли для исследования проводился через вход и канал оптоволоконна, что позволяло оптимально визуализировать зону коагуляционного некроза (Рис. 4 А, Б). Выведение из эксперимента осуществлялось помещением животного в герметичную камеру, куда подавался углекислый газ. Забор опухоли осуществлялся вместе с подлежащей кожей, фиксировался в 10 % растворе формалина. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH 7.4).

Для микроскопии срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы Accu-Cut SRT 200 (Sakura, Япония) и окрашивали гематоксилином и эозином (Биовитрум, Россия) и по методу Маллори (Биовитрум, Россия). Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Nikon Eclipse E200 (Nikon, Япония) с использованием окуляра 10×, объективов 4, 10, 20, 40 ×. Запись цифровых изображений выполняли с помощью фотокамеры Nikon DS-Fi3 (Nikon, Япония). Морфологические исследования зоны лазерного воздействия в опухолевой ткани демонстрируют четкую границу между зоной коагуляции и окружающей тканью, что подтверждается и в других собственных работах [4, 15].

Гистологическое исследование, проведенное на 7 сутки после лазерной гипертермии подкожной перевиваемой глиомы С6, показано на Рис. 5 А, Б. Микроскопически наблюдается четкая граница между зоной коагуляции и окружающей тканью. Эта зона представлена недифференцированными клетками в апоптозе.

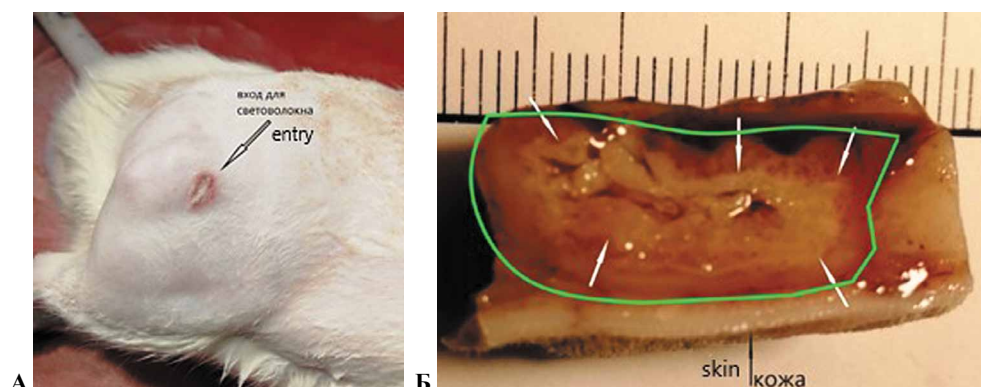


Рисунок 4. А — виден подкожный узел глиомы С6 у крысы. Стрелкой показано место введения через кожу световолокна при выполнении лазерной гипертермии в области бедра. Б — макропрепарат подкожной опухоли. Срез проходит через середину опухоли и канал от световолокна (7 суток после лазерной гипертермии). Белыми стрелками показана область отчетливо макроскопически видимого коагуляционного некроза опухоли. На срезе размеры опухоли 24x10 мм, зона видимого некроза 19x8 мм. Вся опухоль обведена кривой зеленого цвета. В центре некроза механическое разрушение опухолевой ткани представлено каналом от оптоволоконна.

Figure 4. A — subcutaneous node of C6 glioma in a rat is visible. The arrow shows the insertion site of the light fiber through the skin during laser hyperthermia in the thigh area. B — macropreparation of a subcutaneous tumor. The cut passes through the middle of the tumor and the channel from the optical fiber (7 days after laser hyperthermia). White arrows show the area of clearly macroscopically visible coagulative tumor necrosis. On the section, the size of the tumor is 24x10 mm, the zone of visible necrosis is 19x8 mm. The entire tumor is surrounded by a green curve. In the center of necrosis, a channel represents the mechanical destruction of the tumor tissue from the optical fiber.

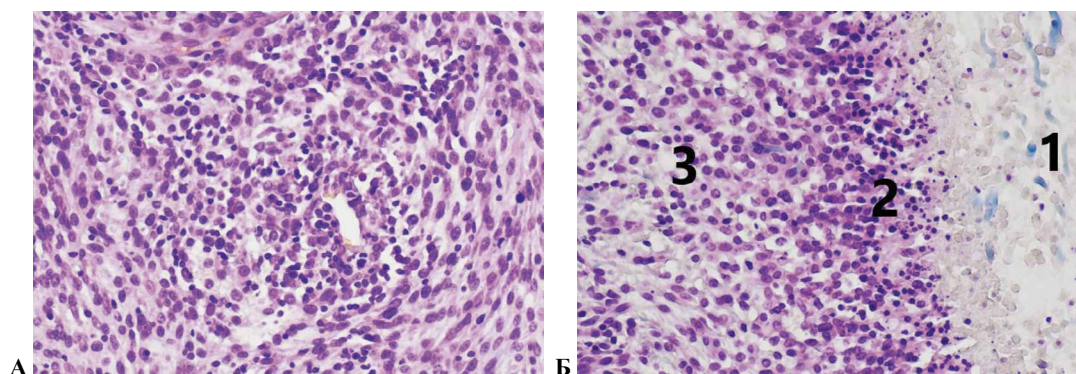


Рисунок 5. Участок подкожной глиомы С6 у крысы без лазерной интерстициальной гипертермии (А) и на 7 сутки после лазерной интерстициальной гипертермии (Б). 1 — коагуляционный некроз, 2 — граница коагуляции, 3 — опухоль. Окраска по методу Маллори, увеличение x200.

Figure 5. A section of subcutaneous C6 glioma in a rat without laser interstitial hyperthermia (A) and on the 7th day after laser interstitial hyperthermia (B). 1 — coagulative necrosis, 2 — border of coagulation, 3 — tumor. Mallory staining, x200 magnification.

Заключение и выводы.

Произведенные расчеты и результаты экспериментальных работ легли в основу формирования методики лазерной гипертермии, позволяющей достигать коагуляции злокачественных глиом. Наши исследования показали, что используемые параметры лазерного излучения приводят к коагуляции глиомы в температурном режиме, укладывающемся в диапазоне гипертермии 60–90 °С. Зона коагуляционного некроза имеет четкую границу с окружающей тканью. Эффективный циторедуктивный метод, не имеющий системного токсического эффекта, с хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности, потенциально обладающий синергией с химиотерапией и лучевым лечением представляется актуальным инструментом для хирургии глиом [16, 17, 18].

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.

ORCID авторов / ORCID of authors

Острейко Олег Викентьевич /
Ostreiko Oleg Vikentievich
ORCID 0000-0001-8365-3266

Юкина Галина Юрьевна /
Yukina Galina Yurievna
ORCID 0000-0001-8888-4135

Сухорукова Елена Геннадьевна /
Sukhorukova Elena Gennadievna
ORCID 0000-0001-5521-7248

Михайлова Наталья Владимировна /
Mikhaylova Natalya Vladimirovna
ORCID 0000-0002-2195-1038

Юдинцева Наталья Михайловна /
Yudintseva Natalia Mikhailovna
ORCID 0000-0002-7357-1571

Шевцов Максим Алексеевич /
Shevtsov Maxim Alexseevich
ORCID 0000-0002-8539-2239

Беликов Андрей Вячеславович /
Belikov Andrey Vyacheslavovich
ORCID 0000-0001-8733-4860

Литература/References

- Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(2): iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J.B., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Engl. J. Med.* 2005;352(10):987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
- Mohammadi A.M., Hawasli A.H., Rodriguez A., Schroeder J.L., Laxton A.W., Elson P., Tatter S.B., Barnett G.H., Leuthardt E.C. The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Medicine.* 2014;3(4):971–979. <https://doi.org/10.1002/cam4.266>.
- Острейко О. В., Можаяев С. В., Мацко Д. Е., Шевцов М. А., Поживил А. С. Гистологические характеристики области мозга, подвергнутой лазерной термодеструкции. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2012;12(1):80–82. УДК: 616.831-089:615.849.19. eLIBRARY ID: 22019859 EDN: SNWJON [Ostreiko O. V., Mojaev S. V., Matzko D. E., Shevtsov M. A., Pojivil A. S. Histological characteristics of the brain region exposed to laser thermodestruction. *Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University im. akad. I. P. Pavlova.* 2012;12(1):80–82. eLIBRARY ID: 22019859 EDN: SNWJON (In Russ)].
- Lippert B. M., Teymoortash A., Folz B. J., Werner J. A. Coagulation and temperature distribution in Nd: YAG interstitial laser thermotherapy: an in vitro animal study. *Lasers Med. Sci.* 2003;18:19–24. <https://doi.org/10.1007/s10103-002-0246-2>.
- Sundqvist J., Kaplan A. F.H., Shachaf L., Kong C. Analytical heat conduction modelling for shaped laser beams. *J. of Materials Proces. Techn.* 2017;48–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmatprotec.2017.04.011>
- Yakunin A.N., Avetisyan Y.A., Tuchin V.V. Quantification of laser local hyperthermia induced by gold plasmonic nanoparticles. *Journal of Biomedical Optics.* 2015;20(5):05103(1–9). <https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.5.051030>
- Jiang S. C., Zhang X. X. Dynamic modeling of photothermal interactions for laser-induced interstitial thermotherapy: parameter sensitivity analysis // *Lasers in Medical Science.* 2005;20(3):122–131. <https://doi.org/10.1007/s10103-005-0359-5>.
- Genina E.A., Bashkatov A. N., Tuchina D. K., Dyachenko (Timoshina) P.A., Navolokin N., Shirokov A., Khorovodov A., Terskov A., Klimova M., Mamedova A., Blokhina I., Agranovich I., Zinchenko E., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Tuchin V.V. Optical properties of brain tissues at the different stages of glioma development in rats: pilot study // *Biomed. Opt. Express.*— 2019. — Vol.10(10/1). — P. 5182–5197. DOI: 10.1364/BOE.10.005182
- Honda N., Ishii K., Kajimoto Y., Kuroiwa T., Awazu K. Determination of optical properties of human brain tumor tissues from 350 to 1000 nm to investigate the cause of false negatives in fluorescence-guided resection with 5-aminolevulinic acid // *J. Biomed. Opt.*— 2018. — Vol.23(7), 075006. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.7.075006>
- Zhang Y. P., Liang X., Wang Z., Ge X. S. A method of determining the thermophysical properties and calorific intensity of the organ or tissue of a living body // *Inter. journal of thermophysics.*— 2000. — Vol. 21.— № . 1. — P. 207–215. DOI:10.1023/A:1006669207551.
- Mohammadi A., Bianchi L., Asadi S., Saccomandi P. Measurement of ex-vivo liver, brain and pancreas thermal properties as function of temperature. *Sensors (Basel).* 2021;21(12):4236. <https://doi.org/10.3390/s21124236>.
- URL: <https://www.edmundoptics.com>
- Ostreiko O.V., Galkin M.A., Papayan G.V., Grishacheva T.G., Petrishchev N.N. Application of biophantomes to evaluate the thermal effects of laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm under different exposure modes. *Biomedical. Photonics.* 2022;11(2):12–22. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2022-11-2-12-22>.
- Острейко О. В., Можаяев С. В., Шевцов М. А., Поживил А. С. Экспериментальное исследование интерстициальной термодеструкции мозга лазерным излучением инфракрасного спектра, как малоинвазивного способа стереотаксического разрушения мишени. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2012;19(4):77–80. УДК:616.831:615.849.19]-092.4. eLIBRARY ID: 22028767 EDN: SOBLIR. [Ostreiko O. V., Mojaev S. V., Shevtsov M. A., Pojivil A. S. Experimental interstitial brain thermodestruction by laser radiation of infrared spectrum as a minimally invasive method of stereotactic target ablation. *Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University im. akad. I. P. Pavlova.* 2012;19(4):77–80. eLIBRARY ID: 22028767 EDN: SOBLIR (in Russ)].
- Острейко О.В., Черемилло В. Ю., Холявин А. И., Гаврилов Г. В., Гусев А. А., Вековищева О. Ю. Малоинвазивная лазерная гипертермия в комплексном лечении локального продолженного роста глиобластом (пилотное исследование). *Росс. нейрох. журнал имени проф. А.И. Поленова.* 2023;2 (статья в редакции журнала).
- Leuthardt EC, Duan C, Kim MJ, Campian JL, Kim AH, Miller-Thomas MM, Shimony J. S., Tranet D. D. Hyperthermic laser ablation of recurrent glioblastoma leads to temporary disruption of the peritumoral blood brain barrier. *PLoS ONE.* 2016;11(2): e0148613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148613>
- Man J., Shoemaker J.D., Ma T., Rizzo A. E., Godley A. R., Wu Q., Mohammadi A. M., Bao Sh., Rich J. N., Yu J. S. Hyperthermia sensitizes glioma stem-like cells to radiation by inhibiting AKT signaling. *Cancer Res.* 2015;75(8):1760–1769. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3621>.



НОВАЯ МОДЕЛЬ АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА И ЭКТОПИЧЕСКОГО АКТГ ЗАВИСИМОГО СИНДРОМА

И. А. Рудаков¹, А. В. Савелло², В. Ю. Черebilло³, А. А. Пальцев¹, Н. В. Курицына¹

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: дифференциальная диагностика АКТГ зависимого гиперкортицизма имеет определенные трудности, в виду отсутствия высокой диагностической точности неинвазивных методов исследования. Выполнение катетеризации нижних каменистых синусов позволяет решить данную проблему, однако в литературе практически не представлена информация о персонализированной тактике ведения пациента в зависимости от полученного результата, особенно при использовании нескольких градиентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: поиск новой модели дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ зависимого синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: когортное одноцентровое ретро — / проспективное исследование 70 пациентов с подтвержденным АКТГ зависимым синдромом Кушинга. Для проведения дифференциальной диагностики выполнялся расчет ряда показателей (центрально-периферический градиент, пролактин-нормализованное отношение АКТГ). На основании полученных данных, нами была разработана балльная шкала оценки вероятности наличия кортикотропиномы и алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ зависимого синдрома.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Представленный новый алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома на основании билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов позволяет своевременно поставить топический диагноз с низким риском диагностической ошибки, что в свою очередь дает возможность безотлагательно выполнить эндоскопическую аденэктомию, предотвратив тем самым прогрессирование гиперкортицизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: разработанные шкала балльной оценки и алгоритм позволяют выполнить клиницисту не только дифференциальную диагностику болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома, но и определиться с дальнейшей лечебной тактикой ведения конкретного пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга, катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов, центрально-периферический градиент, пролактин-нормализованное отношение АКТГ.

Для цитирования: И. А. Рудаков, А. В. Савелло, В. Ю. Черebilло, А. А. Пальцев, Н. В. Курицына. Новая модель алгоритма дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ зависимого синдрома. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):103–109. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_103

A NEW MODEL OF THE ALGORITHM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUSHING'S DISEASE AND ECTOPIC ACTH DEPENDENT SYNDROME

I. A. Rudakov¹, A. V. Savello², V. Yu. Cherebillo³, A. A. Paltsev¹, N. V. Kuritsyna¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Akkuratov St. 2, 197341

²Military Medical Academy named after S. M. Kirov MO RF, Saint Petersburg, Academician Lebedeva st. 6, 194044

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6–8, 197022

SUMMARY: differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism has certain difficulties, due to the lack of high diagnostic accuracy of noninvasive research methods. Performing catheterization of the inferior petrosal sinuses makes it possible to solve this problem, however, there is practically no information in the literature about personalized patient management tactics depending on the result obtained, especially when using several gradients.

PURPOSE OF THE STUDY: search for a new model of differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH dependent syndrome.

MATERIALS AND METHODS: cohort single-center retro/prospective study of 70 patients with confirmed ACTH-dependent Cushing's syndrome. A number of indicators were calculated for differential diagnosis (central-peripheral

ratio, prolactin-normalized ACTH ratio). Based on the data obtained, we have developed a score scale for assessing the probability of corticotropinoma and an algorithm for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH-dependent syndrome.

RESULTS: The presented new algorithm for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH-dependent syndrome based on bilateral simultaneous catheterization of the cavernous and inferior petrosal sinuses allows timely topical diagnosis with a low risk of diagnostic error, which in turn makes it possible to immediately perform endoscopic adenomectomy, thereby preventing the progression of hypercorticism.

CONCLUSIONS: the developed scoring scale and algorithm allow the clinician to perform not only differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH-dependent syndrome, but also to determine the further treatment tactics of a particular patient.

KEYWORDS: algorithm of differential diagnosis of Cushing's disease, cavernous and inferior petrosal sinuses sampling, central-peripheral ratio, prolactin-normalized ACTH ratio

For citation: I. A. Rudakov, A. V. Savello, V. Yu. Cherebillo, A. A. Paltsev, N. V. Kuritsyna. A new model of the algorithm for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH dependent syndrome. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):103–109. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_103

Список сокращений:

КС — кавернозные синусы

НКС — нижние каменистые синусы

ПНО АКТГ — пролактин-нормализованное отношение АКТГ

Ц/ПГ — центрально-периферический градиент

Введение: Хирургическое удаление очага гиперпродукции глюкокортикостероидов, который может быть представлен кортикотропиномой или эктопической опухолью, является главным методом лечения АКТГ-зависимого гиперкортицизма [8, 10, 11]. Однако проведение дифференциального диагноза и решение вопроса о дальнейшей тактике лечения пациента всегда вызывают большие трудности [15].

В настоящее время существует устоявшийся диагностический алгоритм, который подразумевает проведение лабораторно-инструментальных методов исследования, таких как оценка гормонального профиля пациента, проведение большой и малой декса-метазоновой пробы и МРТ гипофиза с контрастным усилением [5]. Получение отрицательных и сомнительных результатов исследования требует проведения катетеризации нижних каменистых синусов, которая является на данный момент золотым стандартом [18]. Однако применяемые в настоящее время градиенты, рассчитанные по уровню значений АКТГ и пролактина из синусов основания черепа и периферической вены, до сих пор активно обсуждаются, ведется поиск наиболее оптимальных точек отсечения и остается открытым вопрос их интерпретации и разработки диагностических алгоритмов.

Цель исследования: поиск новой модели дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома.

Материалы и методы: Проведен анализ результатов лечения 70 пациентов с подтвержденным АКТГ-зависимым синдромом Кушинга за период с 2013 по 2019 год. Диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма устанавливался согласно международным рекомендациям [5]. В исследование были включены пациенты с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ или с аденомой гипо-

физа менее 8 мм, а также случаи расхождения лабораторных тестов (большая проба Лиддла) и данных МРТ гипофиза с контрастным усилением. 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. Одновременно с основным этапом катетеризации, проводился симультанный забор образцов крови из периферической вены, для последующей оценки концентрации АКТГ и пролактина. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

С целью проведения дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического синдрома выполнялся расчет ряда показателей. Центрально-периферический градиент (Ц/ПГ) представляет собой соотношение АКТГ из кавернозного или нижнего каменистого синуса к его уровню в периферической вене.

Пролактин — нормализованное отношение АКТГ (ПНО АКТГ) — рассчитывается как соотношение Ц/ПГ к соотношению пролактина из кавернозного или нижнего каменистого синуса к его уровню из периферической вены.

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

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

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программы Statistica v.10.0, Jamovi и SPSS. Для прогнозирования вероятности

возникновения событий применялся ROC-анализ, для сравнения ROC-кривых применялся DeLong's test, при сравнении несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся анализ Kruskal-Wallis. Статистически значимыми считали различие при $p < 0,05$.

Результаты: В исследование было включено 70 пациентов (14 мужчин и 56 женщин), в возрасте от 17 до 74 лет. 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 и/или реанимационного вмешательства.

Полученные результаты катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов, позволили нам разработать шкалу балльной оценки вероятности наличия кортикотропиномы у конкретного пациента на основании рассчитанных градиентов (Таблица 1.1.). В соответствии с представленной шкалой во внимание принималось только одно максимальное значение Ц/ПГ и ПНО АКТГ, которому присваивался соответствующий балл.

В качестве диагностических точек отсечения были выбраны стандартные показатели Ц/ПГ (≥ 2) и ПНО АКТГ ($\geq 0,8$), которые позволяли получить наивысший балл и свидетельствовали в пользу болезни Иценко-Кушинга. Промежуточное диагностическое значение Ц/ПГ равное 1,08 выбрано нами так как по результатам ROC-анализа данное значение обладало лучшей диагностической точностью. На уровне кавернозных синусов диагностическое значение градиента достигло 1,2 с чувствительностью 94,8 % и специфичностью 100 %, AUC=0,78, а на уровне НКС — 1,08 с более высокой чувствительностью равной 96,7 %, специфичностью 100 %, AUC=0,77 (рисунок 1.1).

Проводя исследование, мы выделили две возможные модели, которые могут применяться в дифференциальной диагностике АКТГ зависимого синдрома Кушинга. Первая упрощенная модель предполагала изучение только результатов Ц/ПГ. ROC-анализ данной модели показал ее высокую чувствительность — 92 % и специфичность — 86 %, AUC=0,90 (Рисунок 1.2).

Таблица 1.1. Шкала балльной оценки результатов Ц/ПГ и ПНО АКТГ.
Table 1.1. Score scale of the central-peripheral and prolactin normalized ACTH ratio.

Показатель (Value)	Значение (Significance)	Балл (Score)
Центрально-периферический градиент (максимальное значение) (Central-peripheral ratio (maximum value))	0–1,08	0
	1,08–1,99	1
	≥ 2	2
Пролактин нормализованное отношение АКТГ (максимальное значение) (Prolactin normalized ACTH ratio (maximum value))	0–0,79	0
	$\geq 0,8$	1

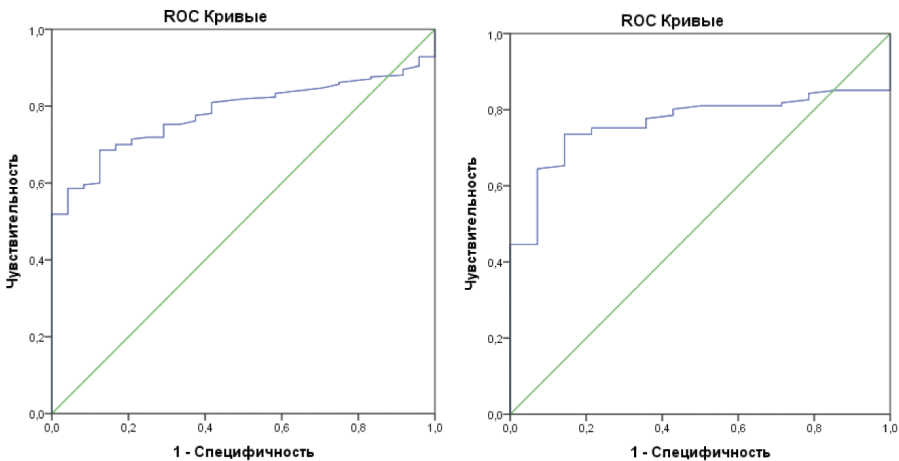


Рисунок 1.1. Графическое изображение ROC-анализа Ц/ПГ на уровне кавернозных и нижних каменистых синусов.
Fig. 1.1. Graphical representation of the ROC-analysis of the central-peripheral ratio at the level of the cavernous and inferior petrosal sinuses.



Рисунок 1.2. Графическое изображение ROC-анализа центрально-периферического градиента. Fig. 1.2. Graphical representation of the ROC-analysis of the central-peripheral ratio.

Изучение результатов упрощенной модели позволило нам разбить пациентов на две группы и определить в каждой из них вероятность болезни Иценко-Кушинга в соответствии с представленной балльной шкалой. В первой группе было верифицировано 5/11 (45,4 %) случаев болезни Иценко-Кушинга, а во второй 54/55 (98,2 %). На основании полученных данных, в зависимости от группы, в которую попадает пациент мы сформулировали рекомендации о дальнейшей лечебной тактике (Таблица 1.2.), в соответствии с которой только пациенты из второй группы могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения эндоскопической аденомэктомии.

Вторая (полная) диагностическая модель предполагала одновременную оценку Ц/ПГ и ПНО АКТГ с определением суммы баллов. ROC-анализ модели продемонстрировал некоторое снижение чувствительности до 86 %, однако специфичность и площадь под кривой не претерпели существенных изменений и составили 86 % и 0,89 соответственно (Рисунок 1.3).

Анализ результатов полной модели позволил нам выделить три группы пациентов. В первую группу были включены только 2 пациента с эктопическим АКТГ-зависимым синдромом, во второй группе пациентов кортикотропинома диагностирована в 10/14 (71,4 %) случаях, в третьей группе у 49/50 (98 %) пациентов.

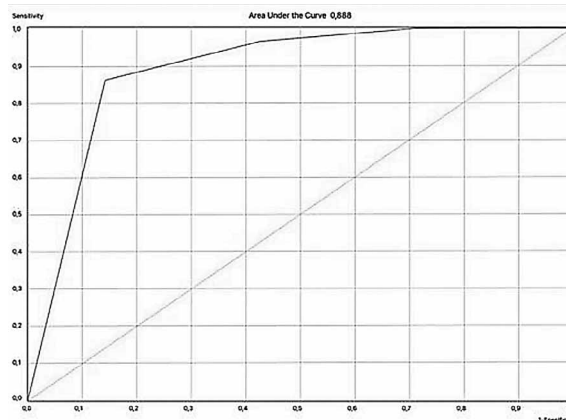


Рисунок 1.3. Графическое изображение ROC-анализа Ц/ПГ и ПНО АКТГ. Fig. 1.3. Graphical representation of the ROC-analysis of central-peripheral and prolactin normalized ACTH ratio.

Новые сведения, полученные при изучении второй модели, позволили нам дополнить рекомендации по тактике ведения пациентов и сделать их более исчерпывающими при интерпретации катетеризации (Таблица 1.3.). В случае достижения низкой или средней оценки (до 2 баллов) рекомендовано дополнительное обследование пациента с целью верификации эктопического или центрального источника гиперпродукции глюкокортикоидов. Так как для пациентов низкой оценкой характерна высокая вероятность эктопического источника, а 1–2 балла расценивается как дискордантный результат. И только максимальный балл позволял с высокой вероятностью утверждать о наличии у пациента кортикотропиномы и планировать проведение эндоскопической аденомэктомии.

В группах пациентов, сформированных по результатам балльной оценки, был проведен статистический анализ с целью выявления возможных отличий, при этом нами были определены наиболее значимые признаки: пол, возраст, прием ингибиторов стероидогенеза, ранее проведенная операция по поводу аденомы гипофиза, МРТ гипофиза, а также сведения о наступлении ремиссии в послеоперационном периоде. Выполненный анализ групп диагностических моделей по описываемым признакам не подтвердил нашу гипотезу о наличии возможных отличий (Kruskal-Wallis $p > 0,05$).

Таблица 1.2. Рекомендации по тактике ведения пациента при оценке центрально-периферического градиента.

Table 1.2. Recommendations on patient management in assessing of the central-peripheral ratio.

Баллы (Scores)	Вероятность болезни ценко-Кушинга (The probability of Cushing's disease)	Тактика (Tactics)
0–1	45,5 %	Результат сомнителен, требуется подтверждение аденомы или поиск эктопического очага (ПЭТ – КТ и прочее) (The result is doubtful, confirmation of an adenoma or search for an ectopic source (PET – CT, etc.) is required)
2	98,2 %	Высоковероятна кортикотропинома, показано хирургическое лечение (Corticotropinoma is highly probable, surgical treatment is indicated)

Таблица 1.3. Тактика ведения пациента при комплексной оценке Ц/ПГ и ПНО АКТГ.

Table 1.3. Tactics of patient management in the complex assessment of central-peripheral and prolactin normalized ACTH ratio.

Баллы (Scores)	Вероятность болезни Иценко-Кушинга (The probability of Cushing's disease)	Тактика (Tactics)
0	0 %	Ни у одного пациента не было аденомы, необходим поиск эктопического очага. (None of the patients had an adenoma, it is necessary to search for an ectopic source)
1–2	71,4 %	Результат сомнителен, требуется подтверждение аденомы или поиск эктопического очага (ПЭТ – КТ и прочее) (The result is doubtful, confirmation of an adenoma or search for an ectopic source (PET – CT, etc.) is required)
3	98 %	Высокововероятна кортикотропинома, показано хирургическое лечение (Corticotropinoma is highly probable, surgical treatment is indicated)

На основании чего мы сделали вывод об обнаружении нового самостоятельного, не коррелирующего с другими клиническими, лабораторными и нейровизуализационными признаками фактор, представляющий собой балльную оценку, позволяющую провести дифференциальную диагностику между болезнью Иценко-Кушинга и эктопическим АКТГ-зависимым синдромом.

DeLong's test проведенный при сравнении ROC-кривых двух диагностических моделей не выявил статистически значимых отличий ($p = 0,556$). Из этого следует вывод, что обе модели применимы при оценке вероятности наличия кортикотропиномы, однако на наш взгляд клиническая значимость полной модели выше. Это обусловлено тем, что оценивается несколько параметров, которые позволяют клиницисту разграничить пациентов на две принципиально разные группы — с кортикотропиномой и эктопическим синдромом.

По результатам выполненного исследования, разработан оригинальный алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома (схема 1.). В представленном алгоритме основная роль отведена результатам билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов, на основании которых возможна своевременная постановка диагноза с низким риском диагностической ошибки, что в свою очередь позволяет своевременно выполнить эндоскопическую аденомэктомию, предотвратив тем самым прогрессирование заболевания. Кроме того, разработанный алгоритм позволяет комплексно оценить статус пациента и выбрать персонализированное тактическое решение.

Обсуждение: В нашем исследовании было показано, что использование балльной шкалы и диагностического алгоритма, разработанных на основании результатов катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов позволяет оценить вероятность болезни Иценко-Кушинга и определиться с тактикой ведения конкретного пациента.

Общий план выполненного исследования при проведении диагностического поиска не противоре-

чит данным мировой литературы [3, 18, 19]. В дифференциальной диагностике АКТГ зависимого гиперкортицизма принципиальное значение имеет расчёт и оценка Ц/ПГ, как основного критерия верификации кортикотропиномы. Однако в зарубежной литературе подчеркивается необходимость проведения катетеризации в сочетании со стимуляцией десмопрессином или кортикотропин релизинг гормоном [1, 6, 17, 19]. К сожалению, применение указанных препаратов на территории РФ возможно только of label, в виду отсутствия регистрации инъекционных форм, вследствие чего возникает необходимость увеличения диагностической точности катетеризации иными способами.

В своей работе мы сделали упор на создание балльной шкалы, которая облегчает не только оценку и интерпретацию результатов катетеризации КС и НКС, но и является независимым предиктором болезни Иценко-Кушинга. В мировой литературе мы не встретили аналогичных вариантов шкал, а также мы не смогли найти описание вероятности болезни Иценко-Кушинга в зависимости от результата катетеризации, что в свою очередь делает нашу работу еще более ценной.

Хотя следует сказать, что в настоящее время имеет место заинтересованность в создании «неинвазивных» диагностических моделей для проведения дифференциальной диагностики АКТГ зависимого гиперкортицизма в том числе с использованием машинного обучения [7, 12, 13]. Авторы предлагают оценивать анамнестические данные и результаты лабораторно — инструментальных методов исследования, которые показывают неплохие результаты. Однако они не лишены проблем связанных с недостаточной диагностической точностью применяемых методов исследования и по нашему мнению, которое совпадает с мнением Lyu X. [12], подобные модели не могут быть полноценной заменой катетеризации нижних каменистых синусов. Безусловно нельзя сказать, что неинвазивные шкалы бесполезны, они играют определенную роль в дифференциальной диагностике и могут применяться на первом этапе до выполнения катетеризации.

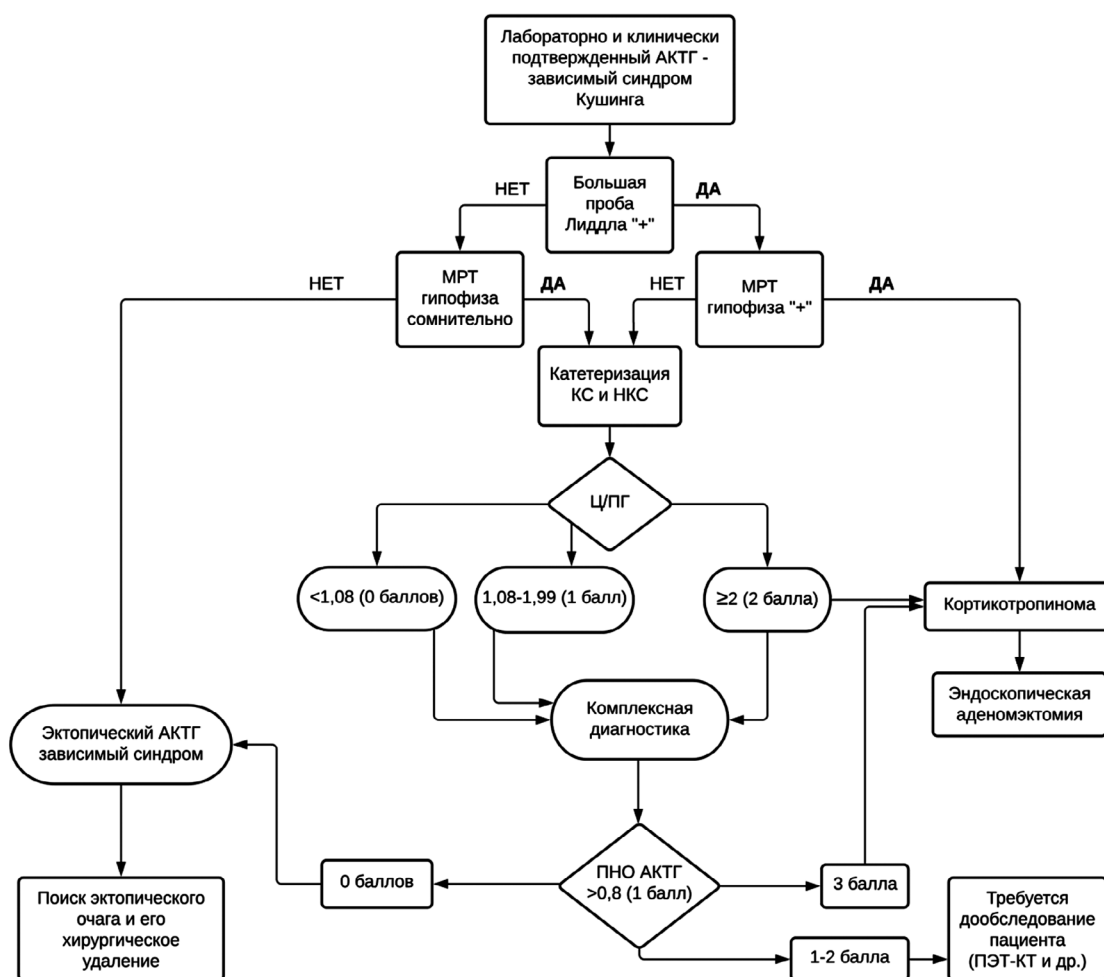


Схема 1. Алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома. (Note: Scheme 1. Algorithm of differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH-dependent syndrome.)

В представленном исследовании продемонстрирована равноценность изученных диагностических моделей, однако на наш взгляд применение полной модели с оценкой двух градиентов позволяет клиницисту получить исчерпывающие ответы, а пациенту своевременное и персонифицированное лечение. Предложенные рекомендации по тактике ведения пациента имеют общий характер и не являются указанием к проведению какого-либо конкретного исследования, они позволяют лечащему доктору понять в каком направлении следует работать с пациентом.

А разработанный алгоритм позволяет на основании результатов катетеризации пошагово определиться с лечебной тактикой определенного пациента, обладая при этом схожими чертами и отличием с ранее предложенными схемами [2, 4, 9, 14], последнее заключается в игнорировании оценки и интерпретации градиента успешности катетеризации, который имеет на данный момент спорную диагностическую ценность [16], и может называться суррогатным маркером.

Ограничения исследования связаны с небольшим количеством наблюдений пациентов с эктопическим АКТГ зависимым синдромом, а также смешанным

дизайном исследования (ретро – / проспективным). Поэтому возможно, что будущие более крупные мультицентровые проспективные исследования позволят заполнить имеющиеся пробелы и усовершенствовать предложенный диагностический алгоритм.

Заключение:

Разработанная нами шкала балльной оценки и алгоритм, позволяют комплексно провести дифференциальную диагностику болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома и выбрать персонифицированное решение о дальнейшей тактике лечения с учетом вероятности наличия кортикотропиномы у определенного пациента.

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 Чербило /

Vladislav Yuryevich Cherebillo

<https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>

Артем Александрович Пальцев /

Artem Aleksandrovich Paltsev

<https://orcid.org/0000-0002-9966-2965>

Наталья Валерьевна Курицына /

Natalia Valeryevna Kuritsyna

<https://orcid.org/0000-0003-1337-1719>**Литература/References**

1. Ceccato F, Barbot M, Mondin A, et al. Dynamic Testing for Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5): e178-e188. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac686>
2. Chen K, Chen S, Lu L, et al. An Optimized Pathway for the Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome Based on Low-Dose Dexamethasone Suppression Test. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:720823. Published 2021 Sep 2. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.720823>
3. Chen S, Chen K, Wang S, et al. The Optimal Cut-off of BIPSS in Differential Diagnosis of ACTH-dependent Cushing's Syndrome: Is Stimulation Necessary? *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4): dgz194. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz194>
4. Detomas M, Ritzel K, Nasi-Kordhishti I, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling with human CRH stimulation in ACTH-dependent Cushing's syndrome: results from a retrospective multicenter study [published online ahead of print, 2023 May 18]. *Eur J Endocrinol.* 2023; lvad050. <http://dx.doi.org/10.1093/ajendo/lvad050>
5. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):847-875. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00235-7)
6. Govindarajan V, Lu VM, Clarke JE, et al. Positive predictive value and trends of inferior petrosal sinus sampling (IPSS) in diagnosing cushing disease and ectopic ACTH secretion: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;220:107350. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107350>
7. Gupta R, Walia R, Ahuja C, et al. Limited Invasive Protocol: Optimizing Diagnostic Modalities in Corticotropin Mediated Cushing Syndrome. *Endocr Pract.* 2022;28(8):767-773. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.04.013>
8. Honegger J, Nasi-Kordhishti I. Surgery and perioperative management of patients with Cushing's disease. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8): e13177. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.13177>
9. Ishida A, Asakuno K, Shiramizu H, et al. Revalidation of inferior petrosal sinus sampling: the latest results from a single-center experience. *Endocr J.* 2021;68(10):1217-1223. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0156>
10. Jones PS, Swearingen B. Pituitary surgery in Cushing's disease: first line treatment and role of reoperation. *Pituitary.* 2022;25(5):713-717. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-022-01254-8>
11. Losa M, Albano L, Bailo M, et al. Role of radiosurgery in the treatment of Cushing's disease. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8): e13134. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.13134>
12. Lyu X, Zhang D, Pan H, et al. A noninvasive scoring model for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a retrospective analysis of 311 patients based on easy-to-use parameters. *Endocrine.* 2022;78(1):114-122. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-022-03081-0>
13. Lyu X, Zhang D, Pan H, et al. Machine learning models for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH secretion syndrome. *Endocrine.* 2023;80(3):639-646. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-023-03341-7>
14. Matur AV, Body AM, Johnson MD, et al. An algorithm to improve lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling: procedural nuances for complex patterns of venous drainage. Patient series. *J Neurosurg Case Lessons.* 2021;2(13): CASE21374. Published 2021 Sep 27. <http://dx.doi.org/10.3171/CASE.21374>
15. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(2):139-146. <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139>
16. Perlman JE, Johnston PC, Hui F, et al. Pitfalls in Performing and Interpreting Inferior Petrosal Sinus Sampling: Personal Experience and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5): e1953-e1967. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab012>
17. Valizadeh M, Ahmadi AR, Ebadinejad A, et al. Diagnostic accuracy of bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropin-releasing hormone in ACTH-dependent Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(5):881-892. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-022-09723-y>
18. Vassiliadi DA, Mourelatos P, Kratimenos T, et al. Inferior petrosal sinus sampling in Cushing's syndrome: usefulness and pitfalls. *Endocrine.* 2021;2;73(3):530-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02764-4>
19. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Differential diagnostic value of bilateral inferior Petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):143. Published 2020 Sep 17. <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-020-00623-3>



НЕОТЛОЖНАЯ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ У ПАЦИЕНТОВ С ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА

А. Ю. Рында, О. А. Павлов, О. П. Вербицкий, М. Ю. Подгорняк

СПБ ГБУЗ «Городская Мариинская больница» МЗ РФ,
Литейный проспект 56, г. Санкт-Петербург, 191014.

РЕЗЮМЕ. Пациенты с злокачественными опухолями подвержены разнообразным неврологическим осложнениям, требующим неотложной оценки и лечения.

ЦЕЛЬ. Проанализировать результаты неотложных нейрохирургических вмешательств в послеоперационном периоде у пациентов с злокачественной нейроонкологической патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего проанализированы результаты 63 пациентов, перенесших неотложные нейрохирургические операции по поводу осложнений злокачественных онкологических заболеваний с 2016 по 2022 год в СПБ ГБУЗ «Городская Мариинская больница». В анализ включена информация о возрасте, поле, первичной локализации опухоли, уровень сознания до операции, гистопатологическом диагнозе и наличии метастазов, ведущее осложнение, способствующее неотложному вмешательству, объем проведенного оперативного вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В послеоперационном периоде у большинства пациентов отмечался частичный регресс неврологического дефицита 22 (34,9 %) или отсутствие динамики у 18 (28,6 %) пациентов, нарастание неврологического дефицита у 8 (12,7 %) пациентов, полный регресс неврологического дефицита у 2 (3,2 %). У 13 пациентов (20,6 %) летальный исход в ходе этой же госпитализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Своевременное и обдуманное по необходимости и объему оперативное вмешательство, учитывающее общесоматический статус пациента, характер онкологического заболевания может сохранить неврологические функции, продлить выживаемость и улучшить качество жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли головного мозга, неотложные состояния, нейрохирургия, оперативное лечение, результаты.

Для цитирования: Рында А. Ю., Павлов О. А., Вербицкий О. П., Подгорняк М. Ю. Неотложная нейроонкологическая помощь у пациентов с злокачественными опухолями в условиях городского стационара. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):110–115. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_110

EMERGENCY NEUROONCOLOGICAL CARE IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS IN THE CONDITIONS OF A CITY HOSPITAL

A. Yu. Rynda, O. A. Pavlov, O. P. Verbitsky, M. Yu. Podgorniyak

SPB GBUZ "Mariinsky City Hospital" Ministry of Health of the Russian Federation,
Liteyny prospect, 56, St. Petersburg, 191014

ABSTRACT. Patients with malignant tumors are prone to a variety of neurological complications that require urgent evaluation and treatment.

PURPOSE. To analyze the results of urgent neurosurgical interventions in the postoperative period in patients with malignant neurooncological pathology.

MATERIALS AND METHODS. In total, the results of 63 patients who underwent emergency neurosurgical operations for complications of malignant oncological diseases from 2016 to 2022 at the St. Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare "Mariinsky City Hospital" were analyzed. The analysis included information on age, gender, primary location of the tumor, level of consciousness before surgery, histopathological diagnosis and the presence of metastases, the leading complication facilitating urgent intervention, and the volume of surgical intervention performed.

RESULTS. In the postoperative period, most patients showed partial regression of neurological deficit in 22 (34.9 %) patients or no dynamics in 18 (28.6 %) patients, an increase in neurological deficit in 8 (12.7 %) patients, complete regression of neurological deficit in 2 (3.2 %). 13 patients (20.6 %) had a lethal outcome during the same hospitalization.

CONCLUSION. A timely and well-thought-out surgical intervention, taking into account the general somatic status of the patient, the nature of the oncological disease, can preserve neurological functions, prolong survival and improve the quality of life.

KEY WORDS: brain tumors, emergency conditions, neurosurgery, surgical treatment, results.

For citation: Rynda A. Yu., Pavlov O. A., Verbitsky O. P., Podgorniyak M. Yu. Emergency neurooncological care in patients with malignant tumors in a city hospital. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2023;15(3):110–115. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_110

Введение. Заболеваемость и выживаемость пациентов с первичными злокачественными и метастатическими опухолями головного мозга увеличиваются благодаря современным методам диагностики и улучшенным стратегиям лечения [1, 2].

Но, несмотря на, достижения в области онкологии в последние десятилетия, 5-летняя выживаемость у пациентов с первичными злокачественными и метастатическими опухолями головного мозга по сей день крайне низка. В среднем медиана выживаемости у этой категории пациентов увеличилась не более чем на 5–6 месяцев за последние несколько десятилетий, вне зависимости от современных, различных методов лечения.

Развитие неотложных нейроонкологических состояний у пациентов имеет характерную динамику развития, где более длительное плато компенсации сменяется мгновенно развивающейся декомпенсацией за очень короткий срок.

Анализ статических данных, говорит о том, что подавляющая часть пациентов с неотложными злокачественными нейроонкологическими состояниями (более 95 %) поступают в городские больницы и стационары по оказанию экстренной круглосуточной помощи, так как данное состояние развивается достаточно быстро. Часть из этих пациентов с первично диагностированными злокачественными опухолями внутричерепной локализации, но большая часть, это пациенты с ранее установленным диагнозом злокачественного новообразования. Среди них и значимая доля пациентов, ранее перенесших оперативное

лечение по основному диагнозу злокачественного онкологического заболевания. Анализ катамнестических данных также показывает, что более 90 % пациентов с злокачественными онкологическими заболеваниями с вовлечением в процесс ЦНС, заканчивают свой жизненный путь в условиях городских больниц, из-за развития осложнений основного заболевания. Поэтому лечение формирующихся осложнений у пациентов с злокачественными опухолями, как правило обходит федеральные научные и исследовательские учреждения, оказывающие плановую помощь в рамках федеральных программ. Это влияет и на статическую разницу уровня летальности у этой категории пациентов, между федеральными учреждениями оказывающими плановую онкологическую помощь и городскими стационарами, оказывающими экстренную помощь, которые являются последним пристанищем этих больных [3–7].

Нейрохирургам крайне важно распознавать и грамотно лечить распространенные неотложные нейроонкологические состояния, связанные с злокачественными онкологическими заболеваниями. Эти неотложные состояния могут быть результатом прямого воздействия опухоли головного мозга на центральную нервную систему (ЦНС) (например, повышенное внутричерепное давление (ВЧД), гидроцефалию, судороги и сдавление мозга), косвенного воздействия (например, инсульта и инфекции ЦНС) или осложнения различных методов лечения (хирургического и адъювантного лечения) (рисунок 1).

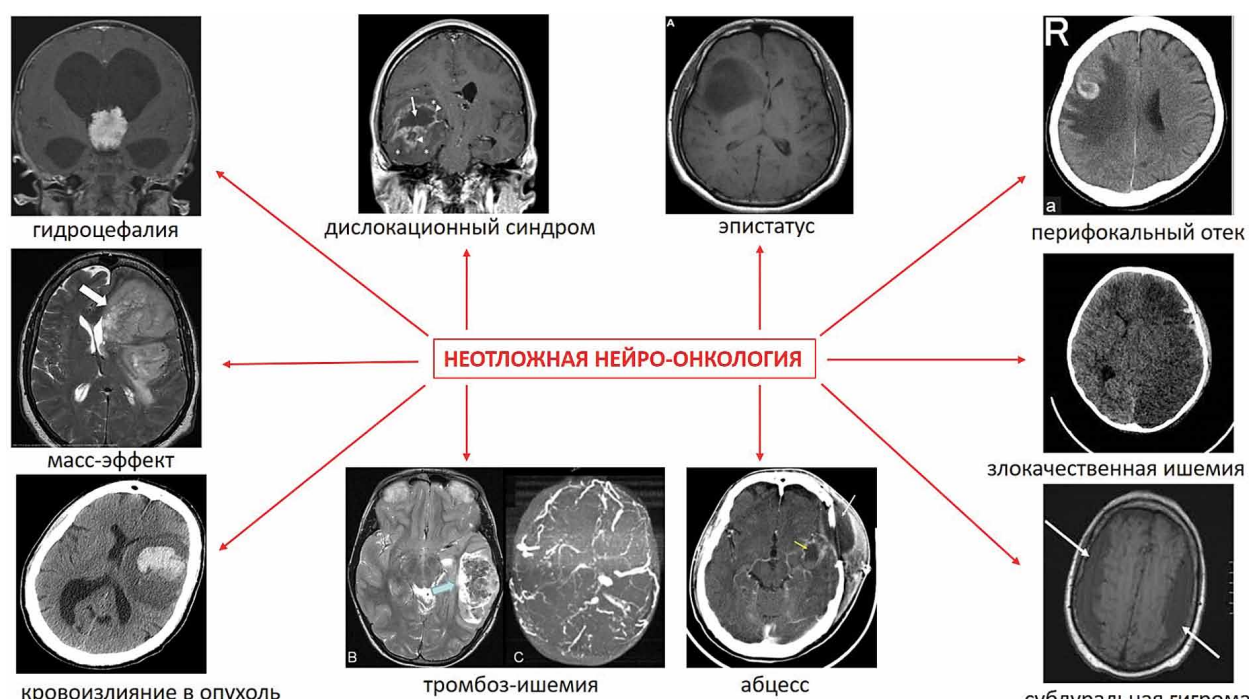


Рисунок 1. Возможные случаи неотложных нейро-онкологических состояний.

Figure 1. Possible cases of urgent neuro-oncological conditions.

Наиболее частыми осложнениями со стороны центральной нервной системы, требующими неотложных нейрохирургических вмешательств, у онкологических пациентов, являются цереброваскулярные осложнения и гидроцефалия [3–7]. Пациенты с нейроонкологической патологией часто склонны к геморрагическим осложнениям, таким как кровоизлияние в опухоль, спонтанные кровотечения при коагулопатиях или лейкостаз при онкогематологических заболеваниях. Гидроцефалия часто связана с обструкцией путей оттока ликвора за счет масс-эффекта, инфекционными осложнениями или карциноматозным менингитом с формированием субдуральных гигром. Отек головного мозга также частое осложнение в нейроонкологии, при этом вазогенный отек является наиболее частым типом отека [6–13].

Иногда своевременное вмешательство может сохранить неврологические функции, продлить выживаемость и улучшить качество жизни [12–15].

Материалы и методы.

Мы ретроспективно проанализировали медицинские карты 63 пациентов, перенесших неотложные нейрохирургические операции по поводу осложнений злокачественных онкологических заболеваний с 2017 по 2022 год в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Из исследования были исключены операции на позвоночнике и ранние послеоперационные осложнения. Следует отметить, что оперативное лечение было проведено только у пациентов, у которых не удалось добиться стабилизации неотложного нейроонкологического состояния консервативными медикаментозными методами (гормоны и другие) в течение 2 часов от момента поступления, и состояния носило резко отрицательный прогностический характер и представляло смертельную угрозу жизни пациента.

Была собрана информация о возрасте, поле, первичной локализации опухоли (первичная опухоль ЦНС или другие опухоли) (таблица 1), уровня сознания до операции (таблица 2), гистопатологическом диагнозе и наличии метастазов (таблица 3), ведущее осложнение, способствующее неотложному вмешательству (таблица 4). Средний возраст пациентов составил 57 лет (межквартильный размах 22 года), 36 (57 %) мужчин, 27 (43 %) женщин.

Среди глиальных опухолей ранее оперированные были 14 пациентов (61 % от всех пациентов с глиомами), и причиной их неотложного нейро-онкологического состояния послужил продолженный рост опухоли и осложнения.

Все 34 пациента с метастатическими опухолями в ЦНС имели 4 стадию злокачественного онкологического заболевания. Среди метастатических опухолей были: рак яичника у 5 пациентов (14,7 %), рак толстого кишечника у 7 пациентов (20,6 %), рак молочной железы у 8 пациентов (23,5 %), меланома у 4 пациентов (11,7 %), рак гастро-панкреато-билиарной области у 5 пациентов (14,7 %), рак легких у 4 пациентов (11,8 %), злокачественные лимфомиелопролиферативные заболевания у 1 пациента (2,9 %).

Таблица 1. Локализация опухоли.

Table 1. Localization of the tumor.

Локализация опухоли	количество (%)
супратенториальное расположение (доля, область)	
лобная	11 (17,5)
теменная	14 (22,2)
височная	13 (20,6)
затылочная	5 (7,9)
островок, таламус, мозолистое тело	3 (4,8)
инфратенториальное расположение	
мозжечок	6 (9,5)
ствол мозга	4 (6,3)
мостомозжечковый угол	2 (3,2)
внутрижелудочковое расположение	3 (4,8)
леptomенингеальная диссеминация	2 (3,2)

Таблица 2. Уровень сознания до операции.

Table 2. Level of consciousness before surgery.

Уровень сознания до операции	количество (%)
ясное	0 (0)
оглушение 1–2	20 (31,7)
сопор	34 (54)
кома 1	8 (12,7)
кома 2	1 (1,6)

Таблица 3. Морфология опухоли.

Table 3. Tumor morphology.

Морфология опухоли	количество (%)
глиальная опухоль (Grade III–IV)	25 (39,7)
менингиома Grade III	1 (1,6)
медуллобластома	1 (1,6)
метастатическая опухоль	34 (53,9)
леptomенингеальные метастазы	2 (3,2)

Таблица 4. Ведущее осложнение, способствующее оперативному вмешательству.

Table 4. Leading complication contributing to surgery.

Осложнение	количество (%)
перифокальный отек головного мозга и дислокация	19 (30,2)
гидроцефалия	17 (27)
субдуральная гигрома (при леptomенингеальной диссеминации)	2 (3,2)
геморрагические осложнения	13 (20,6)
резкое нарастание неврологического дефицита	9 (14,3)
судорожный синдром	3 (4,7)

Операции были классифицированы следующим образом: наружное вентрикулярное дренирование, вентрикулоперитонеальное шунтирование, эвакуация внутримозговой гематомы, наружного субдурального дренирования, удаление опухоли (частичное или тотальное), наружная декомпрессия (таблица 5). Последующее наблюдение регистрировалось на основе дней до смерти или момента выписки из стационара.

Более одной операции выполнено 9 пациентам, что составило 14,3 % от общего числа. Средний период наблюдения составил 23 дня (± 11 дней).

Таблица 5. Объем оперативного вмешательства.

Table 5. The scope of surgical intervention.

Объем оперативного вмешательства	количество (%)
наружное вентрикулярное дренирование	2 (3,2)
вентрикулоперитонеальное шунтирование	10 (15,9)
удаление опухоли (частичное или тотальное)	31 (49,2)
удаление гематомы (внутримозговой)	13 (20,6)
наружное субдуральное дренирование	2 (3,2)
наружная декомпрессия (декомпрессионная краниотомия)	5 (7,9)

Результаты.

В послеоперационном периоде у большинства пациентов отмечался частичный регресс неврологического дефицита или отсутствие динамики (таблица 6). В 13 (20,6 %) случаях больные, которым проводилось экстренное нейрохирургическое вмешательство, умерли в ходе той же госпитализации. Большинство в этой группе составили пациенты с множественными метастатическими поражением других органов всего 9 пациентов (69,2 %), также был значительный процент пациентов с злокачественной глиомой — 4 пациентов (30,8 %). Основной причиной смерти был отек и дислокация головного мозга.

Таблица 6. Результаты лечения на момент завершения данной госпитализации.

Table 6. Treatment outcomes at the end of this hospital stay.

Результаты	количество (%)
полный регресс неврологического дефицита	2 (3,2)
частичный регресс неврологического дефицита	22 (34,9)
нет динамики	18 (28,6)
нарастание неврологического дефицита	8 (12,7)
летальный исход	13 (20,6)

При анализе индекса Карновского (таблица 7) и оценки статуса пациента по шкале ECOG (таблица 8) большинство пациентов сохранило способность к частичному или полному самообслуживанию на момент выписки, но и у значимого процента пациентов имелся неблагоприятный исход.

Таблица 7. Индекс Карновского на момент завершения госпитализации.

Table 7. Karnofsky index at the end of hospitalization.

Индекс Карновского после операции	количество (%)
90	1 (1,6)
80	2 (3,2)
70	14 (22,2)
60	11 (17,5)
50	9 (14,3)
40	11 (17,5)
30	2 (3,2)
20–10	0 (0)
0	13 (20,6)

Таблица 8. Оценка статуса пациента по шкале ECOG перед завершением данной госпитализации.

Table 8. Assessment of the patient's status on the ECOG scale before the completion of this hospitalization.

Послеоперационная оценка статуса пациента по шкале ECOG	количество (%)
0	1 (1,6)
1	14 (22,2)
2	19 (30,2)
3	13 (20,6)
4	3 (4,8)
летальный исход	13 (20,6)

Обсуждение.

Неотложная нейрохирургическая помощь у пациентов с злокачественной нейроонкологической патологией не редкое явление. И, как правило, неотложная нейрохирургическая помощь часто представляет собой катастрофическое событие. В контексте распространенного метастатического поражения, инкурабельности опухоли, как для семьи пациента, так и лица, осуществляющие уход, могут найтись убедительные доказательства в пользу выбора паллиативной помощи вместо инвазивных, часто бессмысленных методов лечения. Однако при острых осложнениях, таких как острая гидроцефалия, отек, внутричерепные кровоизлияния, невозможно предсказать функциональные возможности после лечения, и большинство пациентов подвергаются срочной операции, несмотря на сомнительный прогноз [3–7, 10, 16].

Наш анализ был сосредоточен на пациентах с выполненной неотложной нейрохирургической операцией при злокачественном опухолевом поражении внутричерепной локализации. Обоснованность этого заключалась в том, чтобы проанализировать неотъемлемые риски, связанные с нейрохирургическими процедурами, изолируя влияние самой срочности на результаты.

Пациенты с злокачественной опухолью, перенесшие неотложные нейрохирургические операции, имели очень высокий уровень смертности. Большая часть госпитальной летальности приходится на 2-е сутки после операции, как следствие тяжелых осложнений со стороны ЦНС. Bosscher M. R. с соавторами, изучали неотложные операции в общей хирургии у пациентов с злокачественными опухолями, сообщая о 30-дневной смертности всего 13 % [13]. Позже в исследованиях других авторов, в которых проводились только неотложные нейрохирургические вмешательства эта цифра достигает 33 % [16]. Эти результаты показывают критический характер неотложных нейрохирургических состояний у пациентов с нейроонкологической патологией.

Анализ показал, что наличие злокачественной опухоли с распространением на глубинные структуры мозга и системных метастазов может быть наиболее важным аспектом для прогнозирования смертности. По сути, для принятия решения об операции онкологический и соматический статус пациента может иметь большее значение, чем тяжесть неотложных состояний. Вероятнее эти пациенты иногда слишком слабы, чтобы поддерживать инвазивные процедуры. Кроме того, коагулопатия нередко встречается у больных с онкологическими заболеваниями на поздних стадиях или при наличии гемобластозов [5, 10, 11, 13].

Первичные опухоли ЦНС имели лучший прогноз по сравнению с другими солидными опухолями в нашем анализе, что согласуется с литературными данными [11]. Опухоли вне ЦНС были наиболее значимым предиктором смертности. Местное воздействие опухолей ЦНС неизбежно является причиной многих внутричерепных осложнений, таких как гематомы или гидроцефалия, даже если само образование

не кровоточит и не препятствует оттоку спинномозговой жидкости. Однако если в генез внутричерепных осложнений вовлечены отдаленные злокачественные новообразования, это может свидетельствовать о более широком системном нарушении [3–7, 9].

Наше исследование имеет несколько ограничений, поскольку оно представляет собой ретроспективный взгляд на довольно разнородную группу пациентов с множественными клиническими картинами. Это безусловно, могло повлиять на результаты. Для лучшего определения прогноза каждого конкретного состояния необходимы рандомизированные контролируемые исследования. Однако в нашем анализе представлены уникальные данные о прогнозе онкологических больных, подвергшихся нейрохирургическим вмешательствам. Надеемся, что наши результаты помогут взвесить клинические переменные, которые необходимо учитывать при принятии решений в таких деликатных, опасных для жизни сценариях.

Заключение.

Неотложные осложнения у пациентов с злокачественными опухолями головного мозга требующие хирургического пособия встречаются относительно часто. Для практикующего клинициста крайне важно уметь точно диагностировать и своевременно лечить эти осложнения, чтобы предотвратить усугубление неврологического дефицита и сохранить жизнь пациента.

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.

ORCID авторов / ORCID of authors:

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

Павлов Олег Анатольевич/Pavlov Oleg Anatolievich — <https://orcid.org/0000-0001-8230-8006>

Вербицкий Олег Петрович/Verbitsky Oleg Petrovich — <https://orcid.org/0000-0003-4819-8303>

Подгорняк Марина Юрьевна/Podgorniyak Marina Yurievna — <https://orcid.org/0000-0001-8973-5318>.

Литература/ References.

1. Ostrom Q. T., Cioffi C., Waite K., Kruchko C., Barnholtz Sloan J. S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021.5; 23(12 Suppl 2): iii1-iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>.
2. Sacks P., Rahman M. Epidemiology of brain metastases. *Neurosurgery Clin. N. Am.* 2020;31(4):481–488. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.06.001>.
3. Senders J. T., Muskens I. S., Cote D. J., et al. Thirty-day outcomes after craniotomy for primary malignant brain tumors: a national surgical quality improvement program analysis. *Neurosurgery.* 2018; 83(6):1249–1259. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy001>.
4. Кондратьев А. Н. Неотложные состояния в нейроонкологии. Практическая онкология. 2013; 14(3): 180–185. [Kondratiev A. N. Emergency conditions in neurooncology. *Practical oncology.* 2013; 14(3): 180–185. (In Russian)].
5. Олюшин В. Е., Улитин А. Ю., Сафаров Б. И. Синдром сдавления и дислокации головного мозга при опухолевом поражении. Практическая онкология. 2006; 7(2): 113–116. [Olyushin V. E., Ulitin A. Yu., Safarov B. I. Syndrome of compression and dislocation

- of the brain in tumor lesions. *Practical oncology*. 2006; 7(2): 113–116. (In Russian)].
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, — 2021. — илл.— 252 с. УДК 616–006.04:312.6(470) «2020». [Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). — М.: MSROI im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia,— 2021. — ill.— 252 p. UDC 616–006.04:312.6(470) «2020». (In Russian)].
 7. Jo J.T., Schiff D. Management of neuro-oncologic emergencies. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 141: 715–741. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00039-9>.
 8. Scott B.J. Neuro-oncologic emergencies. *Semin. Neurol.* 2015; 35(6):675–682. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564684>.
 9. Baldeweg S.E., Vanderpump M., Drake W., et al. SOCIETY for ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr. Connect.* 2016; 5(5): G12–5. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0057>
 10. Cook A.M., Morgan Jones G., Hawryluk G.W.J, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2020; 32(3):647–66. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7>.
 11. Smith M. Refractory intracranial hypertension: the role of decompressive craniectomy. *Anesth. Analg.* 2017; 125(6):1999–2008. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002399>.
 12. Sizoo E.M., Braam L., Postma T.J., et al. Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Neuro Oncology.* 2010;12(11):1162–1166. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop045>.
 13. Bosscher M.R., Van Leeuwen B. L., Hoekstra H. J. Current management of surgical oncologic emergencies. *PLoS One.* 2015; 10: e0124641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124641>.
 14. Khorchid Y.M., Malkoff M. *Oncologic Critical Care*. Cham: Springer International Publishing; 2019. Intracranial hemorrhage focused on cancer and hemato-oncologic patients; pp. 1–14. https://doi.org/10.25259/SNI_476_2020
 15. Telles J.P.M, Yamaki V.N., Yamashita R. G. The impact of urgent neurosurgery on the survival of cancer patients. *Surg. Neurol. Int.* 2020; 11: 258. https://doi.org/10.25259/SNI_476_2020.
 16. Threlkeld Z.D., Scott B.J. Neuro-Oncologic Emergencies. *Neurol. Clin.* 2021; 39(2):545–563. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.01.012>.

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_116
УДК 616.853



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ПО ПРЕПАРАТУ ДИБУФЕЛОН

В. А. Салтанова, Л. И. Рейхерт, Е. В. Белова, О. А. Кичерова

ФГБУ «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
625023, Тюменская область, Тюмень, Одесская ул., д. 54.

РЕЗЮМЕ: Подбор эффективной противоэpileптической терапии — важная задача для любого врача невролога. Несмотря на множество исследований в области эpileптологии, около 30 % всех пациентов не достигают стойкой фармакологической ремиссии. Перспективным направлением в лечении эpileпсии является использование препаратов из группы антиоксидантов. Одним из новых лекарственных средств данного типа, показавших свою эффективность, является Дибуфелон, препарат фенозановой кислоты. В данном литературном обзоре освещены основные патогенетические и фармакологические аспекты применения нового лекарственного средства

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эpileпсия, эpileптические приступы, лечение эpileпсии, Дибуфелон, антиоксиданты.

Для цитирования: Салтанова В. А., Рейхерт Л. И., Белова Е. В., Кичерова О. А. Новые возможности терапии эpileпсии: обзор литературных данных по препарату Дибуфелон. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):116–121. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_116

NEW POSSIBILITIES FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY: A REVIEW OF LITERATURE DATA ON DIBUFELON

V.A. Saltanova, L.I. Reikher, E.V. Belova, O.A. Kicherova

FGBOU VO “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Health of Russia
54, Odesskaya st., Tyumen, Tyumen region, 625023

SUMMARY: The selection of effective antiepileptic therapy is an important task for any neurologist. Despite many studies in the field of epileptology, about 30 % of all patients do not achieve stable pharmacological remission. A promising direction in the treatment of epilepsy is the use of drugs from the group of antioxidants. One of the new drugs of this type, which have shown their effectiveness, is Dibufelon, a drug of phenosanic acid. This literature review highlights the main etiological, pathogenetic and pharmacological aspects of the use of a new drug.

KEYWORDS: epilepsy, epileptic seizures, treatment of epilepsy, Dibufelon, antioxidants.

For citation: Saltanova V.A., Reikher L.I., Belova E.V., Kicherova O.A. New possibilities for the treatment of epilepsy: a review of literature data on Dibufelon. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(3):116–121. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_116

Введение. Эpileпсия — одно из самых распространенных неврологических заболеваний. На данный момент оно диагностировано у более чем 70 миллионов человек по всему миру, а заболеваемость в разных странах составляет в среднем 67.77 на 100 тыс. человек в год [1]. Современные знания об этиологии, диагностике и лечении данного заболевания постоянно развиваются. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствуют лекарственные средства, которые позволили бы надежно блокировать процессы эpileптогенеза, поэтому поиск новых способов борьбы с эpileпсией является актуальной задачей медицинской науки.

Патогенетические механизмы развития эpileпсии достаточно изучены, чтобы подобрать оптимальную схему лечения, позволяющую контролировать главные проявления заболевания — эpileптические приступы (ЭП). Так, действие базисных противоэpileптических препаратов в основном направлено

на систему, обеспечивающую равновесие процессов деполяризации и гиперполяризации нейронов. Их основными «точками приложения» являются: потенциал-зависимые ионные каналы; система гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); синаптический везикулярный белок (SV2A); рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA); ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат (NMDA).

ЭП — это не единственное проявление эpileпсии. В исследованиях было установлено, что у 70–80 % пациентов с длительно-текущей эpileпсией имеются когнитивные нарушения, а у 60 % были выявлены депрессивные расстройства [2]. Они могут быть вызваны как самим заболеванием, так и являться побочным действием противоэpileптических препаратов [3].

Кроме того, при подборе противоэpileптической терапии на основе существующих препаратов перед

врачом возникает ряд проблем. Во-первых, наличие множества фармакорезистентных форм эпилепсии, требующих одновременного назначения нескольких препаратов, не позволяющих, однако в ряде случаев добиться стойкого купирования ЭП. Во-вторых, противоэпилептические средства имеют ряд побочных эффектов, что ограничивает их применение. Таким образом, разработка новых препаратов против эпилепсии увеличивает возможности для поиска оптимальной схемы лечения.

Новым перспективным направлением в терапии эпилепсии, позволяющим решить данные проблемы, является применение антиоксидантов. Представителем данной группы является препарат фенозановой кислоты — Дибуфелон.

Для более полного понимания влияния антиоксидантов, и в частности, Дибуфелона, на течение эпилепсии, необходимо прежде всего рассмотреть основные механизмы развития заболевания, а также патогенетическую роль окислительных процессов.

Влияние окислительных процессов на развитие и течение эпилепсии

Исследовано множество патогенетических механизмов развития эпилепсии, на которые может быть направлено действие лекарственных препаратов [4]. Одним из таких механизмов является активация микроглии, которая приводит к выбросу медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 1-бета и фактор некроза опухоли (ФНО). Эти вещества вызывают активацию астроцитов, увеличивая их роль в эпилептогенезе — происходит блокировка глутамат-синтетазы и аденозинкиназы — что приводит к формированию aberrантной пластичности нейронов [5].

К развитию эпилепсии также могут приводить повышение окислительного стресса и нарушение антиоксидантной защиты митохондрий [6]. Дисфункция этих органелл сопровождается избыточной генерацией химически активного супероксидного анион-радикала, повреждающего ключевые молекулы и клеточные структуры [7]. Такой окислительный стресс в митохондриях, вызванный перепроизводством активных форм кислорода (АФК), становится критическим фактором, участвующим в эпилептогенезе и возникновении приступов [8]. Кроме того, АФК нарушают ионную проницаемость мембраны для ионов натрия и кальция, приводя к их накоплению в клетке и провоцируя спонтанную деполяризацию нейронов. В работе Liang L. P. et al. [9] описано исследование на мышах с делецией митохондриального антиоксидантного фермента марганцевой супероксиддисмутазы 2 (Sod2). Было показано, что из-за недостатка этого фермента у животных начали проявляться спонтанные моторные припадки. Полученные результаты позволили продемонстрировать вклад митохондриальной дисфункции, вызванной окислительным стрессом, в развитие эпилептических припадков. Подобное воздействие могут оказывать и соединения, образующиеся в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Головной мозг является одним из самых чувствительных к ПОЛ органов. По большей части это связано с высоким уровнем потребления кислорода и насыщенностью его тканей липидами [10]. Добавление антиоксидантных препаратов к базисной терапии позволяет подавлять действие соединений, образующихся в результате процесса ПОЛ. Это приводит к снижению проявлений окислительного стресса митохондрий и уменьшению частоты ЭП, в целом облегчая течение эпилепсии.

В свою очередь, ПОЛ является следствием таких процессов, как ферроптоз. Ферроптоз — это форма регулируемой гибели клеток, которая характеризуется резким повышением концентрации ионов железа в цитоплазме. Окислительно-восстановительные реакции с участием этих ионов приводят к накоплению значительного количества активных форм кислорода (АФК), запускающих ПОЛ. Современные исследования доказали влияние ферроптоза на развитие эпилепсии [11].

Имеются данные о том, что после продолжительных ЭП ингибирование окислительного стресса не только оказывает нейропротективное действие, но и модифицирует течение эпилепсии [12]. Чрезмерный окислительный стресс, запускаемый АФК, способствует нарушению митофагии и приводит к возникновению различных заболеваний нервной системы, в том числе эпилепсии. Митофагия — форма аутофагии, подразумевающая избирательное удаление дисфункциональных или избыточных митохондрий. Данный процесс жизненно важен для поддержания митохондриального гомеостаза и выживания клеток. Однако в условиях повышенного генерирования митохондриями АФК, процесс начинает носить неконтролируемый характер. В ряде исследований [13, 14] было установлено, что дефекты митофагии наблюдаются у пациентов с рефрактерной височной эпилепсией со склерозом гиппокампа, а также у пациентов, перенесших судороги в неонатальном периоде. Эти результаты доказывают, что aberrантная митофагия из-за митохондриальной дисфункции является одним из важных этиологическим фактором эпилепсии.

Таким образом, анализ литературных данных позволяет выявить взаимосвязь между уровнем окислительного стресса митохондрий и течением эпилепсии. Снижение уровня таких окислительных агентов как АФК и продукты ПОЛ, позволит, вероятно, лучше контролировать течение эпилепсии.

Применение антиоксидантных препаратов

Существует по крайней мере пять различных типов агентов для противодействия митохондриальному окислительному стрессу: митохондриальные антиоксиданты, полифенолы, витамины, тиолы и активаторы ядерного фактора E2. На данный момент ведутся активные исследования этих групп для разработки новых противоэпилептических препаратов [12, 15–17]. Современные исследования свидетельствуют, что окислительное повреждение митохондрий может быть уменьшено за счёт увеличения

активности митохондриальных антиоксидантных ферментов [18]. Данные результаты показывают, что такой подход является многообещающим направлением в лечении эпилепсии.

Имеются исследования, в которых доказана роль ПОЛ в формировании фармакорезистентной эпилепсии [19]. Соответственно, использование антиоксидантных препаратов позволяет снизить количество свободных форм кислорода в центральной нервной системе, минимизируя возможность развития лекарственной устойчивости [20].

В нескольких исследованиях была доказана эффективность назначения антиоксидантов в составе комбинированной терапии эпилепсии [21, 22]. Был сделан вывод, что сочетание антиоксиданта и антиконвульсанта способствует большему контролю над приступами у больных с фокальными симптоматическими и/или криптогенными эпилепсиями.

Дибуфелон

Одним из новых противоэпилептических средств с антиоксидантным действием, показавших свою эффективность при эпилепсии, является Дибуфелон, препарат фенозановой кислоты.

Фенозановая кислота [В-(4-гидрокси 3,5-дитрет-бутилфенил) пропионовая кислота], является антиоксидантом, воздействующим на липидные мембраны клеток, восстанавливая их участки, поврежденные свободными радикалами [23]. Препарат также регулирует активность аденилатциклазы и протеинкиназы C, влияя таким образом на активность астроцитов. Оба этих механизма положительно воздействуют на течение эпилепсии.

Хорошо изученные антиоксиданты плохо проникают через ГЭБ [24, 25]. Исследование тканевой доступности фенозановой кислоты подтвердило её поступление в периферические ткани, в том числе в головной мозг, являющийся зоной реализации противосудорожного эффекта [26].

При оценке фармакокинетического взаимодействия in vivo Дибуфелона с препаратами базисной терапии, было выявлено, что совместное применение фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры. Из этого следует, что эффект данной комбинированной терапии является предсказуемым. При приеме фенозановой кислоты совместно с карбамазепином выявлено значимое снижение среднего времени удержания (mean retention time, MRT) карбамазепина в тканях и более раннее достижение максимальной концентрации фенозановой кислоты [27]. Однако, несмотря на имеющиеся данные, следует проводить дальнейшие исследования для оценки эффекта этого взаимодействия в клинической практике.

В многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании была доказана эффективность комбинированной терапии (базисная противоэпилептическая терапия с Дибуфелоном) по сравнению с лечением только препаратами базисной терапией [28]. Выяв-

лено снижение частоты эпилептических приступов на 50 % и более, повышение качества жизни пациентов (оценивалось при помощи опросника качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31-P)), Применение Дибуфелона в качестве дополнительной терапии к базовым ПЭП выявило статистически значимое положительное влияние на показатели симптомов тревоги и депрессии (положительная динамика показателей госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)).

Заключение. Таким образом, анализ литературных данных показал, что использование в комплексе лечения антиоксидантных препаратов позволяет добиться лучшего контроля над эпилепсией. Результаты опубликованных исследований показывают, что его можно использовать вместе с препаратами базисной противоэпилептической терапии. В составе комбинированной терапии он снижает частоту ЭП и уменьшает выраженность других проявлений эпилепсии.

Учитывая небольшое количество клинических исследований с применением фенозановой кислоты, проведенных на сегодняшний день, сложно сделать однозначный вывод, что добавление Дибуфелона к базовой противоэпилептической терапии позволяет существенно улучшить течение эпилепсии, поэтому дальнейшие усилия необходимо направить на дополнительное исследование применения фенозановой кислоты в терапии эпилепсии [29].

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

Салтанова Валентина Анатольевна/
Saltanova Valentina Anatolyevna
<https://orcid.org/0009-0002-1304-2202>

Рейхерт Людмила Ивановна/
Reichert Ludmila
<https://orcid.org/0000-0003-4313-0836>

Белова Елена Васильевна/
Belova Elena Vasilievna
<https://orcid.org/0000-0002-2151-8832>

Кичерова Оксана Альбертовна/
Kicherova Oksana Al'bertovna
<https://orcid.org/0000-0002-7598-7757>

Литература/References

- World Health Organization et al. Epilepsy: a public health imperative. World Health Organization. 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative>.
- Усюкина М.В., Корнилова С.В., Лаврушчик М.В. Когнитивные нарушения и социальное функционирование при органическом расстройстве личности вследствие эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2021;121(6):21–26. [Usyukina M. V., Kornilova S. V., Lavrushchik M. V. Cognitive impairment and social functioning in organic personality disorder due to epilepsy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova. 2021;121(6):21–26. (in Russ)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106121> EDN: DOEWXV.
- Butler T., Harvey P., Cardozo L., Zhu Y.-Sh., Mosa A., Tanzi E., Pervez F. Epilepsy, depression, and growth hormone. *Epilepsy & Behavior*. 2019;94:297–300. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.022>.
- Falco-Walter J. Epilepsy — definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc., 2020;40(6):617–623. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.022>
- Vezzani A., Ravizza T., Bedner P., Aronica E., Steinhauser C., Boison D. Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2022;1–16. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00727-5>
- Федин А.И., Старых Е.В., Торшин Д.В. Окислительный стресс при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2019;119(1):97–101. [Fedin A.I., Starykh E.V., Torshin D.V. Oxidative stress in epilepsy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova. 2019;119(1):97–101. (in Russ)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901197> EDN: YWZVEL
- Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации РФ. 2022. [Epilepsy and status epilepticus in adults and children. *Klinicheskie rekomendacii RF*. 2022. (in Russ)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741_1
- Yang N., Guan Q.-W., Chen F.-H., Xia Q.-X., Yin X.-X., Zhou H.-H., Mao X.-Y. Antioxidants targeting mitochondrial oxidative stress: promising neuroprotectants for epilepsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;25:6687185. <https://doi.org/10.1155/2020/6687185>
- Liang L.-P., Waldbaum S., Rowley Sh., Huang T.-T., Day B., Patel M. Mitochondrial oxidative stress and epilepsy in SOD2 deficient mice: attenuation by a lipophilic metalloporphyrin. *Neurobiology of disease*. 2012; 45(3):1068–1076. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.025>
- Cobley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox biology*. 2018; T. 15:490–503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>
- Cai Y., Yang Z. Ferroptosis and its role in epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021;15:696889. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.696889>
- Pauletti A., Terrone G., Shekh-Ahmad T., Salamone A., Ravizza T., Rizzi M., Pastore A., Pascente R., Liang L.-P., Villa B. R., Balosso S., Abramov A. Y., van Vilet E. A., Del Giudice E., Aronica E., Patel M., Walker M. C., Vezzani A. Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy. 2019;1;142(7): e39. <https://doi.org/10.1093/brain/awz130>
- Li L., Jin M., Ni H. Zinc/CaMK II associated-mitophagy signaling contributed to hippocampal mossy fiber sprouting and cognitive deficits following neonatal seizures and its regulation by chronic leptin treatment. *Frontiers in Neurology*. 2018; 9:802. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00802>
- Wu M., Liu X., Chi X., Zhang L., Xiong W., Chiang S. M. V., Zhou D., Li J. Mitophagy in refractory temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2018;38:479–486. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0492-2>
- Xing J., Han D., Xu D., Li X., Sun L. CREB protects against temporal lobe epilepsy associated with cognitive impairment by controlling oxidative neuronal damage. *Neurodegenerative Diseases*. 2019;19(5–6):225–237. <https://doi.org/10.1159/000507023>
- Kaur H., Bal A., Sandhir R. Curcumin supplementation improves mitochondrial and behavioral deficits in experimental model of chronic epilepsy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2014;125:55–64. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.08.001>
- Polyak E., Ostrovsky J., Peng M., Dingley S. D., Tsukikawa M., Kwon Y. J., McCormack S. E., Bennett M., Xiao R., Seiler Ch., Zhang Z., Falk M. N-acetylcysteine and vitamin E rescue animal longevity and cellular oxidative stress in pre-clinical models of mitochondrial complex I disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123(4):449–462. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.013>
- Falco-Walter J. Epilepsy — definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc., 2020;40(6):617–623. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>
- Cardenas-Rodriguez N., Huerta-Gertrudis B., Rivera-Espinosa L., Montesinos-Correa H., Bandala C., Carmona-Aparacio L., Coballase-Urrutia E. Role of oxidative stress in refractory epilepsy: evidence in patients and experimental models. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(1):1455–1476. <https://doi.org/10.3390/ijms14011455>
- Bazhanova E. D., Kozlov A. A., Litovchenko A. V. Mechanisms of drug resistance in the pathogenesis of epilepsy: role of neuroinflammation. A literature review. *Brain Sciences*. 2021;11(5):663. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050663> EDN: PIJZG
- Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;3(2):34–44. [Avakyan G. G., Nerobkova L. N., Oleinikova O. M., Voronina T. A., Avakyan G. N., Gusev E. I. Possibilities of using valproates and an antioxidant in secondary generalized seizures (clinical and experimental study). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2011;3(2):34–44. (in Russ)]. EDN: NXVISV
- 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. https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_1_24 EDN: VWREYI
- Часовская Т.Е., Мальцева Е.Л., Пальмина Н.П. Действие фено-зана калия на структуру плазматических мембран клеток печени мышей in vitro. Биофизика. 2013;58(1):97–105. [Chasovskaya T. E., Maltseva E. L., Palmina N. P. The effect of potassium phenosan on the structure of plasma membranes of mouse liver cells in vitro. *Biofizika*. 2013;58(1):97–105. (in Russ)]. PMID: 23650860 EDN: PXQCIF

24. Gambini J., Ingles M., Olasso G., Lopez-Gruoso R., Bonet-Costa V., Gimeno-Mallench L., Mas-Bargues C., Abdelaziz K. M., Gomez-Cabrera M. C., Vina J., Borrás C. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and human. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015:837042. <https://doi.org/10.1155/2015/837042>
25. Lopresti A. L. The problem of curcumin and its bioavailability: could its gastrointestinal influence contribute to its overall health-enhancing effects? *Advances in Nutrition*. 2018;9(1):41–50. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx011>
26. Косман В. М., Карлина М. В., Тютютина К. В., Макаров В. Г., Макарова М. Н., Морозов С. В., Гущина Е. Е., Журавская Н. В. Доклиническое изучение фармакокинетических процессов ADME фенозаноной кислоты в системах in vitro и in vivo. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022;20(3):297–308. [Kosman V. M., Karlina M. V., Tyutina K. V., Makarov V. G., Makarova M. N., Morozov S. V., Gushchina E. E., Zhuravskaya N. V. Preclinical study of the pharmacokinetic processes of phenosanoic acid ADME in in vitro and in vivo systems. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2022;20(3):297–308. (in Russ)]. <https://doi.org/10.17816/RCF203297-308> EDN: MJQPAM
27. Карлина М. В., Косман В. М., Макаров В. Г., Макарова М. Н., Морозов С. В., Гущина Е. Е., Журавская Н. В. Оценка фармакокинетического взаимодействия препарата фенозаноной кислоты с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина на собаках. Безопасность и риск фармакотерапии. 2022;10(4):420–433. [Karlina M. V., Kosman V. M., Makarov V. G., Makarova M. N., Morozov S. V., Gushchina E. E., Zhuravskaya N. V. Evaluation of the pharmacokinetic interaction of the drug phenosanoic acid with drugs valproic acid and carbamazepine in dogs. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2022;10(4):420–433. (in Russ)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433> EDN: WVBMMZ
28. 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. Клинические результаты и перспективы применения фенозаноной кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2021;121(10):52–9. [Burd S. G., Lebedeva A. V., Pantina N. V., Rubleva Yu. V., Pizova N. V., Vasiliev S. V., Belova A. N., Vorobieva O. V., Emelyanova V. V., Zhadnov V. A., Ivanova N. E., Kalinin V. V., Kissin M. Ya., Kotov S. V., Maksimova N. E., Mikhailov V. A., Novikov A. E. Clinical results and prospects for the use of fenosan acid in adult patients with focal epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2021;121(10):52–9. (in Russ)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152> EDN: TKWELY
29. Воронкова К. В., Алиева А. М., Никитин И. Г., Мусина Г. М., Сурская Е. В., Зайцева О. С., Машкевич Н. Г., Гомонова Л. В., Петрухин А. С. Роль фенозаноной кислоты в лечении пациентов с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2023;123(2):151–157. [Voronkova K. V., Alieva A. M., Nikitin I. G., Musina G. M., Surskaya E. V., Zaitseva O. S., Mashkevich N. G., Gomonova L. V., Petrukhin A. WITH. The role of phenosanoic acid in the treatment of patients with epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2023;123(2):151–157. (in Russ)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123021151> EDN: SSDKMR

Дибуфелон®

Фенозановая кислота



Новые возможности терапии эпилепсии с заботой о когнитивном здоровье

- Модифицирует и стабилизирует нейрональные мембраны ^{1,2}
- Предупреждает развитие эпилептических приступов ²
- Улучшает когнитивные функции ²

1. Изучение физико-химических и молекулярных механизмов действия фенозана на уровне модельных и биологических мембран. Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля, Е.Б. Бурлакова, Москва, 2001.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дибуфелон® (РУ №ЛП-005332 от 31.01.2019).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ





РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПЕРВИЧНЫМИ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

И. А. Соколов¹, А. Ю. Улитин^{1,2}, А. В. Василенко^{1,2}, М. А. Булаева¹

¹ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ. Эпилептические приступы являются серьезной причиной нарушения качества жизни пациентов с внутримозговыми опухолями. Чаще всего заболевание манифестирует именно с эпилептического приступа. Более чем 50 % пациентов сталкивается по крайней мере с одним припадком в течение своего заболевания, а у более чем 30 % развивается связанная с опухолью эпилепсия. Внутримозговые опухоли низкой степени злокачественности с большей вероятностью вызывают эпилептические приступы, чем опухоли высокой степени злокачественности, хотя причины этого до сих пор неясны.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: проанализировать встречаемость симптоматической эпилепсии у пациентов с нейроэпителиальными опухолями, изучить факторы, влияющие на развитие эпилепсии, оценить влияние интраоперационного нейрофизиологического мониторинга на объем и тактику хирургического лечения, исследовать динамику эпилептических приступов в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Были изучены истории болезни 336 пациентов с первичными нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации за 2017–2022 гг., прооперированных в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Оценивались такие критерии как степень злокачественности опухоли (опухоли низкой степени злокачественности (НЗГ) Grade 1, 2 и высокой степени злокачественности (ВЗГ) Grade 3, 4), тип судорожных припадков, (генерализованные, парциальные), локализация и объем хирургической резекции опухоли, интраоперационное выявление по данным электрокортикографии (ЭКоГ) эпилептогенных очагов и их резекция, контроль судорожных припадков в раннем послеоперационном периоде. Катамнез изучен у 69 пациентов в сроки от 13 до 25 мес. Результаты лечения эпилепсии оценивались по шкале Engel.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Симптоматическая эпилепсия была выявлена у 170 (50,6 %) из 336 обследованных пациентов с нейроэпителиальными опухолями. В группе пациентов с НЗГ эпилепсия встречалась чаще (63 %). Интраоперационная кортикография была выполнена у 113 (67 %) пациентов с эпилепсией. По результатам которой в связи с сохранением эпилептической активности потребовалось расширение объема оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде отсутствие припадков (Engel класс I) наблюдалось в группе НЗГ в 38 %, ВЗГ в 3 % наблюдений, улучшение (Engel II, III) НЗГ — 38 %, ВЗГ — 17 %, без улучшения (Engel IV) ВЗГ 3 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Нейроэпителиальные опухоли обладают высокой эпилептогенностью (47 %). Развитие эпилептических припадков в данной группе пациентов ассоциировано с распространением опухоли на функционально значимые зоны. Благоприятными факторами контроля над приступами в послеоперационном периоде являлись низкая степень злокачественности опухоли и более радикальное удаление опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль, эпилепсия, глиомы высокой степени злокачественности, глиомы низкой степени злокачественности, ЭКоГ, эпиочаг, генерализованные припадки, парциальные припадки, судороги, опухоль-ассоциированная эпилепсия, эписиндром.

Для цитирования: Соколов И. А., Улитин А. Ю., Василенко А. В., Булаева М. А. Результаты хирургического лечения пациентов с эпилепсией, ассоциированной с первичными нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации у взрослых. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):122–127. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_122

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH EPILEPSY ASSOCIATED WITH PRIMARY NEUROEPITHELIAL BRAIN TUMORS OF SUPRATENTORIAL LOCALIZATION IN ADULTS

I. A. Sokolov¹, A. Yu. Ulitin^{1,2}, A. V. Vasilenko^{1,2}, M. A. Bulaeva¹

¹ “Prof. A. L. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute — branch of FGBU “V.A. Almazov Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY. Epileptic seizures are a serious cause of impaired quality of life in patients with intracerebral tumors. Most often, the disease manifests precisely with an epileptic seizure. More than 50 % of patients experience at least one seizure during their illness, and more than 30 % develop tumor-related epilepsy. Low-grade intracerebral tumors are more likely to cause epileptic seizures than high-grade intracerebral tumors, although the reasons for this are still unclear.

PURPOSE OF THE STUDY: to analyze the incidence of symptomatic epilepsy in patients with neuroepithelial tumors, to study the factors influencing the development of epilepsy, to evaluate the effect of intraoperative neurophysiological monitoring on the volume and tactics of surgical treatment, to study the dynamics of epileptic seizures in the postoperative period.

MATERIALS AND METHODS. Cases of 336 patients with primary neuroepithelial brain tumors of supratentorial localization for 2017–2022, operated at the N.N. prof. A.L. Polenov were analyzed. Criteria were assessed such as the degree of malignancy of the tumor (tumors of low grade (LG) Grade 1, 2 and high grade (HG) Grade 3, 4), type of seizures (generalized, partial), localization and extent of surgical resection of the tumor, intraoperative detection epileptogenic foci by electrocorticography (ECoG) and type of foci resection, control of seizures in the early postoperative period. Follow-up was studied in 69 patients in terms of 13 to 25 months. The results of epilepsy treatment were assessed using the Engel scale.

RESULTS. Symptomatic epilepsy was detected in 170 (50.6 %) of 336 examined patients with neuroepithelial tumors. In the group of patients with LG tumor, epilepsy was more common (63 %). Intraoperative corticography was performed in 113 (67 %) of patients with epilepsy. The absence of seizures (Engel class I) was observed in the group of LG tumor in 38 %, HG tumor in 3 % of cases, improvement (Engel II, III) LG tumor — 38 %, HG tumor — 17 %, without improvement (Engel IV) HG tumor 3 %.

CONCLUSION. Neuroepithelial tumors are highly epileptogenic (47 %). The development of epileptic seizures in this group of patients associated with the spread of the tumor to functionally significant areas. The absence of seizures was more often observed in patients with low grade tumors and more radical resection of the tumor.

KEYWORDS: tumor, epilepsy, high-grade gliomas, low-grade gliomas, ECoG, generalized seizures, partial seizures, convulsions, tumor-associated epilepsy

For citation: Sokolov I. A., Ulitin A. Yu., Vasilenko A. V., Bulaeva M. A. Results of surgical treatment of patients with epilepsy associated with brain tumors. Russian neurosurgical journal named after prof. A. L. Polenov. 2023;15(3):122–127. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_122

Введение. Эпилепсия — хроническое полиэтиологическое заболевание головного мозга, сопровождающееся повторными приступами (судорожными и/или несудорожными) в результате чрезмерных нейронных разрядов и характеризующееся социальной стигматизацией, выраженными психическими расстройствами и существенными экономическими затратами [1–3].

По данным ВОЗ эпилепсией страдает около 50 миллионов человек во всем мире, а новых случаев регистрируется около 5 миллионов ежегодно. В мире заболеваемость эпилепсией составляет 50–75 на 100 000 человек, распространенность 5–7 на 1000 [4]. В РФ заболеваемость и распространенность сопоставима с общемировыми значениями и составляет 50–70 на 100 000 и 5–10 на 1000 человек соответственно. Распространенность эпилепсии у мужчин несколько выше, чем у женщин 7.3 и 6.8 на 1000 человек соответственно и больше в развивающихся странах, чем в развитых, 6.6 и 5.5 на 1000 человек [2].

Основными этиологическими факторами симптоматической эпилепсии являются: травма головы, ин-

сульт, опухоль головного мозга, перинатальная патология и инфекционные заболевания [5–10]. Процессы эпилептогенеза при опухолях головного мозга зависят от большого количества факторов и до сих пор недостаточно изучены [5, 11–14]. Одним из новых открытий стало выявление телоцитов в нормальном мозге человека и при патологии. Морфофункциональные особенности телоцитов и их схожесть с нейронами позволяет предполагать их возможное участие в эпилептогенезе и создании микроокружения опухоли, способствующего прогрессии опухоли [15].

Эпилепсия, вызванная опухолью головного мозга, составляет 6–10 % всех случаев эпилепсии в целом и 12 % случаев приобретенной эпилепсии [16]. Эпилепсия — один из самых частых симптомов у больных с опухолью головного мозга и является первым симптомом у 20–40 % пациентов, а еще у 20–45 % пациентов судороги проявляются в течение болезни [17–20]. В целом частота эпилепсии при опухолях головного мозга, в зависимости от гистологического типа и анатомической локализации поражения, колеблется от 35 до 70 % [21, 22].

Эпилепсия может сопровождать различные опухоли головного мозга, но чаще всего встречается при нейроэпителиальных опухолях низкой степени злокачественности. Среди всех опухолей головного мозга, наиболее часто эпилептический синдром встречается при глионеурональных опухолях, включая ганглиоглиомы и дизэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли (ДНЭО) [23–26].

У пациентов с эпилепсией, ассоциированной с опухолями височной доли низкой степени злокачественности, только 79 % достигли свободы от приступов после удаления опухоли, в то время как при опухолях экстратемпоральной локализации — 77 % [27–31]. Через год после операции приступы сохраняются приблизительно у 24 % пациентов с экстратемпоральными внутримозговыми опухолями низкой степени злокачественности [32–39]. В настоящее время нет единого алгоритма комплексной диагностики и лечения пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией, который бы учитывал не только стандартный неврологический подход к заболеванию, но и нейрохирургический. Поздняя диагностика и высокий процент сохранения приступов после нейрохирургического лечения говорит о необходимости совершенствования алгоритма диагностики и лечения данных пациентов.

Цель исследования: проанализировать встречаемость симптоматической эпилепсии у пациентов с нейроэпителиальными опухолями, изучить факторы, влияющие на развитие эпилепсии, оценить влияние интраоперационного нейрофизиологического мониторинга на объем и тактику хирургического лечения, исследовать динамику эпилептических приступов в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Данное исследование является наблюдательным, ретроспективным. Были изучены истории болезни 336 пациентов с первичными нейроэпителиальными опухолями (НЭО) головного мозга супратенториальной локализации за 2017–2022 гг., прооперированных в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. Оценивались такие критерии как степень злокачественности опухоли (опухоли низкой (НЗГ) Grade 1, 2 и высокой степени злокачественности (ВЗГ) Grade 3, 4), тип судорожных припадков, (генерализованные, парциальные), локализация и объем резекции опухоли, интраоперационное выявление по данным электрокортикографии (ЭКоГ) эпилептогенных очагов и объем их резекции, контроль судорожных припадков в раннем послеоперационном периоде. Локализация опухоли: наиболее часто у пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией расположение опухоли и эпи-очага находилось в височной доле (45 % пациентов), в лобной доле (35 % пациентов) и в теменной доле (20 % пациентов). Катмнез изучен у 69 пациентов в сроки от 13 до 25 мес. Результаты лечения эпилепсии оценивались по шкале Engel.

Методология обследования пациентов

Всем нейрохирургическим пациентам проводился неврологический осмотр, стандартный объем лабораторных и инструментальных методов обследо-

ваний, хирургическое лечение (микрохирургическое удаление опухоли) согласно текущим рекомендациям по организации нейроонкологической помощи с применением интраоперационных технологий (интраоперационная нейросонография, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, в т.ч. Электрокортикография). Результаты хирургического лечения оценивались с применением шкалы Engel, функциональный статус по шкале Карновского.

Результаты исследования

Состояние больных при поступлении по шкале Карновского составило 60–80 % (в среднем 70 %). Возраст пациентов варьировал от 18 до 79 лет.

В клинической картине помимо эпилептических приступов наблюдалась головная боль (84 %), головокружение (48 %), слабость в конечностях (15 %), снижение памяти (11 %).

По характеру приступов у 117 (69 %) пациентов были генерализованные приступы, у 53 (31 %) пациентов парциальные приступы.

Симптоматическая эпилепсия была выявлена у 170 (50,6 %) из 336 обследованных пациентов с НЭО: в группе пациентов со злокачественными опухолями у 63 (37 %), в группе с опухолями низкой степени злокачественности у 107 (63 %) пациентов. Парциальные судорожные припадки наблюдались у 53 (31 %) пациентов, чаще при опухолях, близких к функционально значимым зонам. Генерализованные судорожные припадки наблюдались у 117 (69 %) пациентов. По данным гистологического исследования: у 20 пациентов диагностирована глиобластома IDH wildtype (12 %), у 75 пациентов олигодендроглиома (44 %), из которых 50 пациентов Grade 2 (66,6 %), 25 Grade 3 (33,4 %), астроцитомы выявлены у 75 пациентов (44 %), из которых 6 пациентов (8 %) Grade 1, 43 пациента (57,4 %) Grade 2 и 26 пациентов (34,6 %) Grade 3.

В группе пациентов с ВЗГ тотальное удаление опухоли было выполнено у 22 пациентов (35 %), субтотальное и частичное — у 41 (65 %) наблюдении. Кортикография была выполнена у 62 (98 %) пациентов.

В группе пациентов с НЗГ радикальное удаление опухоли было выполнено у 41 (38 %) пациента, частичное и субтотальное — у 66 (62 %) обследуемых. ЭКоГ была проведена у 91 (85 %) пациента.

По результатам ЭКоГ у 42 (25 %) пациентов после удаления опухоли сохранялись эпилептические очаги, что потребовало расширения объема оперативного вмешательства у 33 (79 %) пациентов: передняя темпоротомия выполнена у 9 (27 %), экстратемпоральная резекция — у 22 (68 %), гипокампэктомия — у 2 (5 %) обследуемых. Резекция эпилептического очага не была выполнена у 9 больных из-за его распространения на функционально значимые зоны. Общая выживаемость в группе НЗГ составила 100 %, ВЗГ 53 %.

Отсутствие припадков (Engel класс I) наблюдалось в группе НЗГ в 50 %, ВЗГ в 13 % наблюдений, улучшение (Engel II, III) НЗГ — 50 %, ВЗГ — 71 %, без улучшения (Engel IV) ВЗГ 16 %.

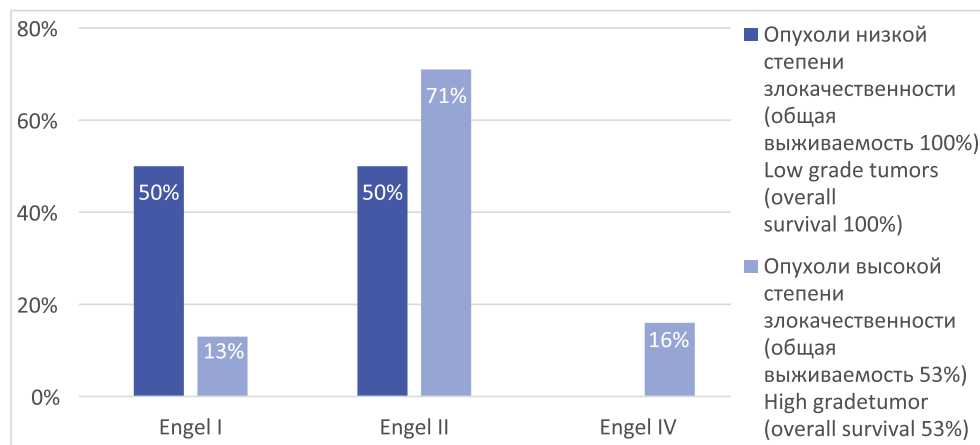


Рисунок 1. Оценка исходов хирургического лечения пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли (n=69).

Figure 1. Evaluation of the surgical outcomes depending on the tumor grade (Low grade/High grade) (n=69)

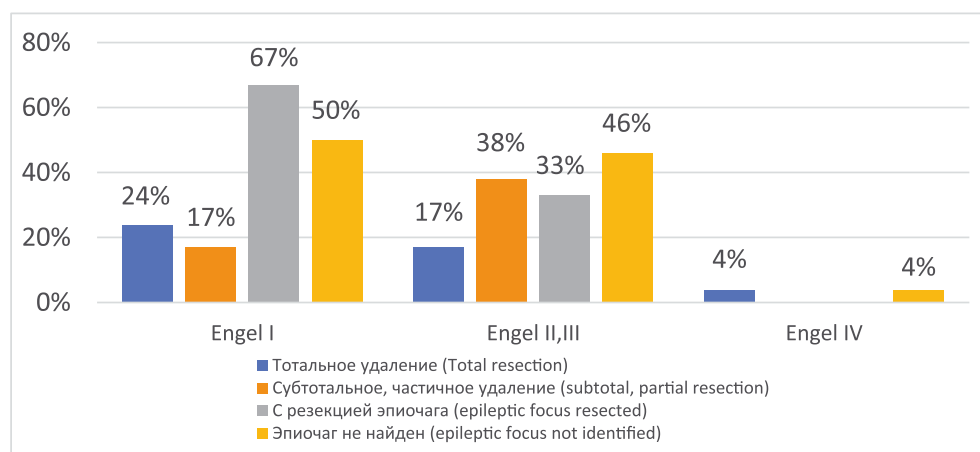


Рисунок 2. Оценка результатов качества жизни пациентов в зависимости от объема резекции. (n=69)

Figure 2. Quality of life (QoL) of patients depending on the volume of resection. (n=69)

В группе пациентов с тотальным удалением Engel I в 24 %, Engel II, III в 17 %, Engel IV в 3 %, при частичном и субтотальном удалении Engel I в 17 %, Engel II, III в 38 %. У больных, которым выполнялась резекция эпилептогенной зоны Engel I в 67 %, Engel II в 33 % наблюдений. У пациентов, у которых эпилептогенная зона не была найдена при ЭКОГ Engel I в 50 %, Engel II, III в 46 %, Engel IV в 3 % наблюдений.

Заключение.

Супратенториальные нейроэпителиальные опухоли обладают высокой эпилептогенностью (47 %). Развитие эпилептических приступов в данной группе пациентов ассоциировано с распространением опухоли на функционально значимые зоны, островковую долю, медиальные области височной доли и кору головного мозга. ЭКОГ является обязательным методом для определения границ эпилептического очага у пациентов опухолями, ассоциированными с эпилепсией. Моторное картирование использовалось для определения функционально значимых зон и ограничения области резекции эпилептогенной зоны. Пациенты с симптоматической эпилепсией в 25 % случаев нуждались в расширении оперативного вмешательства для дополнительной резекции эпилептогенной

зоны. Благоприятными факторами контроля над приступами в послеоперационном периоде являлись низкая степень злокачественности опухоли и более радикальное удаление опухоли.

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

Соколов Иван Александрович/Sokolov Ivan Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-4081-9809>

Улитин Алексей Юрьевич/Ulitin Alexey Yurievich
<https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>

Василенко Анна Владимировна/Vasilenko Anna Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0003-0190-3335>

Булаева Мария Александровна/Bulaeva Maria Alexandrovna
<https://orcid.org/0000-0001-8456-5751>

Литература/References

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. Практическое клиническое определение эпилепсии. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
2. Kirsten M F, Sauro K M, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
3. Jerome Engel J. *Seizures and Epilepsy*. FA Davis; 1989. <https://doi.org/10.1002/ANA.410280323>
4. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54:185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
5. Pallud J, McKhann GM. Diffuse Low-Grade Glioma-Related Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(1):43–54. <https://doi.org/10.1016/J.NEC.2018.09.001>
6. Schaller B, Rüegg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia*. 2003;44(9):1223–1232. <https://doi.org/10.1046/J.1528-1157.2003.05203.X>
7. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):459–472. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0217-x>
8. Kamali AN, Zian Z, Bautista JM, et al. The Potential Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Epilepsy Pathogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20. <https://doi.org/10.2174/1871530320999201116200940>
9. Rudà R, Mo F, Pellerino A. Epilepsy in brain metastasis: an emerging entity. *Curr Treat Options Neurol*. 1940;22:6. <https://doi.org/10.1007/s11940-020-0613-y>
10. Поспелова МЛ, Терновых ИК, Руднева ВА, et al. Диагностика опухоли головного мозга в практике невролога и нейрохирурга: клинический случай. *Российский нейрохирургический журнал им профессора АЛ Поленова*. 2020;3:74–78. eLIBRARY ID: 44019541 EDN: YJHINN [Pospelova ML, Ternovykh IK, Rudneva VA, et al. Diagnosis of a brain tumor in the practice of a neurologist and neurosurgeon: case report. Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov. 2020;3:74–78] eLIBRARY ID: 44019541 EDN: YJHINN
11. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(6):611–620. <https://doi.org/10.1097/CCO.0B013E32833DE99D>
12. Van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. *Review Epilepsy in Patients with Brain Tumours: Epidemiology, Mechanisms, and Management*; 2007. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70103-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5)
13. Ertürk Ç, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure*. 2017;44:93–97. <https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2016.12.012>
14. Воинов Н. Е., Улитин А. Ю., Куканов К. К., Герасимов А. П., Трофимов В. Е. Первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов. эпидемиология, структура, генетические предпосылки. *Российский нейрохирургический журнал им проф А Л Поленова*. 2023;15(2):122–133. eLIBRARY ID: 42874077 EDN: SRWEQR [Voinov N. E., Ulitin A. Yu., Kukanov K. K., Gerasimov A. P., Trofimov V. E. Multiple primary cerebral tumors of various histological types. Epidemiology, structure, genetic background. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):122–133. (In Russ.) eLIBRARY ID: 42874077 EDN: SRWEQR]
15. Митрофанова Л. Б., Хазратов А. О., Гальковский Б. Э., Горшков А. Н., Гуляев Д. А. Телоциты в сердце и головном мозге человека в норме и при патологии. *Medline.ru*. Published online 2020:1074–1088. Accessed May 31, 2023. eLIBRARY ID: 44334071, EDN: TXYCLB [Mitrofanova LB, Khazratov AO, Galkovsky BE, et al. Telocytes in the human heart and brain in health and disease. *Medline.ru*. Published online 2020:1074–1088. Accessed May 31, 2023. (In Russ.) eLIBRARY ID: 44334071 EDN: TXYCLB]
16. Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(3):489–501. <https://doi.org/10.1007/S00280-011-1569-0>
17. Vecht CJ, Wilms EB. Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(5):663–669. <https://doi.org/10.1586/ERA.10.48>
18. Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, Churillin Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*. 2010;92(2–3):209–218. <https://doi.org/10.1016/J.EPILEPSYRES.2010.09.011>
19. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433. <https://doi.org/10.1136/JNPNP.61.5.433>
20. Hauser W, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453–458. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1157.1993.TB02586.X>
21. Rossetti A, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):603–609. <https://doi.org/10.1097/WCO.0B013E32833E996C>
22. Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(7):634–638. <https://doi.org/10.1016/J.CLINURO.2007.05.017>
23. Chang EF, Christie C, Sullivan JE, et al. Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(1):123–130. <https://doi.org/10.3171/2009.8.PEDS09368>
24. Rajneesh KF, Binder DK. Tumor-associated epilepsy. *Neurosurg Focus*. 2009;27(2). <https://doi.org/10.3171/2009.5.FOCUS09101>
25. Jackson J. H. Localized convulsions from tumour of the brain. *Brain*. 1882;5:364–374.
26. Asano K, Hasegawa S, Matsuzaka M, Ohkuma H. Brain tumor-related epilepsy and risk factors for metastatic brain tumors: analysis of 601 consecutive cases providing real-world data. *J Neurosurg*. Published online July 16, 2021:1–12. <https://doi.org/10.3171/2020.11.JNS202873>
27. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:267–285. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>
28. He C, Hu L, Chen C, et al. Clinical characteristics of low-grade tumor-related epilepsy and its predictors for surgical outcome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(7):1446–1455. <https://doi.org/10.1002/ACN3.51387>
29. Neal A, Kwan P, O'Brien TJ, Buckland ME, Gonzales M, Morokoff A. IDH1 and IDH2 mutations in postoperative diffuse glioma-associated epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2018;78:30–36. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2017.10.027>

30. Feyissa AM, Worrell GA, Tatum WO, et al. Potential influence of IDH1 mutation and MGMT gene promoter methylation on glioma-related preoperative seizures and postoperative seizure control. *Seizure*. 2019;69:283–289. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.018>
31. Harward SC, Rolston JD, Englot DJ. Seizures in meningioma. *Handb Clin Neurol*. 2020;170:187–200. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00053-7>
32. Hanáková P, Brázdil M, Novák Z, et al. Long-term outcome and predictors of resective surgery prognosis in patients with refractory extratemporal epilepsy. *Seizure*. 2014;23(4):266–273. <https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2013.12.003>
33. Chen DY, Chen CC, Crawford JR, Wang SG. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol*. 2018;139:13–21. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2862-0>
34. Toledo M, Sarria-Estrada S, Quintana M, et al. Epileptic features and survival in glioblastomas presenting with seizures. *Epilepsy Res*. 2017;130:1–6. <https://doi.org/10.1016/J.EPILEPSYRES.2016.12.013>
35. Adhikari S, Walker BC, Mittal S. Pathogenesis and Management of Brain Tumor-Related Epilepsy. *Gliomas*. Published online May 3, 2021:199–210. <https://doi.org/10.36255/EXONPUBLICATIONS.GLIOMAS.2021.CHAPTER 12>
36. Penfield W, Erickson TC, Tarlov I. RELATION OF INTRACRANIAL TUMORS AND SYMPTOMATIC EPILEPSY. *Arch Neurol Psychiatry*. 1940;44(2):300–315. <https://doi.org/10.1001/archneuropsych.1940.02280080060002>
37. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, Urbanits S, Lindner K, Grisold W. The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna. *Wien Klin Wochenschr*. 2002;114:911–916. Accessed October 12, 2021.
38. Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res*. 2000;38(1):45–52. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00066-2](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00066-2)
39. Куканов К.К., Ушанов В.В., Забродская Ю.М., et al. Пути персонализации лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3:48–63 <https://doi.org/10.18705/2782-38062023-3-3-48-63> [Kukanov KK, Ushanov VV, Zabrodskaya YuM, et al. Ways to personalize the treatment of patients with relapse and continued growth of intracranial meningiomas. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(3):48–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2782-38062023-3-3-48-63>



ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЛИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ И ЛУЧЕВОГО НЕКРОЗА С ПОМОЩЬЮ ПРИЗНАКОВ РАДИОМИКИ

С. Н. Соловьева¹, А. С. Шершевер², Е. А. Дайнеко², Е. Е. Сурова¹, Е. Ф. Аскарова¹

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. Первого Президента
России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург

²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ. Актуальной нейрохирургической проблемой является идентификация рецидива глиомы головного мозга (ГМ) и лучевого некроза (ЛН), ввиду отсутствия патогномоничных признаков для данных патологических процессов на раннем этапе после химиолучевой терапии (ХЛТ) (до 6 месяцев). Для решения данной проблемы применяются методики компьютерной обработки МР-снимков, дифференциация ЛН и ГМ, в которых основывается на различие признаков радиомики, однако эти методы не показывают высокой точности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработка и практическая апробация методики дифференциальной диагностики лучевого некроза и рецидивирующей глиальной опухоли на МРТ изображениях на основе анализа и подбора новой комбинации признаков радиомики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: разработка пакета алгоритмических, структурных и математических моделей предлагаемого решения. Практическая реализация и апробация методики в рамках МР-диагностики 108 пациентов с ГМ Grade III, IV в ходе динамического наблюдения — через 1,3,6,9,12 месяцев после оперативного вмешательства и курса ХЛТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате исследования была отобрана комбинация признаков радиомики, лежащая в основе предлагаемой методики; выполнена практическая апробация методики, по результатам которой установлена высокая точность дифференциации рецидива и лучевого некроза на МРТ-изображениях (98,1 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты апробации представленной методики позволяют утверждать о её высокой эффективности в диагностике, что позволяет на раннем этапе дифференцировать рецидив ГМ и ЛН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейрохирургия, нейроонкология, дифференциация, признаки радиомики, классификация, МРТ, рецидив глиальной опухоли, лучевой некроз.

Для цитирования: С. Н. Соловьева, А. С. Шершевер, Е. А. Дайнеко, Е. Е. Сурова, Е. Ф. Аскарова. Дифференциация рецидивирующей глиальной опухоли и лучевого некроза с помощью признаков радиомики. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):128–133. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_128

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF A RECURRENT GLIAL TUMOR FROM RADIATION NECROSIS BY SIGNS OF RADIOMICS

S. N. Soloveva¹, A. S. Shershever², E. A. Daineko², E. E. Surova¹, E. F. Askarova¹

¹Ural Federal University, Ekaterinburg;

²State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary»,
Yekaterinburg

SUMMARY. An urgent neurosurgical problem is the identification of recurrent brain glioma and radiation necrosis, due to the absence of pathognomonic signs for these pathological processes at an early stage after CRT (up to 6 months). To solve this problem, methods of computer processing of MR images are used, the differentiation of RN and GBT in which is based on the difference in the signs of radiomics, but these methods do not show high accuracy.

PURPOSE OF THE STUDY: development and practical testing of a technique for differential diagnosis of radiation necrosis and recurrent glial tumor on MRI images based on the analysis and selection of a new combination of radiomics signs.

MATERIALS AND METHODS: development of a package of algorithmic, structural and mathematical models of the proposed solution. Practical implementation and testing of the technique in the framework of MR diagnostics of 108 patients with Grade III, IV glial tumors during dynamic follow-up — 1,3,6,9,12 months after surgery and a course of CRT.

RESULTS. As a result of the study, a combination of signs of radiomics underlying the proposed technique was selected; a practical approbation of the technique was performed, according to the results of which a high accuracy of differentiation of relapse and radiation necrosis on MRI images was established (98.1 %).

CONCLUSION. The results of the approbation of the presented technique allow us to assert that it is highly effective in diagnosis, which makes it possible to differentiate the recurrence of GBT and RN at an early stage.

KEY WORDS: neurosurgery, neurooncology, signs radiomics, differentiation, textural analysis, classification, MRI, recurrent glial tumor, radial necrosis.

For citation: S. N. Soloveva, A. S. Shershever, E. A. Daineko, E. E. Surova, E. F. Askarova. Differential diagnostic of a recurrent glial tumor from radiation necrosis by signs of radiomics. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):128–133. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_128

Введение. Глиальные опухоли Grade III–IV — это первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), характеризующиеся диффузным характером роста с инвазией окружающих нормальных тканей мозга. Для глиом высокой степени злокачественности характерен короткий безрецидивный период и очень низкая 5-летняя выживаемость, не превышающая 5 %. [1] После оперативного вмешательства и ХЛТ, верификация на ранних этапах рецидива ГГМ является предиктором увеличения сроков медианы выживаемости.

По данным статистики [2] рецидив ГГМ в 70 % случаев диагностируется лишь на поздних этапах (спустя более, чем 6 месяцев после комплексного лечения), что значительно снижает эффективность дальнейшей химиотерапии (ХТ), направленной на снижение прогрессии рецидива. Причиной несвоевременной диагностики является отсутствие специфических критериев для рецидива ГГМ и ЛН на ранних этапах после ХЛТ, что делает вопрос поиска диагностического инструментария актуальным для изучения [3].

В рамках данной статьи были рассмотрены и проанализированы основные методы диагностики [4–8] рецидива ГГМ и ЛН и по следующим параметрам:

1. Чувствительность и специфичность метода.

2. Выявляемые параметры при проведении дифференциальной диагностики (ДД) рецидива и ЛН.

3. Недостатки метода.

Результаты проведенного анализа методов ДД рецидива ГГМ и ЛН представлены на рисунке № 1.

Сравнительный анализ методов ДД рецидива ГГМ и ЛН позволяет сделать вывод, что использование одного метода или их комбинации не способствует решению вопроса о наличии рецидива или лучевого некроза. Становится очевидной необходимость использования средств автоматической дифференциации некроза и рецидива. Несмотря на то, что существующие в настоящее время методики, например [9, 10], основаны на исследовании и подборе признаков радиомики и их комбинаций, характеризующих рецидив и некроз, они не учитывают внутреннюю структуру образований, часто представляющих собой совокупность опухолевой ткани и некроза. Таким образом, для увеличения точности идентификации важной составляющей является подбор новой комбинации признаков радиомики.

Цель. Разработка и практическая апробация методики дифференциальной диагностики лучевого некроза и рецидивирующей глиальной опухоли на МРТ изображениях на основе анализа и подбора новой комбинации признаков радиомики.

Метод диагностики	Чувствительность	Специфичность	Текстурные признаки, идентифицируемые данными методами						
			Нарушение ГЭБ	Демиелинизация	Повреждение нейроглии, внеклеточный протеолиз	Ангиогенез	Деление опухолевых клеток	Идентификация показателя CBV	Фибриноидный некроз артериол
МРТ ГМ с КУ	94%	64%	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Перфузионная МРТ	81,50%	77,80%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да: более 2.6 - рецидив, менее 0.6 - ЛН	Нет
ПЭТ/КТ с 18-Ф ФДГ	60%	40%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
ПЭТ/КТ с 11С-мететином	71%	98%	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет

Рисунок 1. Сравнительный анализ методов дифференциальной диагностики рецидива ГОГМ и ЛН.

Figure 1. Comparative analysis of the methods of DD recurrence of GBT and RN.

Материалы и методы: с целью выбора специфических текстурных характеристик из МРТ-изображений был проанализирован ряд признаков радиомики [11–14], и выбраны наиболее точные, позволяющие индивидуализировать рецидив и некроз. Отобранные признаки были проверены на наборе данных пациентов с рецидивом глиомы и послеоперационным некрозом, в результате чего были построены диаграммы (рис. 2).

На рисунке 3 представлена последовательность предлагаемого методики дифференциации рецидива и ЛН по МРТ-изображениям врачом-рентгенологом.

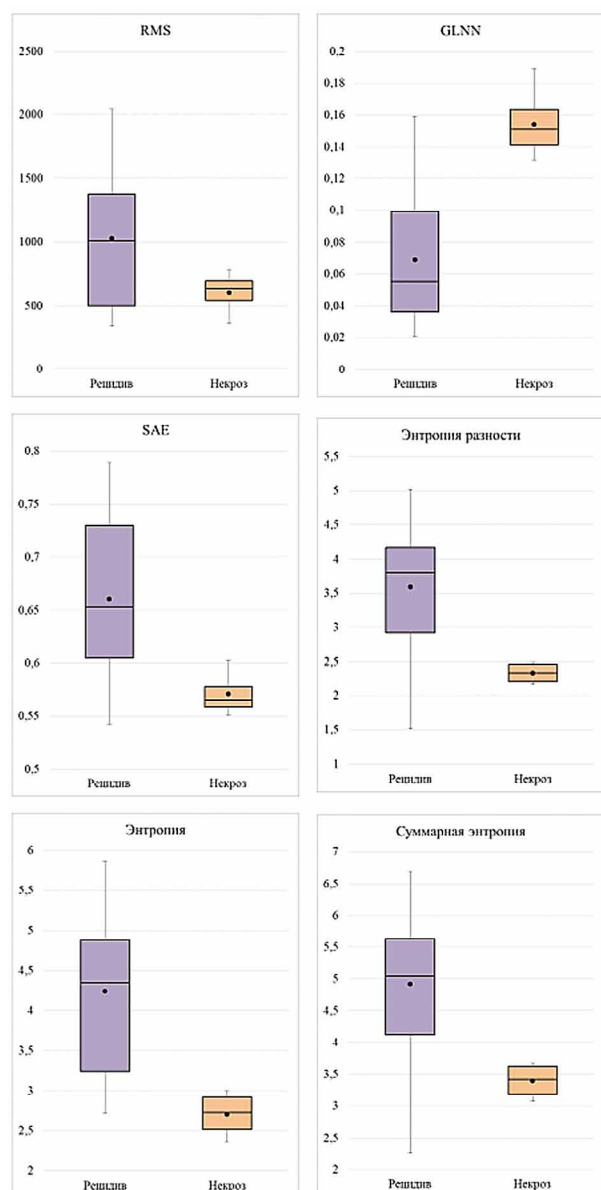


Рисунок 2. Диаграммы размаха значений признаков радиомики для областей рецидива и некроза.

Figure 2. Scale diagrams of radiomics values for the areas of recurrence and necrosis.

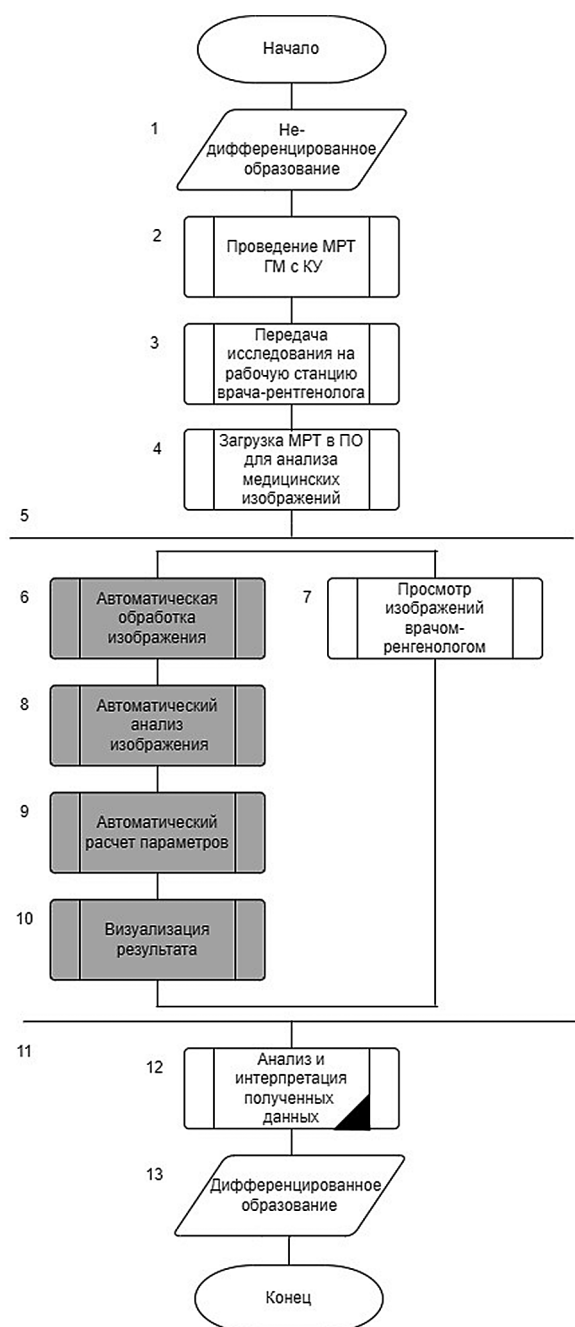


Рисунок 3. Предлагаемая методика дифференциации некроза и рецидива глиомы.

Figure 3. The proposed method of differentiation of necrosis and recurrence of glioma.

На этапе «Проведение МРТ с КУ» проводится МРТ-исследование с получением стандартного набора импульсных последовательностей: SE- и TSE последовательности (T1- и T2-ВИ), FLAIR, SWI/SWAN, DWI, карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Далее исследование передается на рабочую станцию врача-рентгенолога для дальнейшего описания.

На рисунке 3 серым цветом выделены новые блоки алгоритма дифференциации некроза и рецидива глиомы. Блок 6 включает регистрацию изображения, применение фильтров, корректировку интенсивности и автоматическое выделение области интереса для подготовки изображения к анализу.

Блок 8 включает три этапа:

1) Текстуальный анализ. На исходном изображении определяются элементы внутренней структуры, из каждого извлекаются признаки текстуры. Результат — элементы внутренней структуры и вектор текстурных признаков.

2) Классификация. Каждый элемент внутренней структуры классифицируется на базе заранее обученной модели. Далее происходит дифференциация некроза и рецидива на основе классифицированных элементов внутренней структуры.

3) Сегментация областей рецидива и некроза. Определяются опорные точки регионов, от них производится фрактальное выращивание регионов. В результате получаются точные границы рецидива и некроза.

Блок 9 необходим для вычисления объемных соотношений некроза и рецидива. Блок 10 представляет собой вывод результатов на экран.

После визуализации врачу-рентгенологу становится доступна для анализа цветовая карта разметки зон рецидива и ЛН (с представлением процентного соотношения данных зон), отражающая комбинаторику текстурных признаков. На основе этих данных и собственного анализа (блок 7) врач делает выводы о характере образования (блок 12).

Таким образом, становится возможной ранняя дифференциальная диагностика зон рецидива и ЛН врачом-рентгенологом, ввиду наличия необходимого количества текстурных признаков для дифференциации двух различных патологических процессов

Результаты.

Была проведена практическая апробация предлагаемой методики на основе выборки: 108 пациентов с ГМ Grade III–IV, которым проводилось исследование МРТ ГМ спустя месяц после ХЛТ и дальнейшее динамическое наблюдение по данным МРТ исследований в течение года ежеквартально.

На рисунках 4–8 представлены результаты компьютерной обработки МРТ пациента В. 55 лет. Диагноз — опухоль правой затылочной доли, Grade III. Состояние после субтотального удаления опухоли с УЗ-навигацией. Гистология: диффузная астроцитома Grade III. Заключение врача-рентгенолога до обработки: состояние после субтотального удаления опухоли правой затылочной доли: формирование постоперационной кисты, сообщающейся с затылочным рогом правого бокового желудочка. Убедительных МР-данных за наличие рецидива не получено. Результаты компьютерной обработки: зона накопления КВ представлена на 92 % рецидивом ГМ, на 8 % — ЛН (рис. 3). При дальнейшем обследовании процентное соотношение «рецидив/ЛН» увеличилось до 97 % (рецидив) и 3 % (ЛН), что свидетельствует об опухолевом росте, доминирующем над некрозом.

Полученные после проведения обработки медицинских изображений данные о формирующемся рецидиве ГМ привели к своевременному назначению ХТ, вследствие чего замедлился процесс роста зон рецидива у данной пациентки.

По результатам апробации метода также установлено: точность детекции с зон рецидива ГМ и ЛН описываемой в данной статье методикой составляет 98,1 %. Лишь у двоих пациентов из 108 после обработки МРТ были получены данные о рецидиве, а по результатам годового наблюдения было установлено, что участки накопления КВ являлись зонами ЛН.

Заключение

В исследовании была разработана методика дифференциации рецидива и некроза, на основе новой комбинации признаков радиомики. Результаты апробации представленной методики позволяют утверждать о её высокой эффективности в диагностике, способствуя, улучшению показателей выживаемости пациентов с глиомами Grade III–IV в результате своевременной корректировки лечебной тактики.

Таблица 1. Результаты апробации методики. Период — 12 месяцев.

Table 1. Results of testing the method. Period — 12 months.

№	I группа		II группа	
	Рецидив	Некроз	Рецидив	Некроз
Результаты первичного обследования с использованием СППР	61 (80,3 %)	15 (19,7 %)	22 (68 %)	10 (32 %)
Результаты 1 МРТ-мониторинга (через 3 месяца после ДЛТ)	34 (44,7 %)	42 (55,3 %)	17 (53 %)	15 (47 %)
Результаты 2 МРТ-мониторинга (через 6 месяцев после ДЛТ)	48 (63 %)	28 (37 %)	20 (62,5 %)	12 (37,5 %)
Результаты 3 МРТ-мониторинга (через 9 месяцев после ДЛТ)	53 (69,7 %)	23 (30,3 %)	22 (68 %)	10 (32 %)
Результаты 4 МРТ-мониторинга (через 12 месяцев после ДЛТ)	59 (77,6 %)	18 (22,4 %)	22 (68 %)	10 (32 %)

Примечание: I группа (76 пациентов — 70,4 %): врачи установили МР-признаки ЛН; результаты компьютерной обработки — у 61 пациента ГМ (80,3 %); II группа (32 пациента — 29,6 %): врачи установили МР-признаки ГМ; результаты компьютерной обработки — у 10 пациентов ЛН (31,3 %).

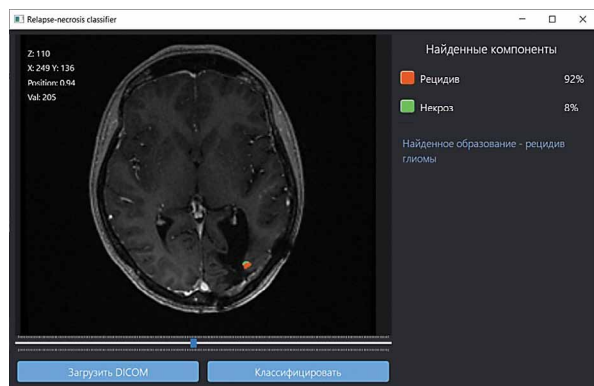


Рисунок 4. МРТ ГМ с КУ через месяц. Заключение до обработки: убедительных МР-данных за наличие рецидива не получено. Результаты обработки: зона накопления КВ на 92 % представлена рецидивом ГОГМ, на 8 % — ЛН.
Figure 4. MRI of the brain with CE in a month. Conclusion before processing: convincing MR data for the presence of relapse has not been received. Treatment results: the accumulation zone of CA is 92 % represented by a relapse of GBT, 8 % — RN.

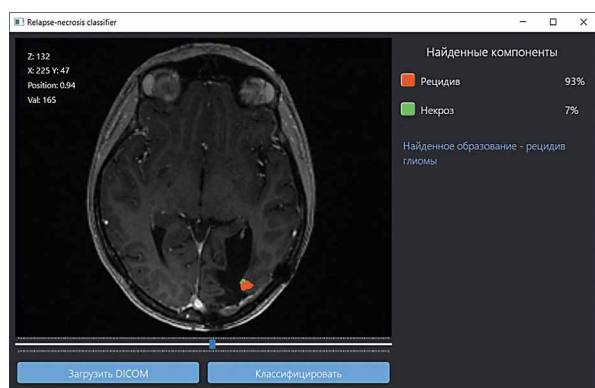


Рисунок 5. Через 3 месяца. Заключение до обработки: уменьшение размеров постоперационной кисты. Убедительных МР-данных за рецидив не получено. Результаты обработки: 93 % — рецидив, 7 % — ЛН.
Figure 5. After 3 months. Conclusion before treatment: reduction of the size of the postoperative cyst. Convincing MR data for relapse has not been obtained. Treatment results: 93 % — relapse, 7 % — RN.

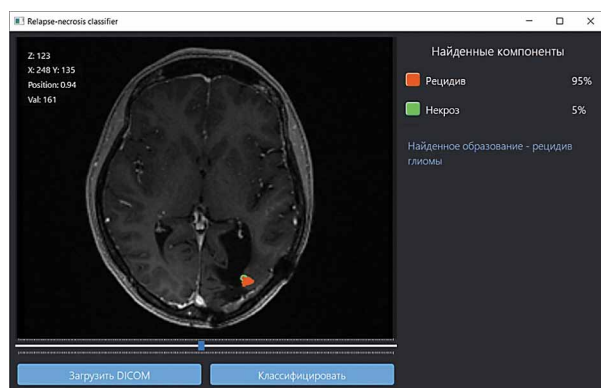


Рисунок 6. Через 6 месяцев. Заключение до обработки: участки накопления КВ более вероятно соответствуют ЛН. Результаты обработки: 95 % — рецидив, 5 % — ЛН.
Figure 6. After 6 months. Conclusion before treatment: the areas of accumulation of CA are more likely to correspond to RN. Treatment results: 95 % — relapse, 5 % — RN.

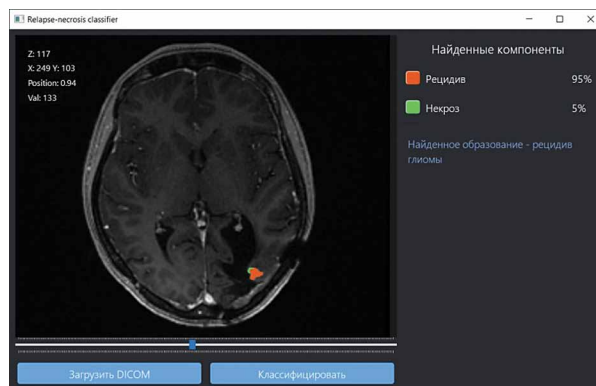


Рисунок 7. Через 9 месяцев. Заключение до обработки: участки ЛН без динамики. Результаты обработки: 95 % — рецидив, на 5 % — ЛН.
Figure 7. After 9 months. Conclusion before treatment: RN sections without dynamics. Treatment results: 95 % — relapse, 5 % — RN.

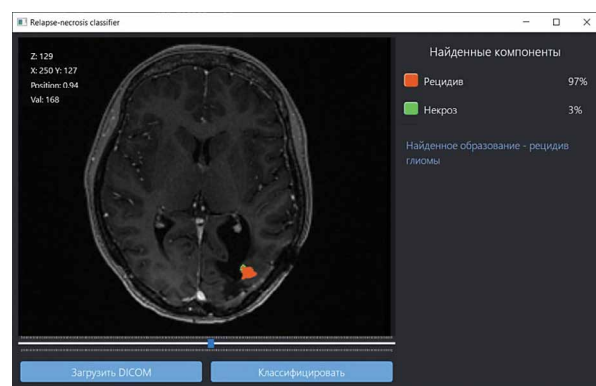


Рисунок 8. Через 12 месяцев. Заключение до обработки: участки ЛН без динамики. Результаты обработки: 97 % — рецидив, на 3 % — ЛН.
Figure 8. After 12 months. Conclusion before treatment: RN sections without dynamics. Treatment results: 97 % — relapse, 3 % — RN.

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

Соловьева Светлана Николаевна/
Soloveva Svetlana Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0001-7294-5757>

Шершевер Александр Сергеевич/
Shershever Aleksandr Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>

Дайнеко Елизавета Александровна/
Daineko Elizaveta Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-5253-5870>

Сурова Елизавета Евгеньевна/
Surova Elizaveta Evgen'evna
<https://orcid.org/0000-0003-4124-758X>

Аскарова Елизавета Филусовна/
Askarova Elizaveta Filusovna
<https://orcid.org/0000-0002-2870-8620>

Литература/References

1. Рында А.Ю., Ростовцев Д. М., Олюшин Б. Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга — обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2018;10(1):97–110. EDN VGOGCW [Rynda A.YU., Rostovcev D. M., Olyushin B. E. Fluorescentno-kontroliruemaya rezekciya astrocitarnykh opuholej golovnogogo mozga — obzor literatury. Rossijskij neirohirurgicheskij zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2018;10(1):97–110. EDN VGOGCW (In Russ.).]
2. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(12 Suppl 2): iii1-iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
3. Грибанов Т.Г., Фокин В. А., Мартынов Б. В., Труфанов Г. Е., Малаховский В.Н., Серебрякова С.В. Сопоставление различных методов нейровизуализации в дифференциальной диагностике рецидива злокачественных опухолей головного мозга и лучевого некроза. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2016;3:56–53. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2016.305> EDN: XQRQBB. [Gribanova T. G., Fokin V. A., Martynov B. V., Trufanov G. E., Malakhovsky V. N., Serebryakova S. V. Sopostavlenie razlichnykh metodov neirovizualizatsii v differentsial'noi diagnostike retsidiva zlokachestvennykh opukholei golovnogogo mozga i lucheвого nekroza. Vestnik of St Petersburg University. 2016;3:56–53. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2016.305> EDN: XQRQBB (In Russ.).]
4. Gahramanov S, Muldoon LL, Varallyay CG, Li X, Kraemer DF, Fu R, Hamilton BE, Rooney WD, Neuwelt EA. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology.* 2013;266(3):842–852. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111472>
5. Kong DS, Kim ST, Kim EH, Lim DH, Kim WS, Suh YL, Lee JI, Park K, Kim JH, Nam DH. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):382–387. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2286>
6. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(3):407–413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9541290/>
7. Hotta M, Minamimoto R, Miwa K. 11C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis: radiomics approach with random forest classifier. *the National Center for Global Health and Medicine.* 2019;9(1):15666. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52279-2>
8. Acquitter C, Piram L, Sabatini U, Gilhodes J, Moyal Cohen-Jonathan E, Ken S, Lemasson B. Radiomics-Based Detection of Radionecrosis Using Harmonized Multiparametric MRI. *Cancers.* 2022;14(2):286. <https://doi.org/10.3390/cancers14020286>
9. Gao Y, Xiao X, Han B, Li G, Ning X, Wang D, Cai W, Kikinis R, Berkovsky S, Di Ieva A, Zhang L, Ji N, Liu S. Deep Learning Methodology for Differentiating Glioma Recurrence From Radiation Necrosis Using Multimodal Magnetic Resonance Imaging: Algorithm Development and Validation. *JMIR Med Inform.* 2020;8(11): e19805. <https://doi.org/10.2196/19805>
10. Соловьева С.Н., Уросова В. С. Разработка модели автоматического определения границ глиомы головного мозга, на основе комплексного метода обработки МРТ- и КТ-изображения. Современные наукоемкие технологии. 2018;5:83–88. eLIBRARY ID: 35050127 EDN: XPPQKL [Soloveva S. N., Urosova V. S. Razrabotka modeli avtomaticheskogo opredeleniya granits gliomy golovnogogo mozga, na osnove kompleksnogo metoda obrabotki MRT-I CT-izobrazheniya. Sovremennyye naukoymkiye tehnologii. 2018;5:83–88. eLIBRARY ID: 35050127 EDN: XPPQKL (In Russ.).]
11. Jang K, Russo C, Di Ieva A. Radiomics in gliomas: clinical implications of computational modeling and fractal-based analysis. *Neuroradiology.* 2020;62(7):771–790. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02403-1>
12. Pallavi T, Prateek P, Lisa R, Leo W, Chaitra B, Andrew S, Mark C, Anant M. Texture Descriptors to distinguish Radiation Necrosis from Recurrent Brain Tumors on multi-parametric MRI. *Proceedings of SPIE — the International Society for Optical Engineering.* 2014;9035, 90352B. <https://doi.org/10.1117/12.2043969>
13. Dohm AE, Nickles TM, Miller CE, Bowers HJ, Miga MI, Attia A, Chan MD, Weis JA. Clinical assessment of a biophysical model for distinguishing tumor progression from radiation necrosis. *Med Phys.* 2021 Jul;48(7):3852–3859. <https://doi.org/10.1002/mp.14999>
14. Shur J, Blackledge M, D'Arcy J, Collins DJ, Bali M, O'Leach M, Koh DM. MRI texture feature repeatability and image acquisition factor robustness, a phantom study and in silico study. *Eur Radiol Exp.* 2021;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/s41747-020-00199-6>



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗРЫВОМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМ И МИКРОХИРУРГИЧЕСКИМ МЕТОДАМИ (продолжение Российского Исследования Хирургии Аневризм)

Т. А. Шатохин^{1,2}, О. С. Белоконов³, В. В. Елисеев³, И. М. Шетова¹,
В. А. Лукьянчиков^{1,2}, В. В. Крылов^{1,2}

¹ ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»,
г. Москва, ул. Большая Сухаревская площадь, д. 3, 129090,

² ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, ул. Островитянова д. 1, 117997

³ ГБУЗ СК «СККБ», г. Ставрополь, ул. Семашко 1, 355029

РЕЗЮМЕ. В последнее десятилетие отмечается смена парадигмы лечения пациентов с интракраниальными аневризмами: в нейрохирургической практике эндоваскулярная методика выключения церебральной аневризмы из кровотока приобретает все большее распространение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: проведение анализа факторов, влияющих на послеоперационную летальность в двух региональных центрах с различными приоритетными методами хирургического лечения аневризм (эндоваскулярного и микрохирургического) в первые 14 суток после разрыва аневризм головного мозга.

МЕТОДЫ: проанализированы результаты лечения 902 пациентов с 01.01.2013 г по 31.12.2018: 443 пациента после микрохирургического лечения (I группа) и 459 пациентов после эндоваскулярной операции (II группа). Послеоперационную летальность анализировали в первый месяц после хирургического вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ: У пациентов, оперированных в компенсированном состоянии (I и II степени по шкале Hunt Hess), результаты лечения в обеих группах были сопоставимы (летальность 18 % в первой группе и 17 % во второй группе). У пациентов, оперированных с тяжестью состояния III–IV по шкале Н-Н летальность была ниже в эндоваскулярной группе (24 %), по сравнению с «микрохирургической» (31 %). У пациентов, оперированных в тяжелом состоянии V степени по Н-Н, в «микрохирургической» группе летальность была почти в 2 раза ниже, по сравнению с «эндоваскулярной» группой (44 % и 79 % соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: полученные данные предполагают дальнейшее внедрение в практику РСЦ эндоваскулярных методов лечения аневризм, дальнейшее развитие микрохирургических навыков у хирургов и разработку способов профилактики и лечения сосудистого спазма и ишемии мозга

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: субарахноидальное кровоизлияние, клипирование, эмболизация, аневризма.

Для цитирования: Шатохин Т. А., Белоконов О. С., Елисеев В. В., Шетова И. М., Лукьянчиков В. А., Крылов В. В. Сравнительная оценка результатов лечения пациентов с разрывом церебральных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния эндоваскулярным и микрохирургическим методами (продолжение Российского Исследования Хирургии Аневризм). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023; 15(3):134–144. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_134

A COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE RESULTS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH A RUPTURE OF CEREBRAL ANEURYSM IN THE ACUTE PERIOD OF SUBARACHNOID HEMORRHAGE WITH ENDOVASCULAR AND MICROSURGICAL METHODS

(continued Russian study of aneurysm surgery)

T. A. Shatohin^{1,2}, O. S. Belokon³, V. V. Eliseev³, I. M. Shetova¹, V. A. Luk'yanchikov^{1,2}, V. V. Krylov^{1,2}

¹ N. V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

SUMMARY: In the last decade, there has been a paradigm shift in the treatment of patients with intracranial aneurysms: in neurosurgical practice, the endovascular technique of cerebral aneurysm embolization is becoming increasingly common.

PURPOSE OF THE STUDY: to analyze the factors affecting postoperative mortality in two regional centers with different priority methods of surgical treatment of aneurysms (endovascular and microsurgical) in the first 14 days after the rupture of cerebral aneurysms.

METHODS: The results of treatment of 902 patients from 01/01/2013 to 12/31/2018 were analyzed: 443 patients after microsurgical treatment (group I) and 459 patients after endovascular surgery (group II). Postoperative mortality was analyzed in the first month after surgery.

RESULTS: In patients operated on in a compensated state (I and II degrees according to the Hunt Hess scale), the results of treatment in both groups were comparable (mortality 18 % in the first group and 17 % in the second group). In patients operated on with the severity of condition III–IV on the H-H scale, mortality was lower in the endovascular group (24 %) compared to the “microsurgical” group (31 %). In patients operated on in a serious condition of grade V according to H-H, in the “microsurgical” group, mortality was almost 2 times lower than in the “endovascular” group (44 % and 79 %, respectively).

CONCLUSION: the data obtained suggest further introduction of endovascular methods of aneurysm treatment into the practice of RCC, further development of microsurgical skills in surgeons and development of methods for the prevention and treatment of vascular spasm and cerebral ischemia.

KEY WORDS: subarachnoid hemorrhage, clipping, embolization, aneurysm.

For citation: Shatohin T.A., Belokon’ O.S., Eliseev V.V., Shetova I.M., Luk’janchikov V.A., Krylov V.V. A comparative assessment of the results of the treatment of patients with a rupture of cerebral aneurysm in the acute period of subarachnoid hemorrhage with endovascular and microsurgical methods (continued Russian study of aneurysm surgery). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(3):134–144. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_134

Введение.

В последнее десятилетие отмечается смена парадигмы лечения пациентов с интракраниальными аневризмами: в нейрохирургической практике эндоваскулярная методика выключения церебральной аневризмы из кровотока приобретает все большее распространение [1].

Результаты первого крупного международного исследования International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) продемонстрировали преимущество эндоваскулярной эмболизации по сравнению с микрохирургической методикой, что вызвало увеличение доли пациентов, которым выполнили эндоваскулярное вмешательство [2]. Однако, исследований, изучавших ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения с применением обеих методик у пациентов из разных этнических групп больше не проводилось [1].

Результаты исследования Barrow Ruptured Aneurysm Trial (Brat) оживили дискуссию по поводу выбора методики лечения аневризм головного мозга из двух возможных модальностей [3]. В исследовании BRAT, продолжавшемся 10 лет, были опубликованы результаты лечения 362 пациентов (у 181 пациента аневризмы были выключены из кровотока с использованием эндоваскулярной методики, у 181 пациента — микрохирургической). Статистически значимых различий в частоте неудовлетворительных или летальных исходов в обеих группах выявлено не было. Более того, частота полного выключения аневризм из кровотока при использовании микрохирургической методики была выше, чем при эндоваскулярной эмболизации, а необходимость повторного вмешательства по поводу аневризм головного мозга и дальнейшее изменение тактики лечения были значимо чаще при эндоваскулярном вмешательстве.

В 2017 г. В. В. Крылов и соавт. провели исследование по изучению результатов лечения церебральных аневризм у 2950 пациентов, оперированных

в 22 нейрохирургических стационарах Российской Федерации [4]. Результаты лечения с применением обеих методик выключения аневризмы из кровотока были сопоставимы. Было также показано, что в региональных сосудистых центрах РФ наиболее предпочтительной методикой является микрохирургическое клипирование в виду доступности, универсальности и финансовой доступности [4].

Цель: проведение анализа факторов, влияющих на послеоперационную летальность в двух региональных центрах с различными приоритетными методами хирургического лечения аневризм (эндоваскулярного и микрохирургического) в первые 14 суток после разрыва аневризм головного мозга.

Материалы и методы. Для определения факторов, влияющих на исход после хирургического лечения пациентов, оперированных по поводу аневризм головного мозга в остром периоде САК (первые 14 суток после разрыва аневризм), выбраны два региональных сосудистых центра: ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского», г. Москва и ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», г. Ставрополь. Нейрохирургические стационары, расположенные на базе обоих центров, схожи по структуре оперированных пациентов, однако, и противоположны по выбору методики лечения церебральных аневризм.

В основу работу положены результаты ретроспективного анализа хирургического лечения пациентов с использованием микрохирургической и эндоваскулярной методик с 01.01.2013 г по 31.12.2018 г.

В НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в 2013–2018 гг. были оперированы 993 пациента по поводу церебральных аневризм. Микрохирургическое вмешательство выполнено 889 пациентам (89,5 %), эндоваскулярное — 104 (10,5 %). Из 889 пациентов 443 (50 %) были оперированы в остром периоде САК. Данная когорта пациентов составила первую группу (пациентов, которым проведено микрохирургическое лечение).

В СККБ за этот же период (2013–2018 гг.) прооперировали 861 пациента с аневризмами головного мозга, из них 155 (18,0 %) выполнено микрохирургическое клипирование и 706 пациентам (82 %) — эндоваскулярная эмболизация. Из 706 пациентов 459 оперированы в первые 14 суток. Эти пациенты вошли во вторую группу исследования. Таким образом, для оценки послеоперационной летальности проанализированы результаты лечения 902 пациентов: 443 пациента после микрохирургического лечения (I группа) и 459 пациентов после эндоваскулярной операции (II группа). Пациенты из обеих групп были прооперированы в остром периоде разрыва церебральной аневризмы (первые 14 суток).

При поступлении тяжесть состояния пациентов оценивали по классификации W. Hunt, R. Hess, 1968 г. [5]. Выраженность кровоизлияния оценивали по результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга выполненной не позднее 5 суток после кровоизлияния. Анатомическую форму и распространенность кровоизлияния оценивали по классификации С. М. Fisher и соавт., 1980 [6]. Радикальность выключения аневризм из кровотока в «эндоваскулярной группе» определяли по классификации J. Raymond, D. Roy, 1997 г. на контрольной церебральной ангиографии (ЦАГ) интраоперационно (n=459) [7]:

Raymond I — полная окклюзия аневризмы;

Raymond II — заполнение пришеечной части аневризмы;

Raymond III — остаточное заполнение аневризмы.

В «микрохирургической группе» для оценки степени выключения аневризмы из кровотока использовали компьютерную томографическую ангиографию (КТА) или ЦАГ, выполненную в течение 1 месяца (n=319). Для оценки радикальности клипирования аневризмы использовали шкалу, предложенную Drake C. G. и соавт. в 1967 г.: [8]

I — аневризма клипирована полностью, при ангиографии не визуализируется пришеечная часть;

II — субтотальное клипирование аневризмы, визуализируется пришеечная часть, (необходимо динамическое проведение ангиографии);

III — частичное клипирование аневризмы, визуализируется вся аневризма или ее большая часть (необходимо рассмотрение повторного хирургического вмешательства).

После выполнения хирургического вмешательства церебральная ангиография в «микрохирургической» группе не была выполнена у 124 пациентов по следующим причинам: тяжелое состояние или смерть пациента (в 62 случаях), отказ от проведения ангиографии пациентов или родственников (в 18 случаях), технические сложности (в 44 случаях).

Послеоперационную летальность анализировали в первый месяц после хирургического вмешательства.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик

— ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. В качестве индикатора достоверности использовали значение $p < 0,05$.

Результаты.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, размерам аневризм и тяжести состояния пациентов перед операцией. В группу пациентов, которым выполнено микрохирургическое вмешательство, доля пациентов женского пола составила 51,2 %, в группе пациентов, которым проведена эндоваскулярная эмболизация — 53,4 %; возрастная медиана в первой группе — 51,3 года, во второй — 54,2 года; средний размер аневризм — 7,1 мм и 6,5 мм соответственно (рис. 1).

В «микрохирургической» группе преобладали пациенты с аневризмами передней соединительной артерии и множественными аневризмами 222 пациента (50 %) и 202 пациента (44 %) против 53 (12 %) и 14 (3 %) соответственно. Во второй группе преобладали пациенты с аневризмами в вертебробазальном бассейне — 36 пациентов (8 %), в микрохирургической группе их число составило 4 (1 %) и аневризм внутренней сонной артерии 138 (30 %) и 89 (20 %) соответственно. Частота выявления аневризм средней мозговой артерии была одинаковой (табл. 1).

Состояние большинства пациентов при поступлении соответствовало III–V степени по классификации Hunt-Hess (58 % в группе микрохирургического лечения и 56,1 % в группе эндоваскулярного лечения); (табл. 2).

Согласно представленной таблице 3 при сопоставлении выраженности кровоизлияния в «микрохирургической» и «эндоваскулярной» группах были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). В первой группе было больше количество пациентов с массивным базальным САК III степени по шкале Fisher, чем во второй группе (30,5 % и 18,8 % соответственно), а в «эндоваскулярной» группе было больше пациентов с IV типом кровоизлияния по шкале Fisher (286 и 204 соответственно). (табл. 3).

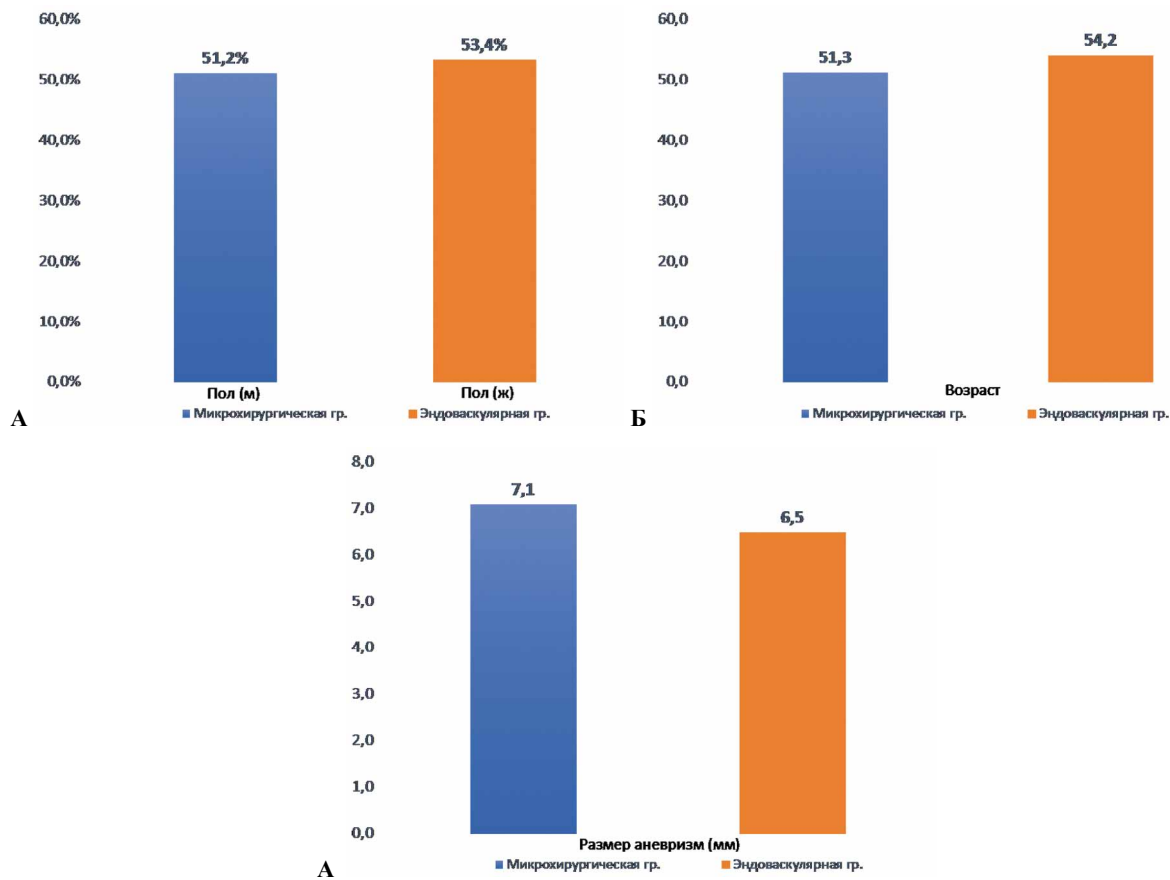


Рис. 1. Характеристика анализируемых групп, среднее арифметическое значение: А) по полу, Б) по возрасту, В) по размеру аневризм.
Figure 1. Characteristics of the analyzed groups, arithmetic mean: A) gender, B) age, C) aneurysm size.

Таблица 1. Локализация церебральных аневризм (n=902).
Table 1. Localization of cerebral aneurysms (n=902)

Локализация аневризмы	Метод лечения	
	Микрохирургическая группа n (%)	Эндоваскулярная группа n (%)
Передняя соединительная артерия	222(50)	202 (44)
Внутренняя сонная артерия	89 (20)	138 (30)
Средняя мозговая артерия	75 (17)	69 (15)
Вертебробазилярный бассейн	4 (1)	36 (8)
Множественные аневризмы	53(12)	14 (3)
Всего	443 (100)	459 (100)

Таблица 2. Распределение больных по тяжести состояния перед операцией (n=902).
Table 2. Distribution of patients according to the severity of the condition before surgery (n=902).

Тяжесть состояния по шкале Hunt Hess	Методика лечения	
	Микрохирургическая группа n (%)	Эндоваскулярная группа n (%)
I	9 (2,0)	14 (3,1)
II	177 (40,0)	187 (40,8)
III	208 (47,0)	206 (44,8)
IV	40 (9,0)	33 (7,2)
V	9 (2,0)	19 (4,1)
Всего	443 (100)	459 (100)

Таблица 3. Распределение больных по выраженности кровоизлияния (n=902).

Table 3. Distribution of patients according to the severity of hemorrhage (n=902).

Тип кровоизлияния по шкале С. М. Fisher	Методика лечения	
	Микрохирургическая группа n (%)	Эндоваскулярная группа n (%)
I	33 (7,5)	24 (5,2)
II	71 (16,0)	63 (13,7)
III	135 (30,5)	86 (18,8)
IV	204 (46,0)	286 (62,3)
Всего	443	459

В «микрохирургической» группе у пациентов с IV типом кровоизлияния внутримозговые гематомы (ВМГ) более 20 см³ были выявлены у 26 пациентов (12,7 %) и удаление ВМГ производилось одновременно с клипированием аневризмы (летальность 46 %, n=12). В группе «эндоваскулярного» лечения у 21 пациента (7,3 %) с кровоизлиянием IV типа по шкале С. М. Fisher с ВМГ более 20 см³ и удаление гематомы производилось вторым этапом после эмболизации аневризмы (летальность 61 %, n=13). (табл. 4).

В «микрохирургической» группе у 154 пациентов было внутрижелудочковое кровоизлияние, 16 из них было выполнено наружное вентрикулярное дренирование и всем пациентам с внутрижелудочковым кровоизлиянием выполнялось одновременно с клипированием аневризмы вентрикулостомия по Стукею 1, образуя сообщение между полостью III желу-

дочка и хиазмальной цистерной, тем самым создавая дополнительный ход cerebrospinalной жидкости в субарахноидальные пространства.

В «эндоваскулярной» группе у 218 пациентов было кровоизлияние в желудочковую систему, 41 пациентам выполнено наружное вентрикулярное дренирование (табл. 5).

Микрохирургическое вмешательство в первые 24 часа после разрыва аневризмы выполнили 120 пациентам (27 %), в 1–3 сутки — 270 (61 %), в 4–14 сутки — 53 (12 %); эндоваскулярную эмболизацию в первые 24 часа выполнили 46 пациентам (10 %), с 1 по 3 сутки — 224 (49 %), в срок с 4 по 14 сутки — 189 (41 %). На пике церебрального ангиоспазма, в срок с 7 по 10 сутки, в первой группе оперировано 37 пациентов, во второй группе — 59 пациентов (рис. 2).

Таблица 4. Показатели объема гематом при parenchymal кровоизлияниях в обеих хирургических группах.

Table 4. Indicators of the volume of hematomas in parenchymal hemorrhages in both surgical groups.

Объем ВМГ	n	Me	Q ₁ – Q ₃	min	max
В «микрохирургической» группе	26	29	26–39	25	136
в «эндоваскулярной» группе	21	35	32–49	25	145

Примечание: n — число пациентов, Me — срединное значение набора чисел, Q₁ — нижний квартиль (1-ый квартиль), значение, которое отделяет первые 25 % наблюдений в выборке, Q₃ — верхний квартиль (3-й квартиль), значение, которое отделяет первые 75 % от наблюдений в выборке, min — минимальное значение, max — максимальное значение
Note: n is the number of patients, Me is the middle value of the set of numbers, Q₁ is the lower quartile (1st quartile), the value that separates the first 25 % of observations in the sample, Q₃ is the upper quartile (3rd quartile), the value that separates the first 75 % of the observations in the sample, min is the minimum value, max is the maximum value

Таблица 5. Показатели интенсивности внутрижелудочкового кровоизлияния, оцененная по шкале Graeb [9], в обеих хирургических группах. Table 5. Indicators of the intensity of intraventricular hemorrhage, assessed by the Graeb scale [9], in both surgical groups.

Интенсивность по шкале Graeb	n	Me	Q ₁ – Q ₃	min	max
В «микрохирургической» группе	154	2	1–3	1	10
В «эндоваскулярной» группе	218	3	2–4	1	10

Примечание: n — число пациентов, Me — срединное значение набора чисел, Q₁ — нижний квартиль (1-ый квартиль), значение, которое отделяет первые 25 % наблюдений в выборке, Q₃ — верхний квартиль (3-й квартиль), значение, которое отделяет первые 75 % наблюдений в выборке, min — минимальное значение, max — максимальное значение
Note: n is the number of patients, Me is the middle value of the set of numbers, Q₁ is the lower quartile (1st quartile), the value that separates the first 25 % of observations in the sample, Q₃ is the upper quartile (3rd quartile), the value that separates the first 75 % of observations in the sample, min is the minimum value, max is the maximum value

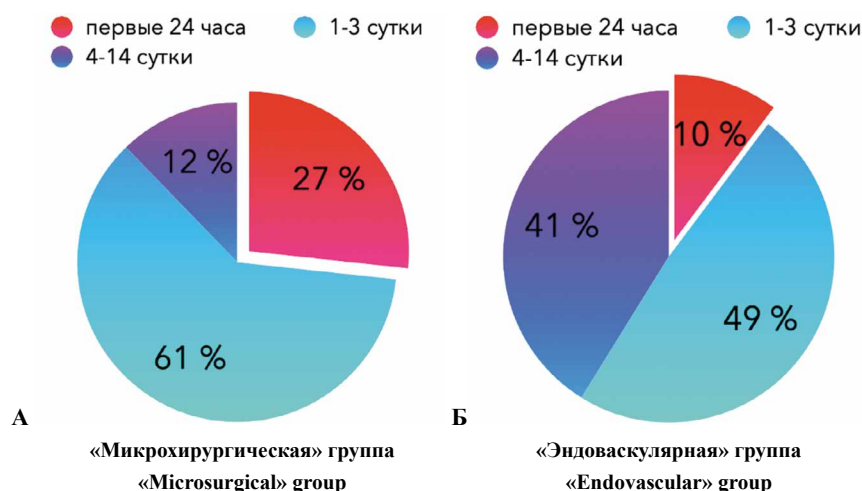


Рис. 2. Сроки хирургического вмешательства в группах сравнения (n=902).

Figure 2. Terms of surgical intervention in comparison groups (n=902).

В «эндоваскулярной» группе у 459 из 473 пациентов выключение аневризм из кровотока 1 типа по классификации Raymond Roy удалось добиться в 61 % (285 пациентов), 2 тип — в 22 % (n=108), 3 тип — в 17 % (n=80) (рис. 3). Повторное эндоваскулярное вмешательство было выполнено 5 % пациентов, ввиду невозможности окклюзии аневризмы при первой попытке; 3 пациентам аневризма выключена из кровотока с использованием микрохирургической методики.

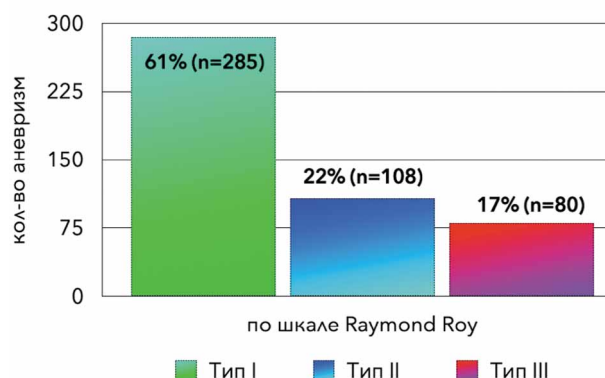


Рис. 3. Степень выключения из кровотока аневризм головного мозга в «эндоваскулярной» группе (n=473).

Figure 3. The degree of exclusion from the blood flow of cerebral aneurysms in the «endovascular» group (n=473).

В «микрохирургической» группе радикальность выключения аневризм была значимо выше, чем в «эндоваскулярной». Тотальное выключение из кровотока аневризм диагностировано у 94 % пациентов (n=469), пришеечная часть аневризмы выявлена — у 6 % (n=30) ($p<0,001$). Эти данные могут незначительно девирировать, так как в «эндоваскулярной» группе контроль выключения аневризмы во всех случаях проведен при помощи субтракционной дигитальной ангиографии. В «микрохирургической» группе рентгенологический контроль радикальности выключения аневризмы в послеоперационном периоде провели у 319 пациентов (72 %), у остальных радикальность клипирования определяли интраоперационно.

Послеоперационная летальность в группе микрохирургического лечения аневризм головного мозга составила 25,5 % (n=113), в группе эндоваскулярного лечения — 22,7 % (n=104).

Распространенное базальное кровоизлияние влияет на увеличение частоты развития выраженного ангиоспазма и декомпенсированной формы ишемии головного мозга, являющихся основной причиной летальных исходов в остром периоде кровоизлияния [10]. Также исходы лечения прямо пропорционально зависели от тяжести состояния пациента перед хирургическим вмешательством по шкале Hunt-Hess (табл. 6, 7).

Таблица 6. Исходы лечения пациентов в обеих группах при различной выраженности субарахноидального кровоизлияния (n=902).

Table 6. Outcomes of treatment of patients in both groups with different severity of subarachnoid hemorrhage (n=902).

Выраженность кровоизлияния по шкале Fisher	Исходы лечения					
	«микрохирургическая» группа			«эндоваскулярная» группа		
	Выжил n (%)	Умер n (%)	Всего	Выжил n (%)	Умер n (%)	Всего
I	30 (91)	3 (9)	33	22 (92)	2 (8)	24
II	62 (87)	9 (13)	71	56 (89)	7 (11)	63
III	95 (70)	40 (30)	135	75 (87)	11 (13)	86
IV	143 (70)	61 (30)	204	202 (71)	84 (29)	286
Всего	330	113	443	355	104	459

Таблица 7. Итоги лечения пациентов в зависимости от тяжести состояния перед операцией (n=902).

Table 7. Treatment outcomes of patients depending on the severity of the condition before surgery (n=902).

Тяжесть состояние по шкале Н-Н	Итоги лечения					
	«микрохирургическая» группа			«эндоваскулярная» группа		
	Всего n (%)	Умер n (%)	Всего	Всего n (%)	Умер n (%)	Всего
1	9 (100)	0 (0)	9	14 (100)	0 (0)	14
2	145 (83)	32 (18)	177	156 (83)	31 (17)	187
3	140 (67)	68 (33)	208	156(76)	50(24)	206
4	31 (77)	9 (23)	40	25 (76)	8(24)	33
5	5 (56)	4 (44)	9	4 (21)	15(79)	19
Всего	330	113	443	355	104	459

Самое частое интраоперационное осложнение, с которыми столкнулись эндоваскулярные хирурги — разрыв аневризмы, в 17 случаях, из которых у 16 удалось остановить кровотечение дополнительным введением спиралей. Всего интраоперационные осложнения в «эндоваскулярной» группе возникли у 30 (6,5 %) пациентов (табл. 8).

В «микрохирургической» группе интраоперационный разрыв аневризм зафиксирован у 114 пациентов (25,7 %). В большинстве случаев (у 110 пациентов) кровотечение развивалось во время выделения аневризмы из купола или при моделировании шейки и сопровождалось невыраженным кровотечением, которое не влияло на радикальность выключения аневризмы. У 3 пациентов развился надрыв шейки аневризмы, у 1 пациента произошел бесконтактный разрыв аневризмы.

Учитывая то, что разрыв возникал при выполненном временном клипировании приводящих артерий или во время наложения клипсы на шейку аневризм и излившаяся кровь немедленно санировалась, а также в связи с отсутствием корреляции между неудов-

летворительными исходами и интраоперационным разрывом аневризмы — интраоперационный разрыв аневризмы не рассматривался как осложнение в «микрохирургической группе» лечения аневризм. Всего интраоперационные осложнения возникли в 8,5 % случаев (табл. 9).

Ведущей причиной летальных исходов у пациентов, в остром периоде САК явилась декомпенсированная ишемия головного мозга вследствие развития сосудистого спазма (n=65 в первой группе, n=54 во второй группе). К значимым послеоперационным осложнениям в «микрохирургической группе» можно отнести внутричерепные гнойные осложнения (n=25), декомпенсация экстрацеребральной патологии (n=32), декомпенсированная форма гидроцефалии (n=9), тромбоэмболия легочной артерии (n=1). В «эндоваскулярной группе» — декомпенсированная форма гидроцефалии (n=28), внутричерепные гнойные осложнения (n=6) после проведения наружного вентрикулярного дренирования и декомпрессивной краниотомии, декомпенсация экстрацеребральной патологии (n=43), тромбоэмболии легочной артерии (n=4); (табл. 10).

Таблица 8. Интраоперационные осложнения, возникшие во время проведения эндоваскулярного вмешательства.

Table 8. Intraoperative complications during endovascular intervention.

Интраоперационное осложнение	Количество пациентов (%)
Разрыв аневризмы	17 (3,7)
Тромбоз магистральных артерий головного мозга	4 (0,8)
Спазм магистральных артерий, потребовавший проведение баллонной ангиопластики	3 (0,7)
Миграция спиралей в просвет сосудов	3 (0,7)
Диссекция артерий	2 (0,4)
Разрыв афферента	1 (0,2)

Таблица 9. Интраоперационные осложнения, возникшие во время проведения клипирования аневризмы.

Table 9. Intraoperative complications during aneurysm clipping.

Интраоперационное осложнение	Количество пациентов (%)
Пролабирование головного мозга более 1 см	18 (4)
Временное клипирование более 10 мин	15 (3,3)
Кровопотеря более 1000 мл	5 (1,1)

Таблица 10. Послеоперационные осложнения в обеих хирургических группах.

Table 10. Postoperative complications in both surgical groups.

Послеоперационные осложнения	Метод лечения	
	Микрохирургическая группа n (%)	Эндоваскулярная группа n (%)
Декомпенсированная форма гидроцефалии	9 (2)	28 (6,1)
Внутричерепные гнойные осложнения	25 (5,6)	6 (1,3)
Декомпенсированная форма ишемии, явившиеся причиной летального исхода	65(14,7)	54 (11,8)
Декомпенсация экстрацеребральной патологии	32(7,2)	43 (9,3)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (0,2)	4 (0,9 %)
Всего	443	459

Тромбоэмболия легочной артерии развивалась чаще в «эндоваскулярной» группе, чем в «микрохирургической» (0,9 % и 0,2 % соответственно), однако статистически значимой достоверности не получено ($p=0,34$).

Обсуждение.

Субарахноидальное кровоизлияния, возникающее вследствие разрыва аневризм головного мозга, нередко приводит к неблагоприятным исходам. Половина пациентов умирает в течение 1 месяца, 40 % остаются нетрудоспособными. Примерно 15 % пациентов с аневризматическим САК умирают, так и не доехав до больницы.

Наиболее известные проспективные рандомизированные исследования, анализировавшие исходы хирургического лечения пациентов, перенесших разрыв аневризмы, показали разные результаты лечения между микрохирургическим и эндоваскулярным методами. В международном исследовании ISAT ($n=2143$) лучшие исходы были отмечены при эндоваскулярной эмболизации аневризмы [2]. Koivisto T., с соавт. (2000 г) после проведения проспективного исследования показали, что клинические исходы в течение 3 месяцев были сопоставимы в «микрохирургической» и «эндоваскулярной» группах [11]. Исследование BRAT, которое проводили в течение 10 лет, также не показало различий в лечении с применением обеих методик. В исследовании отмечены ряд преимуществ в группе микрохирургического лечения аневризм [3]. Исследование, проведенное В. В. Крыловым и соавт. в 2017 г по исследованию результатов хирургического лечения аневризм головного мозга в РФ показало идентичные результаты [4].

Для более глубокого анализа результатов хирургического лечения и выявления факторов риска неудовлетворительных исходов у пациентов с разрывом аневризм головного мозга, оперированных в остром периоде кровоизлияния с использованием микрохирургической и эндоваскулярной методики, были получены данные из двух высокопоточковых скоропомощных региональных центров, в которых ежегодно оперируют более 160 аневризм в год.

Главное отличие выбранных центров является приоритетный метод лечения пациентов с аневризмами головного мозга. В НИИ СП им. Н. В. Склифосовского 89 % больных, поступающих с диагнозом разрыв аневризмы головного мозга, оперировали микрохирургическим способом. В Ставропольской клинической краевой больнице 82 % пациентов с разрывом аневризм оперированы эндоваскулярным методом.

Ретроспективный анализ проведен в двух центрах с 2013 по 2018 гг, в остром периоде кровоизлияния суммарно оперированы 902 пациента. В первой группе (микрохирургического лечения) было 443 пациента, во второй группе (эндоваскулярного лечения) 459 пациентов. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, размерам аневризмы и тяжести состояния перед операцией. В первой группе было больше пациентов с аневризмами головного мозга, располагающихся в бассейне передней мозговой артерии и с множественными аневризмами. Во второй группе преобладали аневризмы в вертебробазилярном и каротидном бассейнах. Пациентам с аневризматическим САК клипирование аневризмы удавалось проводить в более ранние сроки (в первые трое суток были оперированы 88 % пациентов), чем эндоваскулярное выключение аневризмы из кровотока (в первые трое суток были прооперированы в 59 % пациентов). Послеоперационная летальность в группе микрохирургического лечения составила 25,5 % ($n=113$), в группе эндоваскулярного лечения 22,7 % ($n=104$).

При анализе факторов, влияющих на летальность, основными были тяжесть состояния перед операцией, выраженность субарахноидального кровоизлияния, срок хирургического вмешательства, объем ВМГ и ВЖК и возникшие интра- и послеоперационные осложнения.

У пациентов, оперированных микрохирургическим способом, отмечалось значимое преобладание III типа кровоизлияния по шкале Fisher по сравнению с пациентами, которым проводилась эндоваскулярная эмболизация (30,5 % и 18,8 % соответственно), а в эндоваскулярной группе было больше больных с кровоизлиянием IV типа по Fisher (46 %), чем в «микрохирургической» (62,3 %). Летальность у пациен-

тов с кровоизлиянием III типа по шкале С.М. Fisher во второй группе была ниже (13 %), чем в первой (летальность 30 %). Известно, что при массивном базальном САК риск АС может достигать 94–100 % случаев [6], что приводит к ишемии головного мозга и влияет как на исходы, так и на когнитивные функции пациентов [12]. В свою очередь, при открытом методе лечения, хирургу приходится задействовать все методы релаксации головного мозга для подхода к аневризме, но при выраженном отеке мозга не всегда удается избежать тракционных повреждений вещества головного мозга и нередко хирургическое вмешательство заканчивается декомпрессивной краниотомией. При эндоваскулярном методе дополнительной травматизации головного мозга не происходит.

У пациентов, оперированных в компенсированном состоянии (I и II степени по шкале Hunt Hess), результаты лечения в обеих группах были сопоставимы (летальность 18 % в первой группе и 17 % во второй группе). У пациентов, оперированных с тяжестью состояния III–IV по шкале Н-Н летальность была ниже в эндоваскулярной группе (24 %), по сравнению с «микрохирургической» (31 %). У пациентов, оперированных в тяжелом состоянии V степени по Н-Н, в «микрохирургической» группе летальность была почти в 2 раза ниже, по сравнению с «эндоваскулярной» группой (44 % и 79 % соответственно). Hanalioglu S. И соавт. (2022 г.), в исследовании 141 пациентов, оперированных различными способами также отметили лучшие результаты лечения у пациентов, оперированных в тяжелом состоянии микрохирургическим способом, как в раннем периоде, так и при наблюдении пациентов в течение 12 месяцев [13]. Возможно это связано с тем, что тяжесть состояния пациентов с Н-Н V степени обусловлена наличием ВМГ, вызывающей компрессию и дислокацию головного мозга. Одномоментное клипирование и удаление гематомы позволяет провести раннюю внутреннюю декомпрессию головного мозга [14].

Микрохирургический метод лечения имеет преимущество в радикальности выключения аневризмы из кровотока. Тотальное выключение из кровотока при клипировании аневризмы было достигнуто в 94 % случаев. В «эндоваскулярной» группе радикальное выключение аневризмы составило только 61 %. Остальным пациентам необходимо повторные хирургические вмешательства. Учитывая феномен «компактизации» в будущем опасность уплотнения спиралей и повторного функционирования аневризмы может достигать от 9 % до 22.5 % [15]. Использование поток перенаправляющих стентов, которые показали высокую степень выключения аневризмы из кровотока [16], в остром периоде кровоизлияний стараются избегать из-за высокого риска интра- и послеоперационных осложнений. Поэтому длительное наблюдение за пациентами, оперированных при помощи спиралей позволяет избежать риск отсроченных повторных кровоизлияний. [17, 18, 19].

Наиболее частыми интраоперационными осложнениями в эндоваскулярной группе были интраоперационный разрыв аневризмы (n=17), тромбоз магистральных артерий головного мозга (n=4), критический спазм артерий, потребовавший применение одномоментную баллонную ангиопластику (n=3), миграция спиралей в просвет артерий (n=3), диссекция артерий (n=2), разрыв афферента (n=1). В микрохирургической группе — интраоперационный отек головного мозга (n=18), длительное временное клипирование приводящих артерий (n=15), кровопотеря, требующая трансфузии (n=5).

Основной причиной летальности в послеоперационном периоде у пациентов с разрывом аневризм головного мозга, независимо от метода лечения, были отек, ишемия, дислокация головного мозга. Из послеоперационных осложнений декомпенсированные формы гидроцефалии развивались в 3 раза чаще в «эндоваскулярной» группе, чем в «микрохирургической». В «микрохирургической» группе гнойные осложнения превалировали над «эндоваскулярной». Тромбоэмболия легочной артерии развивалась чаще в «эндоваскулярной» группе, чем в «микрохирургической» (0,9 % и 0,2 % соответственно).

Заключение. Выключение аневризмы из кровотока микрохирургическим способом остается универсальным и широко применяемым методом лечения пациентов в остром периоде САК. Дальнейшее развитие эндоваскулярных методов лечения, в настоящее время, позволяет эффективно выключать аневризмы из кровотока не только как у пациентов с аневризмами без кровоизлияния, но и в остром периоде САК. При значительном опыте хирургов в региональных центрах с высоким потоком больных летальность в группах микрохирургического и эндоваскулярного лечения пациентов в остром периоде аневризматического САК становится сопоставимой.

У пациентов с высоким риском или уже с развившимся церебральным ангиоспазмом при всех равных условиях и возможности выключения аневризмы обеими способами приоритет следует отдавать эндоваскулярному методу лечения.

У больных с тяжестью состояния Н-Н V, обусловленной наличием ВМГ или выраженным ВЖК, оперировать необходимо открытым способом, с одномоментным удалением сгустков крови и выполнением реанимационных пособий (таких как установка датчика ВЧД, превентивной декомпрессивной краниотомии и т.д.).

У пациентов молодого возраста клипирование аневризмы имеет преимущество ввиду большей радикальности выключения аневризмы из кровотока. После операции выполнение динамической церебральной ангиографии должна выполняться на рутинной основе и рассматриваться, как обязательная часть хирургического лечения.

При выраженной соматической патологии и высокой вероятности развития гнойно-септических осложнений приоритетный метод — эндоваскулярный.

Таким образом, полученные данные предполагают дальнейшее внедрение в практику РСЦ эндоваскулярных методов лечения аневризм, дальнейшее развитие микрохирургических навыков у хирургов и разработку способов профилактики и лечения сосудистого спазма и ишемии мозга.

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

Шатохин Тарас Андреевич,
Shatokhin Taras Andreevich
<https://orcid.org/0000-0002-2864-9675>

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

Елисеев Владимир Викторович,
Eliseev Vladimir Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0003-0110-6678>

Шетова Ирма Мухамедовна,
Shetova Irma Mukhamedovna
<https://orcid.org/0000-0001-8975-7875>

Лукьянчиков Виктор Александрович,
Luk'yanchikov Viktor Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>

Крылов Владимир Викторович,
Krylov Vladimir Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>

Список литературы:

1. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Шатохин Т.А., Шетова И.М., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Орлов К.Ю. и др. Хирургическое лечение церебральных аневризм в Российской Федерации. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018;82(6):5–14. [Krylov VV, Dash'yan VG, Shatokhin TA, Shetova IM, Eliava ShSh, Belousova OB, Orlov KYu et al. Surgical treatment of cerebral aneurysms in the Russian Federation, Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Budenko. 2018;82(6):5–14. (In Russ.)]
2. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Шатохин Т.А., Шарифуллин Ф.А., Солодов А.А., Природов А.В., Левченко О.В., Токарев А.С., Хамидова Л.Т., Кукова Н.С., Айрапетян А.А., Калинин А.А. Выбор сроков открытого хирургического лечения больных с разрывом церебральных аневризм, осложненных массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием (Fisher 3). *Нейрохирургия*. 2015;3:11–17. [Krylov VV, Dash'yan VG, Shatokhin TA, Shafullin FA, Solodov AA, Prirodov AV, Levchenko OV, Tokarev AS, Khamidova LT, Kuksova NS, Airapetyan AA, Kalinkin AA. Timing of open surgical treatment of patients with ruptured cerebral aneurysms complicated by massive basal subarachnoid hemorrhage (Fisher 3). *Neirokhirurgiya*. 2015;3:11–17 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2015-0-3-11-17>
3. Шетова И.М., Штадлер В.Д., Матвеев П.Д., Лукьянчиков В.А., Крылов В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения церебральных аневризм в остром периоде кровоизлияния. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021;10(2):328–336. [Shetova IM, Shtadler VD, Matveev PD, Luk'yanchikov VA, Krylov VV. Long-term results of surgical treatment of cerebral aneurysms in the acute period of hemorrhage. Emergency medical care. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo*. 2021;10(2):328–336. (In Russ.)] <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-328-336>
4. Karpov S, Belokon O, Ermakov S, Vyshlova I. Possibilities of using the method of chemical angioplasty of cerebral vasospasm as complications of subarachnoid hemorrhage of aneurysmatic etiology to reduce poor outcomes. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;405(S);74. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.566>
5. Luther E, McCarthy DJ, Brunet MC, Sur S, Chen SH, Sheinberg D, Hasan D, Jabbour P, Yavagal DR, Peterson EC, Starke RM. Treatment and diagnosis of cerebral aneurysms in the post-International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) era: trends and outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(7):682–687. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015418> Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959634.
6. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809–817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
7. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Nakaji P, Karis JP, Wallace RC. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2019;132(3):771–776. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS181846>
8. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg*. 1968;28:14–20. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>
9. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by CT scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1–9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>
10. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery*. 1997;41:1235–1244. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095600>
11. Drake CG, Vanderlinden RG. The late consequences of incomplete surgical treatment of cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 1967;27(3):226–238. <https://doi.org/10.3171/jns.1967.27.3.0226>
12. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison P.B. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*. 1982;143(1):91–96. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.6977795>

13. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. 2000;31:2369–2377. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.10.2369>
14. Hanalioglu S, Sahin B, Sayyahmelli S, Ozaydin B, Erginoglu U, Aycan A, Baskaya MK. The role of microsurgery for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhages in the endovascular era. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(3):781–793. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05112-1>
15. Sindou M, Acevedo JC, Turjman F. Aneurysmal remnants after microsurgical clipping: classification and results from a prospective angiographic study (in a consecutive series of 305 operated intracranial aneurysms). *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(11):1153–1159. <https://doi.org/10.1007/s007010050230>
16. Becske T, Brinjikji W, Potts MB, et al. Long term clinical and angiographic outcomes following Pipeline Embolization Device treatment of complex internal carotid artery aneurysms: five-year results of the Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms trial. *Neurosurgery*. 2017;80:40–48. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw014>
17. Ringer AJ, Rodriguez-Mercado R, Veznedaroglu E, Levy EI, Hanel RA, Mericle RA, Lopes DK, Lanzino G, Boulos AS. Defining the risk of retreatment for aneurysm recurrence or residual after initial treatment by endovascular coiling: a multicenter study. *Neurosurgery*. 2009;65(2):311–315. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000349922.05350.96>
18. Munich SA, Cress MC, Rangel-Castilla L, et al. Neck remnants and the risk of aneurysm rupture after endovascular treatment with coiling or stent-assisted coiling: much ado about nothing? *Neurosurgery*. 2019;84:421–427. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy056>
19. Rahal JP, Malek AM. Clip occlusion versus coil embolization for the treatment of cerebral aneurysms. *J Neurosurg Sci*. 2012;56(3):175–190. PMID: 22854586
20. Ермаков С.В., Карпов С.М., Батурич В.А., Белоконов О.С., Можейко Р.А. Нейроиммунные предикторы исхода аневризматического субарахноидального кровоизлияния. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(5):754–759. [Ermakov SV, Karpov SM, Baturin VA, Belokon OS, Mozheiko RA. Neuroimmune predictors of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Kazan medical journal*. 2020;101(5):754–759. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-754>
21. Белоконов О.С., Ермаков С.В., Карпов С.М., Можейко Р.А., Косыгин В.А., Корнев А.П., Батурич В.А. К вопросу о выборе метода хирургического лечения церебрального ангиоспазма у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):119–120. [Belokon OS, Ermakov SV, Karpov SM, Mozheiko RA, Kosygin VA, Kornev AP, Baturin VA. To the choice of surgical treatment of cerebral angiospasm in patients with aneurismatic subarachnoid hemorrhage. *Medical news of north caucasus*. 2020;15(1):119–120. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15028>



КЛИПИРОВАНИЕ АНЕВРИЗМЫ СТОЛА БАЗИЛЯРНОЙ АРТЕРИИ ИЗ KEYHOLE-РЕТРОСИГМОВИДНОГО ДОСТУПА, ДОПОЛНЕННОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АССИСТЕНЦИЕЙ (клинический случай и обзор литературы)

Р. С. Джинджихадзе¹, Р. Л. Камбиев¹, А. В. Поляков¹,
Г. Ю. Страхов², А. Д. Зайцев¹, И. О. Богданович¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, г. Москва, 129110

²ГУЗ «Тулская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Д. Я. Ваныкина»,
ул. Первомайская, 13, г. Тула, 300034

Несмотря на увеличивающееся с каждым годом число эндоваскулярных вмешательств на аневризмах базилярной артерии, сохраняется определенная частота неблагоприятных исходов. С приходом в арсенал нейрохирургов эндоскопической ассистенции возможности открытых вмешательств на церебральных аневризмах расширились, позволяя минимизировать размеры доступов, не изменяя ширину микрохирургических коридоров.

Описано клиническое наблюдение успешного клипирования аневризмы ствола базилярной артерии с использованием ретросигмовидного доступа, дополненного эндоскопической ассистенцией.

Данный клинический случай демонстрирует возможность успешного клипирования аневризмы ствола базилярной артерии, не прибегая к широкому доступу, но с оптимальной визуализацией шейки и купола как до, так и после клипирования, а также с минимальными рисками повреждений важных парастволовых анатомических образований, что в конечном итоге позволяет достичь благоприятного результата. Минимально инвазивные доступы в сочетании с эндоскопической ассистенцией могут быть альтернативой как традиционным доступам, так и эндоваскулярной эмболизации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клипирование аневризмы, базилярная артерия, keyhole, ретросигмовидный доступ, эндоскопическая ассистенция.

Для цитирования: Джинджихадзе Р. С., Камбиев Р. Л., Поляков А. В., Страхов Г. Ю., Зайцев А. Д., Богданович И. О. Клипирование аневризмы ствола базилярной артерии из keyhole-ретросигмовидного доступа, дополненного эндоскопической ассистенцией (клинический случай и обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3): 145–151. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_145

BASILAR ARTERY TRUNK ANEURYSM CLIPPING VIA KEYHOLE RETROSIGMOID APPROACH WITH ENDOSCOPIC ASSISTANCE (clinical case and literature review)

R. S. Dzhindzhikhadze¹, R. L. Kambiev¹, A. V. Polyakov¹, G. Yu. Strakhov², A. D. Zaitsev¹, I. O. Bogdanovich¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2, Schepkina st., Moscow, 129110, Russia

² Tula City Clinical Emergency Hospital n. a. D. Y. Vanykin, 13, Pervomayskaya st., Tula, 300034, Russia

Despite the increasing number of endovascular interventions for aneurysms of the basilar artery every year, a certain frequency of adverse outcomes remains. The possibilities of cerebral aneurysms surgery have expanded due to endoscopic assistance, which making it possible to minimize the size of approaches without changing the width of microsurgical corridors.

We present a case of successful clipping basilar artery trunk aneurysm via keyhole retrosigmoid approach supplemented with endoscopic assistance.

This clinical case demonstrates the possibility of successful clipping of a basilar artery trunk aneurysm without resorting to a wide approach, but with optimal visualization of the neck and dome before and after clipping. Keyhole approaches combined with endoscopic assistance can be an alternative to both traditional approaches and endovascular coiling.

KEYWORDS: aneurysm clipping, basilar artery, keyhole, retrosigmoid approach, endoscopic assistance.

For citation: Dzhindzhikhadze R. S., Kambiev R. L., Polyakov A. V., Strakhov G. Yu., Zaitsev A. D., Bogdanovich I. O. Basilar artery trunk aneurysm clipping via keyhole retrosigmoid approach with endoscopic assistance (clinical case and literature review). Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3): 145–151. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_145

Введение. Аневризмы ствола базилярной артерии составляют менее 1 % от всех аневризм головного мозга. Клипирование затруднительно ввиду анатомических характеристик данной локализации: глубокого и ограниченного хирургического коридора, близким расположением сосудов вертебробазилярного бассейна к стволовым структурам головного мозга и черепным нервам [1–3]. К наиболее частым осложнениям микрохирургии аневризм задней циркуляции относят гемисиндромы, дисфункцию каудальной группы черепных нервов [4]. Наибольшее число осложнений клипирования в сравнении с другими локализациями имеет место у аневризм базилярной артерии и достигает 6–19 %. [5, 6]

Несмотря на увеличивающееся с каждым годом число эндоваскулярных вмешательств на аневризмах базилярной артерии, сохраняется определенная частота неблагоприятных исходов. К причинам последних относят кровоизлияние из реканализированной аневризмы, а также тромбоз поток-перенаправляющего стента, перфорантных артерий и миграцию эмболических материалов из аневризмы в просвет сосуда, приводящие к ишемии [7–10].

С приходом в арсенал нейрохирургов эндоскопической ассистенции возможности открытых вмешательств на церебральных аневризмах значительно расширились, позволяя минимизировать размеры доступов к структурам основания черепа, не изменяя ширину микрохирургических коридоров, а также обеспечить наиболее достоверный контроль клипирования аневризм [11].

Цель исследования. Описание клинического наблюдения успешного клипирования аневризмы ствола базилярной артерии с использованием ретросигмовидного доступа, дополненного эндоскопической ассистенцией.

Приводим клиническое наблюдение. Пациент Н., 38 л госпитализирован в плановом порядке в нейрохирургическое отделение. В неврологическом статусе общемозговая симптоматика в виде периодических головных болей. На КТ-ангиографии головного мозга выявлена мешотчатая аневризма ствола базилярной артерии, латерализованная влево (Рисунок 1).

Было принято решение выполнить клипирование шейки аневризмы с использованием эндоскопической ассистенции из левостороннего keyhole ретро-сигмовидного доступа.

В положении больного на правом боку был выполнен дугообразный разрез в заушной области слева. После послойного рассечения мягких тканей была осуществлена keyhole-ретросигмовидная краниотомия размерами 2х2,5 см, верхней границей которой являлся поперечный синус, латеральной — сигмовидный синус. Твердая мозговая оболочка (ТМО) была вскрыта дугообразно основанием к сигмовидному синусу.

Вскрыта мосто-мозжечковая цистерна, в ходе диссекции выделены лицевой, вестибулокохлеарный, отводящий, тройничный нервы, верхняя каменистая вена. С использованием оптики 30 и 70 градусов выполнена диссекция охватывающей цистерны, визуализированы ствол базилярной артерии с мешотчатой аневризмой, купол которой спаян с ТМО средней трети Blumenbachового ската (Рисунок 2).

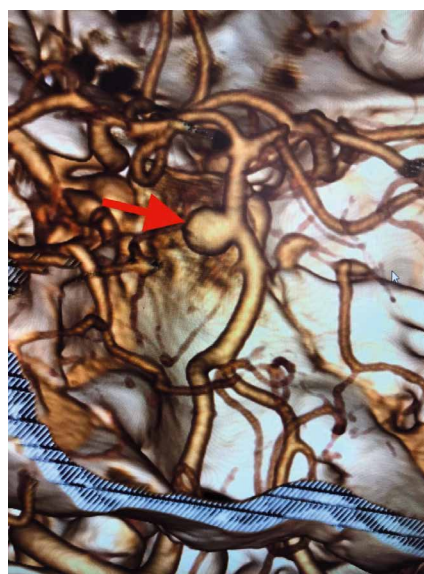


Рисунок 1. Предоперационная КТ-ангиография (3D-реконструкция). Визуализируется аневризма ствола базилярной артерии.

Picture 1: Preoperative CT angiography (3D reconstruction). Basilar artery trunk aneurysm is visualized.

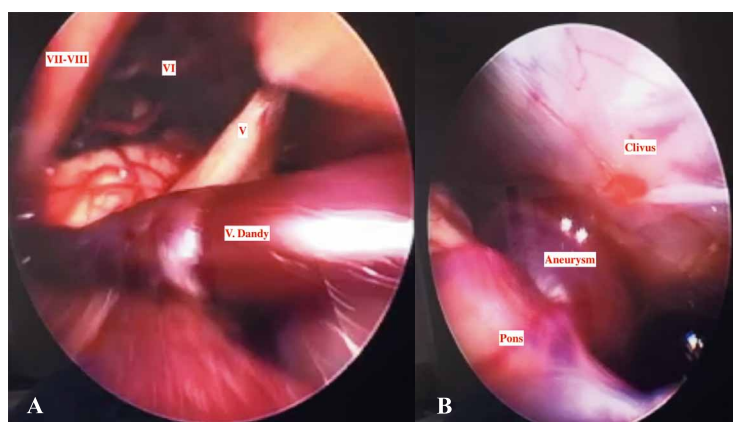


Рисунок 2. А — интраоперационное фото, VI — отводящий нерв, VII–VIII — лицевой и преддверно-улитковый нервы, V. Dandy — верхняя каменистая вена.

В — интраоперационное фото, Pons — варолиев мост, Aneurysm — аневризма ствола базилярной артерии, Clivus — скат.

Picture 2: A — intraoperative picture. VI — abducens nerve, VII–VIII facial and vestibulocochlear nerves, V. Dandy — superior petrosal vein.

B — intraoperative picture. Pons — pons Varolii, Aneurysm — basilar trunk artery aneurysm, Clivus — Blumenbach clivus.

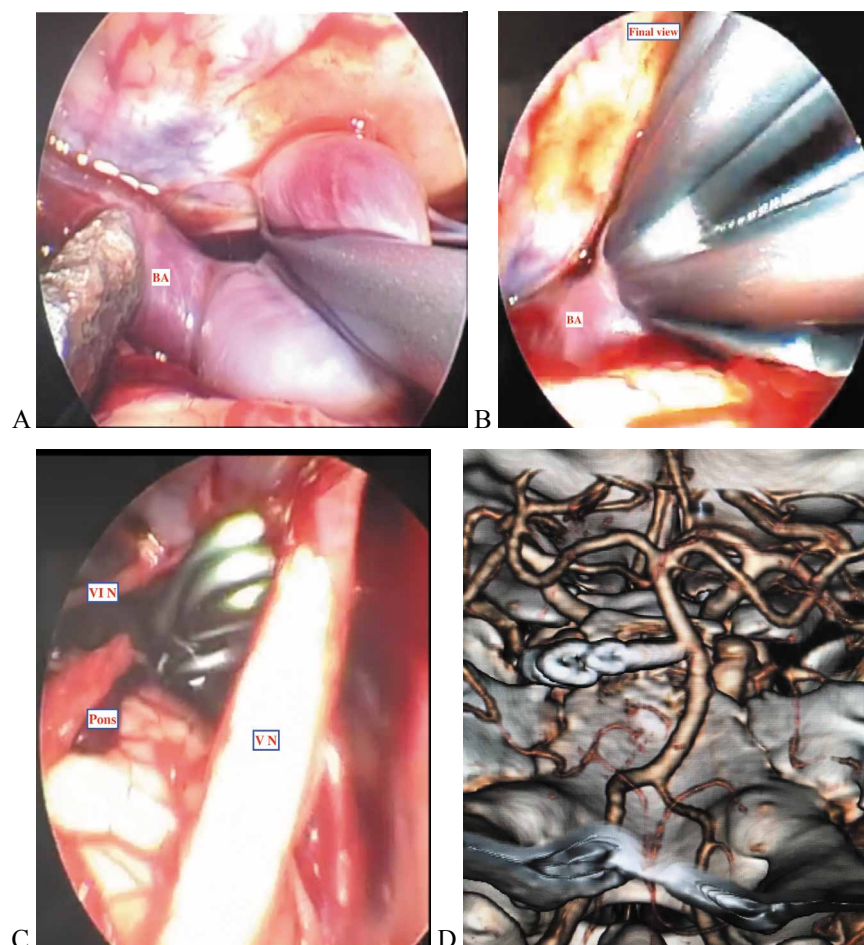


Рисунок 3. А — установка пилотной клипсы на шейку аневризмы, ВА — базиллярная артерия. В — наложение финальной клипсы, аневризма выключена из кровотока, ВА — базиллярная артерия. С — положение клипс относительно структур задней черепной ямки, V N — тройничный нерв, VI N — отводящий нерв, Pons — варолиев мост. D — послеоперационная КТ-ангиография (3D-реконструкция), аневризма выключена из кровотока.

Picture 3. A — pilot clipping, BA — basilar artery. B — final clipping, the aneurysm successfully clipped, BA — basilar artery.

C — the position of the clips relative to the structures of the posterior cranial fossa, V N — trigeminal nerve, VI N — abducens nerve, Pons — pons Varolii. D — postoperative CT-angiography (3D-reconstruction).

Осуществлена диссекция верхней каменистой вены. После выделения шейки аневризмы с применением эндоскопической ассистенции выполнено параллельное клипирование с использованием трёх клипс (Рисунок 3)

Рана была послойно ушита. Выполнена первичная краниопластика дефекта черепа титановой пластиной. При контрольной КТ-ангиографии, аневризма полностью выключена из кровотока. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии без неврологического дефицита на 6-е сутки после операции.

Обсуждение. Первое микрохирургическое клипирование аневризмы базиллярной артерии (АБА) было выполнено Н. Olivecrona в 1954 г. [12]. В 1960-х годах Drake опубликовал ряд исследований и внёс большой вклад в развитие микрохирургии аневризм вертебробазиллярного бассейна, определив факторы неблагоприятных исходов, что в дальнейшем помогло снизить послеоперационную летальность и инвалидизацию [13, 14].

В 1987 г. Sugita опубликовал результаты лечения аневризм ствола базиллярной артерии: 8 из 10 (80 %) аневризм были успешно клипированы, остальные 2 (20 %) окутаны хирургической марлей ввиду фузиформного строения. Послеоперационная летальность составила 30 %: 1 пациент умер на 8-е сутки в результате инфекционных осложнений, 2 пациента с фузиформными аневризмами скончались в результате геморрагических осложнений в послеоперационном периоде [15].

В 1994 г. Mizoi и соавт. опубликовали результаты комбинированного лечения аневризм ствола базиллярной артерии с применением микрохирургического клипирования в условиях временной баллон-окклюзии несущей артерии. В серии из 5 наблюдений диаметр аневризм варьировал от 4 до 30 мм, время баллон-окклюзии составило от 15 до 30 минут. В послеоперационном периоде у 40 % пациентов (n=2) отмечался транзиторный неврологический дефицит в виде дисфункции отводящего нерва и гемипареза, регрессировавший в течение нескольких месяцев [16].

В 1998 г. Takі и соавт. описали 3 случая комбинированного лечения крупных и гигантских аневризм ствола базилярной артерии, используя микрохирургическое клипирование, дополненное окклюдизирующими эндоваскулярными процедурами [17].

В том же году Terasaka и соавт. описана хирургическая техника при фузиформных АБА, включающая переднюю петрозэктомия, иссечение АБА, дополненное реваскуляризацией посредством наложения широкопросветного анастомоза между наружной сонной артерией и P2 сегментом задней мозговой артерии с использованием аутоотрансплантата лучевой артерии. [18].

Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали превосходные результаты эндоваскулярной эмболизации при разрыве аневризм по сравнению с клипированием, особенно в вертебробазилярном бассейне [19–21]. Внедрение результатов рандомизированных исследований в практику сосудистых нейрохирургов привело к более широкому использованию эндоваскулярных методов. В настоящее время большинство центров предпочитают эндоваскулярное лечение АБА. Однако ряд аневризм затруднительно лечить существующими интервенционными методами, например аневризмы с широкой шейкой или наличием перфорирующих сосудов, выходящих из купола [22, 23]. Таким образом, в лечении АБА достижение минимальной травматичности, свойственной эмболизации, и максимальной радикальности, характерной для клипирования, представляется весьма трудным.

Несмотря на технические сложности в микрохирургии АБА, эндоваскулярные вмешательства также имеют свой спектр осложнений. К наиболее распространенным причинам ухудшения исходов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде являются реканализация и последующий разрыв аневризмы, тромбоз потококклоняющего стента, миграции микроспиралей в просвет несущей артерии, тромбоз перфорантных артерий [7–10].

К наиболее серьезным недостаткам эндоваскулярной окклюзии относят реканализацию аневризмы. В мета-анализе безопасности и эффективности эмболизации неразрывавшихся аневризм Naggara и соавт. пришли к выводу, что рецидивы произошли у 24,4 % пациентов (с наблюдением 0,4–3,2 года) и что повторное лечение проводилось у 9,1 % пациентов [24]. Кроме того, было доказано, что рецидивы могут развиваться и через 10 лет после эмболизации. В мета-анализе Lecler и др. описывают рецидив аневризмы (3 класс по модифицированной шкале Raymond-Roy [25]) у 11,4 % пациентов (всего 2787 пациентов и 2902 аневризмы в 15 сериях случаев) [26]. Радикальность эмболизации по Raymond-Roy II при первоначальном лечении и размер аневризмы более 10 мм были факторами риска позднего рецидива в этом анализе. Кроме того, частота образования аневризмы *de novo* составила 4,1 %. Таким образом, для некоторых пациентов, перенесших эндоваскулярную эмболиза-

цию, может потребоваться долгосрочное наблюдение в течение 10 лет и более [27].

Важным соображением при выборе лечения неразрывавшихся АБА является оценка возможности радикального исключения аневризмы из кровотока. Было показано, что клипирование имеет большую радикальность с более низкой частотой реканализации и повторных операций в сравнении с эндоваскулярным лечением [19, 28–30]. Более ранние исследования, такие как CARAT, показывают, что нерадикальная окклюзия аневризмы является предиктором кровоизлияния после лечения [31]. Для частично эмболизированных неразрывавшихся аневризм частота кровоизлияния из пришеечной части намного ниже (< 1 %), но может быть высокой среди аневризм ВББ [32]. Мета-анализ, проведенный Darflinger и соавт. показал, что неполная окклюзия связана с более высокими показателями повторного лечения [33].

Несмотря на большое количество описанных хирургических доступов к аневризмам ствола базилярной артерии [1, 34–37], до настоящего времени выбор оптимального доступа в хирургии аневризм данной локализации остаётся дискуссионным. В данном клиническом случае нами выбрано клипирование через минимально инвазивный ретросигмовидный доступ с эндоскопической ассистенцией, что имеет эквивалентную безопасность и эффективность эндоваскулярному методу и поэтому является хорошей альтернативой.

В 1994 г. была опубликована первая оригинальная работа, посвященная эндоскопической ассистенции при церебральных аневризмах под авторством J. Fisher & H. Mustafa. В выборке из 24 пациентов преобладали аневризмы передней циркуляции, АБА составили 12,5 % (n=3). Послеоперационная летальность составила 4,17 % (n=1). У 1 больного с АБА имел место интраоперационный разрыв аневризмы с последующим развитием гемипареза вследствие ишемического повреждения [38].

В опубликованном в 1998 г. исследовании A. Perneczky и H. G. Boecher-Schwarz клипирование аневризм с использованием эндоскопической ассистенции было выполнено 66 пациентам, из которых у 7,6 % имелись гигантские аневризмы (n=5) и 40,9 % с аневризмами вертебробазилярного бассейна (n=27). Эндоскоп использовался только для проверки анатомических структур, окружающих аневризмы, в 24,2 % случаях (n=16). У 65,2 % больных (n=43) купол аневризмы также вскрывался под эндоскопическим контролем. Непосредственно клипирование выполнено исключительно под эндоскопическим контролем в 10,6 % случаев (n=7). Только один интраоперационный разрыв произошел во время выделения аневризмы бифуркации базилярной артерии. В послеоперационном периоде у 4,6 % пациентов (n=3) с аневризмами вертебробазилярной локализации отмечался преходящий неврологический дефицит. Стоит отметить, что аневризмы задней циркуляции были клипированы из супраорбитального, птерионально-

го, субтемпорального и трансвентрикулярного доступов. Данное исследование продемонстрировало улучшение визуализации самой аневризмы и окружающих анатомических структур при использовании эндоскопа, что способствует минимальной тракции невральных структур и приводит к снижению послеоперационной летальности [39].

В 2000 году Y. Kato и соавторы опубликовали результаты лечения 64 больных с аневризмами различной локализации, выключенных из кровотока с применением эндоскопической ассистенции. Аневризмы вертебробазилярного бассейна составили 12,5 % (n=8), из них в остром периоде кровоизлияния операция проводилась у 37,5 % (n=3) больных. В результате данной работы были сформулированы основные преимущества использования эндоскопической ассистенции у больных с церебральными аневризмами, к которым авторы отнесли возможность полного сохранения перфорирующих артерий и возможность выявления остаточной шейки и её устранение путем реклипирования [40].

С. Kalavakonda в 2002 г. описал серию из 55 пациентов с 79 аневризмами подвергшихся хирургическому вмешательству с применением эндоскопической ассистенции. У 95 % аневризм с помощью данной техники была достигнута оптимальная интраоперационная визуализация, подтверждающая их тотальное выключение из кровотока. У 33 % пациентов эндоскоп позволил рассмотреть анатомические особенности аневризм, обеспечив сохранение несущей артерии и её ветвей [41].

В 2013 г. R.J. Galzio и соавт. опубликовали исследование, включающее 173 пациента с 206 аневризмами различной локализации, оперированных с помощью микрохирургического клипирования с эндоскопической ассистенцией. АБА составили 6,31 % (n=13) и включали в себя следующие локализации: бифуркации, ствола, и вертебробазилярного перехода. В ходе исследования эндоскопическая ассистенция оказалась полезной при аневризмах верхних отделов базилярной артерии. Анатомические особенности этого отдела позволяют осуществить прямое клипирование, поскольку эти аневризмы располагаются в достаточно больших цистернах, что позволяет зафиксировать эндоскоп в операционном поле. Для аневризм средних отделов базилярной артерии это менее актуально, поскольку они находятся в очень ограниченных субарахноидальных пространствах, где эндоскоп не может быть введен и зафиксирован без риска повреждения нейроваскулярных структур [42].

Peris-Celda M. и соавт в 2014 г. сравнили особенности эндоскопической и микрохирургической анатомии аневризм при птериональном, переднем межполушарном, и субтемпоральном доступах. Авторами было доказано, что эндоскопическая ассистенция в хирургии АБА дополняет и улучшает визуализацию при птериональном доступе, а использование угловых эндоскопов позволяет осуществить

диссекцию до контралатерального тройничного нерва и обнажить ствол базилярной артерии ниже, чем при использовании только микрохирургической техники [43].

Таким образом, эндоскопическая ассистенция играет важную роль в микрохирургии аневризм вертебробазилярного бассейна, поскольку способствует улучшению интраоперационной визуализации в условиях небольшой и глубокой операционной раны, дает важную дополнительную информацию об анатомических особенностях нейроваскулярных структур, что становится актуальным при труднодоступных локализациях аневризмы. Кроме того, эндоскопическая ассистенция позволяет оценить правильность положения клипсы на шейке аневризмы и исключить попадание перфорирующих артерий между браншами клипсы [44, 45].

Заключение. Основными критериями выбора индивидуализированного доступа в хирургии церебральных аневризм является безопасность и эффективность. Данный клинический случай демонстрирует возможность успешного клипирования аневризмы ствола базилярной артерии, не прибегая к широкому доступу, но с оптимальной визуализацией шейки и купола как до, так и после клипирования, а также с минимальными рисками повреждений важных парастволовых анатомических образований, что в конечном итоге позволяет достичь благоприятного результата. Поэтому минимально инвазивные доступы в сочетании с эндоскопической ассистенцией могут быть альтернативой как традиционным доступам, так и эндоваскулярной эмболизации.

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

Джинджихадзе Реваз Семенович /
Dzhindzhikhadze Revaz Semenovich
ORCID: 0000-0003-3283-9524

Камбиев Ренат Леонидович / Kambiev Renat Leonidovich
ORCID: 0000-0003-3694-4698

Поляков Андрей Викторович / Polyakov Andrey Viktorovich
ORCID: 0000-0001-7413-1968

Страхов Григорий Юрьевич / Strakhov Grigoriy Yurievich
ORCID: 0000-0002-9083-9293

Зайцев Андрей Дмитриевич / Zaitsev Andrew Dmitrievich
ORCID: 0000-0002-0987-3436

Богданович Игорь Олегович / Bogdanovich Igor' Olegovich
ORCID: 0000-0003-1181-0036

Литература/References:

- Inoue Y, Mikami J, Omiya N, Okawara S. Subtemporal transpetrosal approach to ruptured midbasilar trunk aneurysm. *Skull Base Surg.* 1992;2(2):98–102. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1057118>
- Locksley HB. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section V part 1 Natural history of subarachnoid hemorrhage intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the Cooperative Study. *J Neurosurg.* 1966;25:219–239. <https://doi.org/10.3171/jns.1966.25.2.0219>
- Куканов К. К., Тастанбеков М. М., Олюшин В. Е., Пустовой С. В., Пряников М. В. Менингиомы большого затылочного отверстия: обзор литературы и случай из практики. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова.* 2015;7(1):62–72. [Kukanov KK, Tastanbekov MM, Olyushin VE, Pustovoi SV, Pryanikov MV. Meningiomas of the foramen magnum: a review of the literature and a case report. *Russian Journal of Neurosurgery.* 2015;7(1):62–72. (In Russ.).] EDN: AYGUHH
- Nakabayashi K, Negoro M, Itou Y, Ichihara K. Endovascular Approach vs Microsurgical Approach for Posterior Circulation Aneurysms. *Interv Neuroradiol.* 1997;3(suppl 2):171–6. <https://doi.org/10.1177/15910199970030S236>
- Крылов В. В., Дашьян В. Г., Винокуров А. Г. Микрохирургия аневризм сосудов головного мозга. М.: АБВ-пресс; 2022. [Krylov VV, Dashyan VG, Vinokurov AG. Microsurgery of cerebral aneurysms. Moscow: ABV-press, 2022. (In Russ.).] EDN: IVKOCL
- Lozier AP, Kim GH, Sciacca RR, Connolly ES Jr, Solomon RA. Microsurgical treatment of basilar apex aneurysms: perioperative and long-term clinical outcome. *Neurosurgery.* 2004;54(2):286–96; discussion 296–9. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000103222.13642.00>
- Qu S, Lv X, Wu Z. Clinical outcomes of basilar artery aneurysms. *Neuroradiol J.* 2009;22(2):228–38. <https://doi.org/10.1177/197140090902200215>
- Winkler EA, Lee A, Yue JK, Raygor KP, Rutledge WC, Rubio RR, Josephson SA, Berger MS, Raper DMS, Abla AA. Endovascular embolization versus surgical clipping in a single surgeon series of basilar artery aneurysms: a complementary approach in the endovascular era. *Acta neurochirurgica.* 2021;163:1527–1540. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04803-5>
- Fiorella D, Hsu D, Woo HH, Tarr RW, Nelson PK. Very late thrombosis of a pipeline embolization device construct: case report. *Neurosurgery.* 2010;67(suppl 3): 313–4; discussion 314. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000383875.08681.23>
- van Rooij WJ, Sluzewski M. Perforator infarction after placement of a pipeline flow-diverting stent for an unruptured A1 aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(4):43–4. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2034>
- Kato Y, Sano H, Behari S, Kumar S, Nagahisa S, Iwata S, Kanno T. Surgical clipping of basilar aneurysms: relationship between the different approaches and the surgical corridors. *Minim Invasive Neurosurg.* 2002;45(3):142–5. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34351>
- Spetzler RF, Kalani Y, Nakaji P. *Neurovascular Surgery.* 2nd ed. Thieme Medical Publishers; 2015. <https://doi.org/10.1055/b-0035-122313>
- Drake CG. Bleeding aneurysms of the basilar artery. Direct surgical management in four cases. *J Neurosurg* 1961;18:230–238. <https://doi.org/10.3171/jns.1961.18.2.0230>
- Drake CG. The surgical treatment of aneurysms of the basilar artery. *J Neurosurg* 1968;29:436–446. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.29.4.0436>
- Sugita K, Kobayashi S, Takemae T, Tada T, Tanaka Y. Aneurysms of the basilar artery trunk. *J Neurosurg.* 1987;66(4):500–5. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.4.0500>
- Mizoi K, Yoshimoto T, Takahashi A, Ogawa A. Direct clipping of basilar trunk aneurysms using temporary balloon occlusion. *J Neurosurg.* 1994;80(2):230–6. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.2.0230>
- Taki W, Nakahara I, Sakai N, Irie K, Murao K, Ohkata N, Tanaka M, Kikuchi H. Large and giant middle to lower basilar trunk aneurysms treated by surgical and interventional neuroradiological methods. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998;38(12):826–34; discussion 834–5. <https://doi.org/10.2176/nmc.38.826>
- Terasaka S, Itamoto K, Houkin K. Basilar trunk aneurysm surgically treated with anterior petrosectomy and external carotid artery-to-posterior cerebral artery bypass: technical note. *Neurosurgery.* 2002;51(4):1083–7; discussion 1087–8. <https://doi.org/10.1097/0006123-200210000-00044>
- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366(9488):809–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
- Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg.* 2013;119(1):146–57. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS.12683>
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362(9378):103–10. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13860-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13860-3)
- Sanai N, Tarapore P, Lee AC, Lawton MT. The current role of microsurgery for posterior circulation aneurysms: a selective approach in the endovascular era. *Neurosurgery.* 2008;62(6):1236–49; discussion 1249–53. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000333295.59738.de>
- Sekhar LN, Tariq F, Morton RP, Ghodke B, Hallam DK, Barber J, Kim LJ. Basilar tip aneurysms: a microsurgical and endovascular contemporary series of 100 patients. *Neurosurgery.* 2013;72(2):284–98; discussion 298–9. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182797952>
- Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular Treatment of Intracranial Unruptured Aneurysms: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature on Safety and Efficacy. *Radiology.* 2010;256:887–97. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091982>

25. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-Term Angiographic Recurrences After Selective Endovascular Treatment of Aneurysms With Detachable Coils. *Stroke*. 2003;34:1398–403. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9>
26. Lecler A, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Shareef FA, Trystram D, Godon-Hardy S, Hassen WB, Meder JF, Oppenheim C, Naggara ON. Intracranial Aneurysms: Recurrences More than 10 Years after Endovascular Treatment-A Prospective Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Radiology* 2015;277:173–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142496>
27. Soize S, Gawlitza M, Raoult H, Pierot L. Imaging Follow-Up of Intracranial Aneurysms Treated by Endovascular Means: Why, When, and How? *Stroke*. 2016;47(5):1407–12. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011414>
28. Lanzino G, Murad MH, d'Urso PI, Rabinstein AA. Coil embolization versus clipping for ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis of prospective controlled published studies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(9):1764–8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3515>
29. Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, Shi X, Tang Y, Peng Y. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(1):29–37. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663559>
30. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Nakaji P, Karis JP, Wallace RC. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2019;132(3):771–776. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS181846>
31. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR. CARAT Investigators. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. 2008;39(1):120–5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.495747>
32. Munich SA, Cress MC, Rangel-Castilla L, Sonig A, Ogilvy CS, Lanzino G, Petr O, Mocco J, Morone PJ, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI. Neck Remnants and the Risk of Aneurysm Rupture After Endovascular Treatment With Coiling or Stent-Assisted Coiling: Much Ado About Nothing? *Neurosurgery*. 2019;84(2):421–427. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy056>
33. Darflinger R, Thompson LA, Zhang Z, Chao K. Recurrence, retreatment, and rebleed rates of coiled aneurysms with respect to the Raymond-Roy scale: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(5):507–11. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011668>
34. Giannotta SL, Maceri DR. Retrolabyrinthine transsagittal approach to basilar trunk and vertebrobasilar artery junction aneurysms. Technical note. *J Neurosurg*. 1988;69(3):461–6. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.3.0461>
35. Kawase T, Toya S, Shiobara R, Mine T. Transpetrosal approach for aneurysms of the lower basilar artery. *J Neurosurg*. 1985;63(6):857–61. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.63.6.0857>
36. Motoyama Y, Ohnishi H, Koshimae N, Kanemoto Y, Kim YJ, Yamada T, Kobitsu K. Direct clipping of a large basilar trunk aneurysm via the posterior petrosal (extended retrolabyrinthine presigmoid) approach — case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000;40(12):632–6. <https://doi.org/10.2176/nmc.40.632>
37. Seifert V. Direct surgery of basilar trunk and vertebrobasilar junction aneurysms via the combined transpetrosal approach. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998;38(suppl):86–92. https://doi.org/10.2176/nmc.38.suppl_86
38. Fischer J, Mustafa H. Endoscopic-guided clipping of cerebral aneurysms. *Br J Neurosurg*. 1994;8(5):559–65. <https://doi.org/10.3109/02688699409002948>
39. Perneczky A, Boecher-Schwarz HG. Endoscope-assisted microsurgery for cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998;38(suppl):33–4. https://doi.org/10.2176/nmc.38.suppl_33
40. Kato Y, Sano H, Nagahisa S, Iwata S, Yoshida K, Yamamoto K, Kanno T. Endoscope-assisted microsurgery for cerebral aneurysms. *Minim Invasive Neurosurg*. 2000;43(2):91–7. <https://doi.org/10.1055/s-2000-12260>
41. Kalavakonda C, Sekhar LN, Ramachandran P, Hechl P. Endoscope-assisted microsurgery for intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2002;51(5):1119–26; discussion 1126–7. <https://doi.org/10.1097/00006123-200211000-00004>
42. Galzio RJ, Di Cola F, Raysi Dehcordi S, Ricci A, De Paulis D. Endoscope-assisted microneurosurgery for intracranial aneurysms. *Front Neurol*. 2013;4:201. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00201>
43. Peris-Celda M, Da Roz L, Monroy-Sosa A, Morishita T, Rhoton AL Jr. Surgical anatomy of endoscope-assisted approaches to common aneurysm sites. *Neurosurgery*. 2014;10(suppl1):121–44; discussion 144. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000205>
44. Джинджихадзе Р.С., Древал О.Н., Лазарев В.А., Камбиев Р.Л., Ббогданович И.О. Трансциллиарный миниорбитозигоматический keyhole доступ к аневризмам верхних отделов основной артерии. Клинический пример и обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017; 9(1):69–74. [Dzhindhikhadze RS, Dreval ON, Lazarev VA, Kambiev RL, Bogdanovich IO. Transciliary mini-orbitozygomatic keyhole approach to the upper basilar artery aneurysm. Clinical case and review of the literature. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2017; 9(1):69–74. (In Russ.).] EDN: LGIPTF
45. Джинджихадзе Р.С., Древал О.Н., Лазарев В.А., Поляков А.В., Камбиев Р.Л., Давудов А.М. Эндоскопическая ассистенция при keyhole-доступах в хирургии церебральных аневризм. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2018;82(4):38–44. [Dzhindhikhadze RS, Dreval ON, Lazarev VA, Poliakov AV, Kambiev RL, Davudov AM. Endoscope-assisted keyhole approach in cerebral aneurysm surgery. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2018;82(4):38–44. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/neiro201882438>



МЕНИНГИОМА ОСНОВАНИЯ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ И СИРИНГОМИЕЛИЕЙ: ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ (описание клинического случая)

В. В. Карнаухов^{1,2}, Д. Н. Окишев¹, Р. А. Султанов¹, М. В. Галкин¹, К. В. Шевченко¹,
А. А. Кочетова², В. К. Пошатаев¹, С. В. Танышин¹, В. Н. Шиманский¹

¹ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России,
4-ая Тверская-Ямская ул., 16, Москва, 125047

² ФГАУ «ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России,
Островитянова ул., 1, Москва, 117997.

РЕЗЮМЕ. В статье описан случай лечения пациентки с гигантской менингиомой ската. Учитывая наличие гидроцефалии, проявляющейся триадой Хакима-Адамаса, а также радикальную неоперабельность опухоли, пациентке была проведена ликворшунтирующая операция. В процессе дальнейшего наблюдения за пациенткой диагностирована медленная прогрессия опухоли, а также формирование сирингомиелии шейного отдела спинного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Менингиомы основания черепа, опухоли основания черепа, менингиомы ската, менингиомы задней черепной ямки, паллиативные операции, вентрикулоатриальное шунтирование, гидроцефалия.

Для цитирования: В. В. Карнаухов, Д. Н. Окишев, Р. А. Султанов, М. В. Галкин, К. В. Шевченко, А. А. Кочетова, В. К. Пошатаев, С. В. Танышин, В. Н. Шиманский. Менингиома основания задней черепной ямки, ассоциированная с гидроцефалией и сирингомиелией: выбор тактики лечения. (Описание клинического случая). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):152–157. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_152

POSTERIOR FOSSA MENINGIOMA ASSOCIATED WITH HYDROCEPHALUS AND SYRINGOMYELIA: A CHOICE OF TREATMENT TACTICS.

V. V. Karnaukhov^{1,2}, M. V. Galkin¹, R. A. Sultanov¹, D. N. Okishev¹, K. V. Schevchenko¹, A. A. Kochetova²,
V. K. Poshataev¹, S. V. Tanyashin¹, V. N. Shimanskiy¹

¹Burdenko Neurosurgical Center, 4th Tverskaya-Yamskaya street, 16, 125047.

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University),
Ostrovityanova street, Moscow, 1, 117997.

ABSTRACT. The article presents a case of giant clival meningioma treatment. Giving the presence of hydrocephalus, manifested by the Hakim-Adams triad and inoperable size of the tumor, the patient underwent VPS implantation. Follow-up has shown slow progression of the tumor and syringomyelia formation.

KEYWORDS. Skull base meningiomas, skull base tumor, clival meningiomas, posterior fossa meningiomas, palliative surgery, ventriculoatrial shunting, hydrocephalus.

For citation: V. V. Karnaukhov, M. V. Galkin, R. A. Sultanov, D. N. Okishev, K. V. Schevchenko, A. A. Kochetova, V. K. Poshataev, S. V. Tanyashin, V. N. Shimanskiy. Posterior fossa meningioma associated with hydrocephalus and syringomyelia: a choice of treatment tactics. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):152–157. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_152

Введение. Основным современным подходом к лечению больших и гигантских менингиом основания черепа является радикальное их удаление с сохранением максимально возможного высокого уровня качества жизни пациента [1–5]. При невозможности радикального и безопасного их удаления показано проведение лучевого лечения, применение паллиативных хирургических вмешательств [6]. Одним из наиболее частых состояний, требующих хирургической коррекции, является гидроцефалия [7, 8]. В некоторых случаях у пациентов с менингио-

мами задней черепной ямки диагностируется сирингомиелия [9–12].

Материалы и методы. Описан случай лечения пациентки с гигантской распространенной менингиомой основания черепа, ассоциированной с гидроцефалией и в последующем возникшей сирингомиелией шейного отдела спинного мозга.

Пациентка Р., 68 лет, впервые обратилась в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России 16.04.2018 с жалобами на головокружение, шаткость походки, нарушение памяти,

недержание мочи. При проведении МРТ головного мозга была диагностирована распространенная менингиома основания черепа, больше справа, распространяющаяся в область правого внутреннего слухового прохода, а также на скат до уровня С-1 позвонка (рис. 1, а, б).

Опухоль вовлекала в свою строму основную, правую верхнюю мозжечковую, обе вертебральные и передние нижние мозжечковые артерии (рис. 2 а, б). Также визуализировалась гидроцефалия с перитуморальным отеком и ретроцеребеллярная арахноидальная киста (рис. 1, а, б, в).

Учитывая тяжелое состояние пациентки (Индекс Карновского 50 баллов), распространенность

опухоли, вовлечение в ее строму магистральных кровеносных сосудов, было принято воздержаться от хирургического удаления опухоли. Принимая во внимание превалирующие в клинической симптоматике элементы триады Хакима-Адамса, пациентке была выполнена ликворошунтирующая операция. Согласно анамнестическим данным, пациентка в 2014 году была оперирована по поводу гангренного аппендицита, во избежание дисфункции шунтирующей системы из-за возможного спаечного процесса в брюшной полости, 23.04.2018 выполнено вентрикулоатриальное шунтирование справа (шунтирующая система среднего давления, рис. 3, а, в).

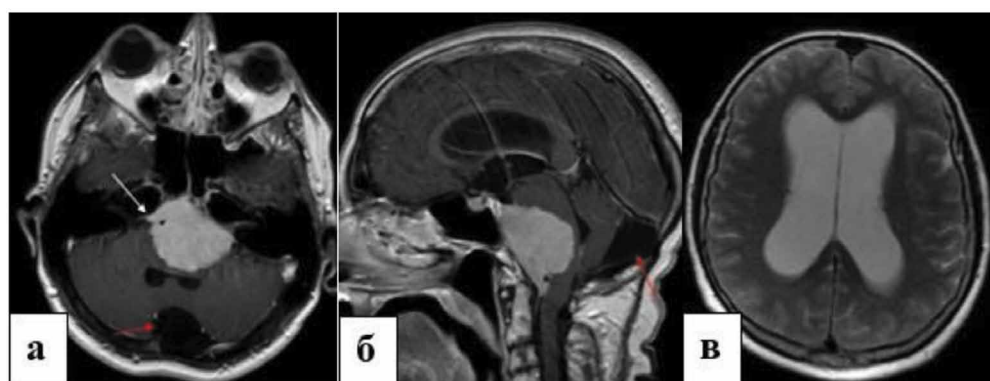


Рисунок 1. МРТ пациентки Р. Определяется гигантская менингиома основания задней черепной ямки, больше справа, распространяющаяся на скат, в правый внутренний слуховой проход (указано стрелкой, рис. 1, а). Опухоль распространяется в спинномозговой канал до уровня С-1 позвонка (рис. 1, б). Визуализируется ретроцеребеллярная арахноидальная киста (указана красной стрелкой, рис. 1, а, б). Отмечается гидроцефалия с признаками петивентрикулярного отека при МРТ в режиме Т-2 (рис. 1, в).

Figure 1. Contrast-enhanced MRI. Giant meningioma of the base of the posterior cranial fossa is determined, extending to the clivus, into the internal acoustic canal (arrow, Fig. 1, a). The tumor spreads into the spinal canal to the level of the C-1 vertebra (Fig. 1, b). A retrocerebellar arachnoid cyst is visualized (red arrow, Fig. 1, a, b). Hydrocephalus with signs of petiventricular edema is also noted in T2 (Fig. 1, c).

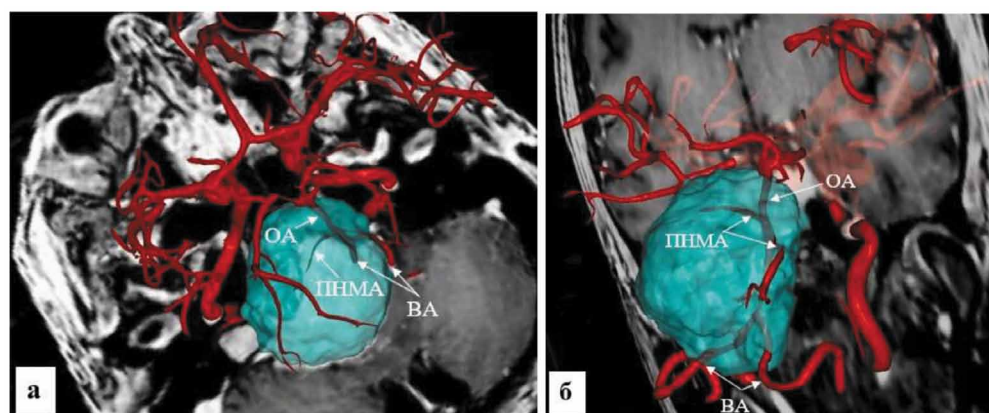


Рисунок 2. 3-D реконструкция нейроваскулярных соотношений на аксиальном и фронтальных срезах МРТ при помощи программного обеспечения ИНОБИТЕК DICOM-просмотрщик, профессиональная редакция 2.1.0.23119 (ООО Инобитек, Россия). Основная артерия (ОА), обе передние нижние мозжечковые артерии (ПНМА) и обе вертебральные артерии (ВА) вовлечены в строму опухоли.

Figure 2. A 3-D reconstruction of neurovascular ratios on axial and frontal sections of MRI using INOBITEK DICOM viewer software, professional edition 2.1.0.23119 (Inobitek LLC, Russia). The basilar artery (BA), both anterior inferior cerebellar arteries (AICA) and both vertebral arteries (VA) are involved in the stroma of the tumor.

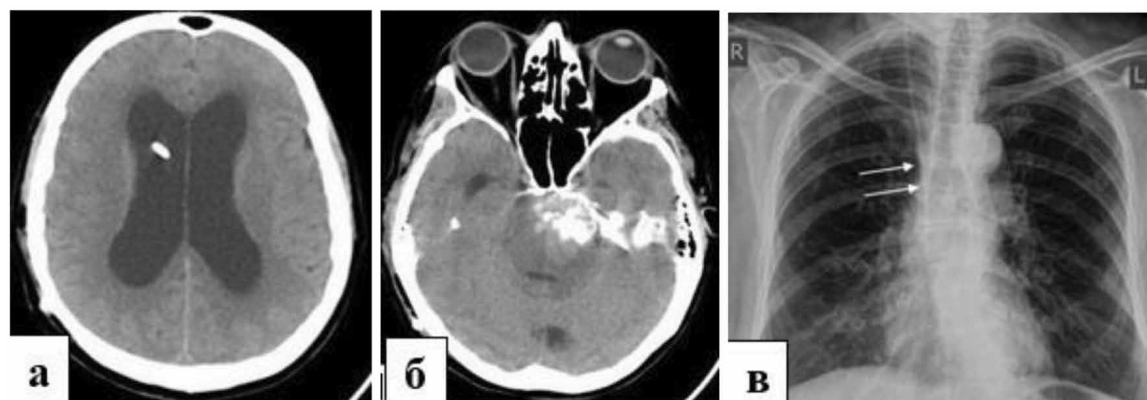


Рисунок 3. Контрольная компьютерная томография и рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Р. после вентрикулоатриостомии. Визуализируется вентрикулярный катетер шунтирующей системы в переднем роге правого бокового желудочка (рис. 3, а), петрификаты в строме опухоли (рис. 3, б). При рентгенографии органов грудной клетки визуализируется тень дистального катетера в проекции правого предсердия (указана стрелкой, рис. 3, в).

Figure 3. Postoperative brain CT and X-ray of the chest. The ventricular catheter of the shunting system is visualized in the anterior horn of the right lateral ventricle (Fig. 3, a), calcifications in the tumor (Fig. 3, b). During chest X-ray, the shadow of the distal catheter is visualized in the projection of the right atrium (indicated by the arrow, Fig. 3, c).

В послеоперационном периоде отмечался регресс триады Хакима-Адамса. Учитывая удовлетворительное состояние пациентки, распространенность опухоли и включение в нее магистральных кровеносных сосудов, а также доброкачественный характер опухоли, было принято решение о выборе наблюдательной тактики.

Через 2 месяца состояние пациентки оставалось стабильным, индекс Карновского составлял 70 баллов. При контрольном осмотре в неврологическом статусе обращала на себя внимание мягкая мозжечковая и стволовая симптоматика. При МРТ головного мозга, проведенном через 2 месяца и 1 год после операции, явных признаков прогрессии опухоли не наблюдалось, отмечалось уменьшение размеров желудочковой системы и незначительное расширение центрального канала спинного мозга на шейном уровне (рис 4, б).

Далее пациентка в течение 26 месяцев не выполняла контрольные МРТ и не являлась в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России из-за пандемии COVID-19. Состояние все это время оставалось стабильным. При МРТ головного мозга от 2021 года отмечается формирование сирингомиелической кисты шейного отдела спинного мозга на уровне С-1 – С2 позвонков (рис 4, б). Учитывая отсутствие прогрессии неврологической симптоматики, размеры опухоли и ее радикальную неоперабельность опухоли, было принято решение о проведении дальнейшего наблюдения.

В 2022 году, в связи с появлением жалоб на расфокусировку зрения, нечеткость изображения, пациентка выполнила МРТ головного мозга и явилась на очную консультацию.

При осмотре нейроофтальмолога от 3.11.2022 определяется мягкая стволовая симптоматика в виде спонтанного нистагма, а также снижение зрительных функций левого глаза вследствие катаракты. Пациентке была рекомендована консультация офтальмохирурга для решения вопроса об экстракции катаракты.

При сравнении МРТ головного мозга от 2018 и 2022 годов отмечается незначительное увеличение опухоли, увеличение компрессии 4 желудочка (рис. 4, а). При сравнении снимков определяется увеличение сирингомиелической кисты на уровне С-1 – С-2 позвонков (рис. 4, б).

Принимая во внимание отрицательную динамику в виде увеличения размеров опухоли, формирования сирингомиелической кисты, ситуацию обсудили совместно с радиотерапевтами. Заключение: пациентке может быть предложено лучевое лечение в режиме гипофракционирования. Учитывая выраженный масс-эффект, компрессию нейроваскулярных структур на уровне краниовертебрального перехода, а также риск возникновения лучевых реакций, первым этапом пациентке рекомендовано проведение паллиативного хирургического вмешательства — декомпрессии краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки при помощи аутоимпланта.

Пациентке была предложена выбранная тактика лечения, разъяснены возможные осложнения. В связи с наличием минимальной неврологической симптоматики, пациентка приняла решение воздержаться от хирургического вмешательства с последующим лучевым лечением. Было рекомендовано проведение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием через 6 месяцев, или раньше — при ухудшении состояния.

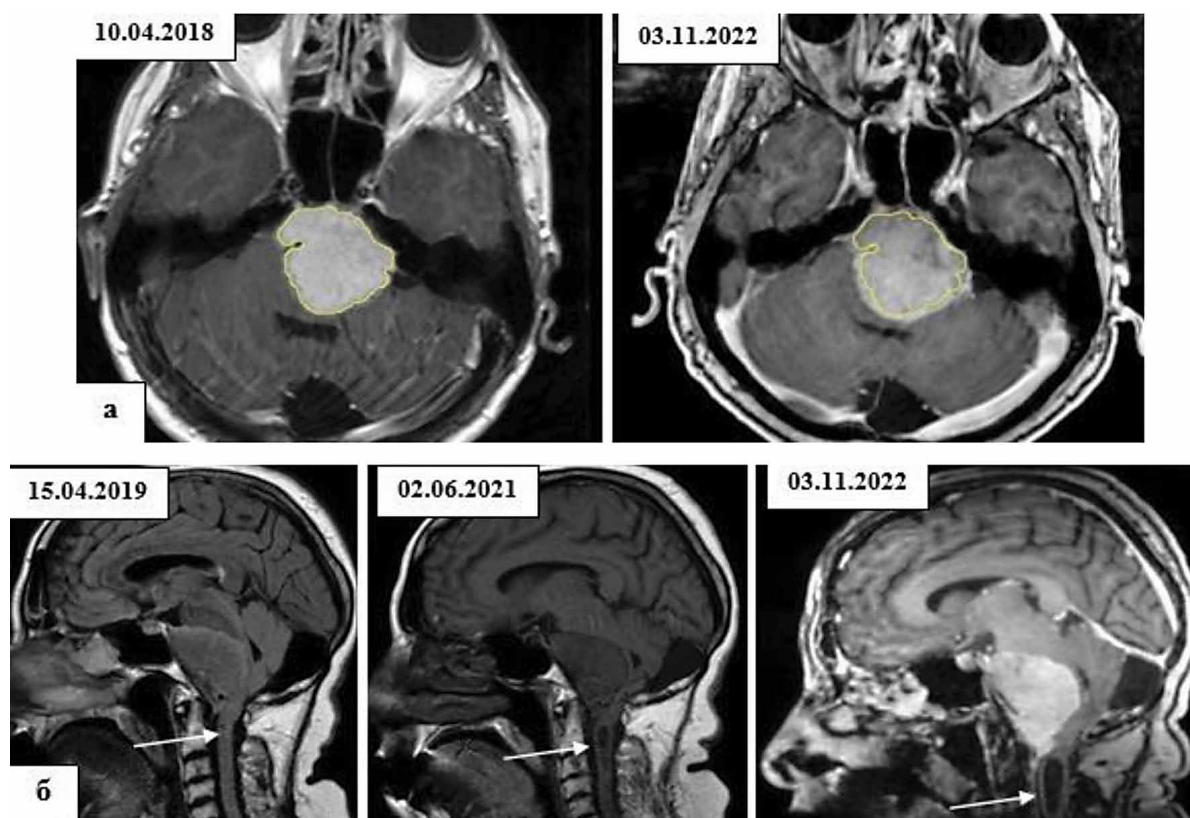


Рисунок 4. Сравнение размеров опухоли при помощи программы системы iPlan RT Image 4.1.2 производства компании Brainlab (Мюнхен, Германия). Контуры опухоли в 2018 году обведены желтым цветом. При сравнении МРТ от 2018 и 2022 года определяется отчетливая прогрессия опухоли за период наблюдения 55 месяцев (рис. 4, а). Динамика развития сирингомиелической кисты в послеоперационном периоде (указана стрелками, рис. 4, б).

Figure 4. Comparison of tumor sizes using the iPlan RT Image 4.1.2 System (Brainlab — Munich, Germany). The contours of the tumor in 2018 are outlined in yellow. MRI scans comparison shows clear progression of the tumor over a follow-up period of 55 months is determined (Fig.4, a). Syringomyelic cyst formation in the postoperative period is shown (arrows, Fig. 4, b).

Обсуждение. По данным мировой литературы, сирингомиелия, диагностируемая при объемных образованиях задней черепной ямки, встречается менее чем у 1 % пациентов [9–11, 13, 14]. Среди опухолей задней черепной ямки, ассоциированных с сирингомиелией, основную часть составляют менингиомы [9–11]. При этом, в большинстве случаев у таких пациентов наблюдается пролабирование миндалик мозжечка ниже линии Мак-Роя [9–11]. Основным видом лечения — хирургическое удаление опухоли, которое приводит к регрессу неврологической симптоматики, и к уменьшению объема, а в части случаев и полному регрессу сирингомиелической кисты [9–11, 13]. Патогенез образования сирингомиелии до конца не изучен, однако все авторы склоняется к теории, что сирингомиелия развивается в следствии нарушения ликвороциркуляции на уровне краниовертебрального перехода [9–14].

Сложность описываемого случая с одной стороны заключается в радикальной неоперабельности опухоли и высоком риске ее хирургического удаления, обусловленными локализацией опухоли, вовлечением в строу опухоли магистральных кровеносных сосудов, а также наличии большого петрификата в струк-

туре опухоли, что может свидетельствовать о ее плотности. Другой нюанс — умеренная неврологическая симптоматика после проведенной вентрикулоатриостомии и отсутствие симптомов, обусловленных сирингомиелией. Удаление опухоли с большой вероятностью привело бы к значительному снижению качества жизни пациентки. Однако, прогрессия опухоли и развитие сирингомиелической кисты с постепенным увеличением ее объема, явились показаниями к проведению дальнейшего лечения. Именно поэтому, пациентке было предложено комбинированное лечение: первым этапом — декомпрессия краниовертебрального перехода с пластикой твердой мозговой оболочки, направленная на уменьшение компрессии нейроваскулярных структур в области краниовертебрального перехода, восстановление ликвородинамики и минимизация рисков лучевого лечения. Вторым этапом, учитывая большой объем опухоли, радиологами планировалось проведение лучевого лечения в режиме классического фракционирования. Однако, учитывая сдержанное отношение пациентки к любому из видов хирургического вмешательства, а также мягкую симптоматику, было продолжено наблюдение.

Заключение. Лечение пациентов с распространенными, радикально не операбельными менингиомами задней черепной ямки является чрезвычайно сложной задачей. При выборе вида хирургического вмешательства, необходимо детально оценивать представленную у пациента неврологическую симптоматику и ту положительную динамику, которая ожидается после операции. Важными являются регулярные нейрорентгенологические обследования с внутривенным контрастированием (не реже 1 раза в год), при которых пристальное внимание необходимо уделять темпам прогрессии опухоли и ликвородинамическим нарушениям. При отсутствии прогрессии образования, гидроцефалии/сирингомиелии и умеренной неврологической симптоматике, возможен выбор наблюдательной тактики. При прогрессии опухоли и/или развитии нарушений ликвородинамики, целесообразно решение вопроса о проведении хирургического лечения, при необходимости в комплексе с лучевыми методами лечения для контроля опухолевого роста.

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Пациент подписал информированное согласие. **Compliance with patient rights and principles of bioethics:** The patient signed an informed consent.

ORCID авторов / ORCID of authors

Карнаухов Василий Витальевич/
Karnaukhov Vasilii Vitalievich
<https://orcid.org/0000-0002-2581-8648>

Окишев Дмитрий Николаевич/Okishev Dmitry Nikolayevich
<https://orcid.org/0000-0003-0815-5624>

Султанов Руслан Айратович/Sultanov Ruslan Airatovich
<https://orcid.org/0000-0003-1363-7564>

Галкин Михаил Викторович/Galkin Mikhail Victorovich
<https://orcid.org/0000-0002-1436-0010>

Шевченко Кирилл Викторович/Shevchenko Kirill Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0003-3732-6664>

Кочетова Анастасия Алексеевна/
Kochetova Anastasia Alekseevna
<https://orcid.org/0000-0002-1208-1480>

Пошатаев Владимир Кириллович/
Poshataev Vladimir Kirillovich
<https://orcid.org/0000-0002-3279-3733>

Таняшин Сергей Владимирович/
Tanyashin Sergey Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0001-8351-5074>

Шиманский Вадим Николаевич/
Shimanskiy Vadim Nikolayevich
<https://orcid.org/0000-0002-3816-847X>

Литература/References

- Goldbrunner R, Stavrinos P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, Preusser M, Minniti G, Lund-Johansen M, Lefranc F, Houdart E, Sallabanda K, Le Rhun E, Nieuwenhuizen D, Tabatabai G, Soffietti R, Weller M. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncology*. 2021;23(11):1821–1834. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab150>
- Giammattei L, di Russo P, Starnoni D, Passeri T, Bruneau M, Meling TR, Berhouma M, Cossu G, Cornelius JF, Paraskevopoulos D, Zazpe I, Jouanneau E, Cavallo LM, Benes V, Seifert V, Tatagiba M, Schroeder HWS, Goto T, Ohata K, Al-Mefty O, Fukushima T, Messerer M, Daniel RT, Froelich S. Petroclival meningiomas: update of current treatment and consensus by the EANS skull base section. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2021;163(6):1639–1663. doi: 10.1007/s00701-021-04798-z. Epub 2021 Mar 19.
- Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Олюшин В.Е., Пустовой С.В. Хирургическое лечение пациентов с менингиомами области большого затылочного отверстия: ближайшие и отдаленные результаты. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2017;9(1):36–42. eLIBRARY ID: 41260938 EDN: REBCQI [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Olyushin V. E., Pustovoy S. V. Surgical treatment of patients with meningiomas of the foramen magnum: immediate and long-term results. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2017;9(1):36–42. eLIBRARY ID: 41260938 EDN: REBCQI (In Russ.).]
- Куканов К. К., Тастанбеков М. М., Олюшин В. Е. Менингиомы большого затылочного отверстия: результаты хирургического и радиохирurgical лечения. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2016;8 (4):26–35 EDN LJHXLU. eLIBRARY ID: 41235564 [Kukanov KK, Tastanbekov MM, Olyushin VE Meningiomas of the foramen magnum: results of surgical and radiosurgical treatment. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2016;8 (4):26–35 EDN LJHXLU. eLIBRARY ID: 41235564 (In Russ.).]
- Кияшко С. С., Олюшин В. Е., Зрелов А. А., Куканов К. К., Скляр С. С., Маслова Л. Н., Иванова Н. Е. Статико-динамические нарушения у больных после микрохирургического удаления опухолей мосто-мозжечкового угла: отдаленные результаты. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(1):10–14. DOI <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17003> [Kiiashko S. S., Olushin V. E., Zrellov A. A., Kukanov K. K., Sklyar S. S., Maslova L. N., Ivanova N. E. Static-dynamic disorders in patients after microsurgical resection of the cerebellopontine angle tumors: long-term results. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(1):10–14. DOI — <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17003> (In Russ.).]
- Шиманский В. Н., Карнаухов В. В., Галкин М. В., Таняшин С. В., Голанов А. В., Пошатаев В. К., Шевченко К. В. Лечение петрокли- вальных менингиом: современное состояние проблемы. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2019;83(6):78–

89. Shimanski V N, Karnaukhov V V, Galkin M V, Taniashin S V, Golanov A V, Poshataev V K, Shevchenko K V. Treatment of petroclival meningiomas: current state of the problem. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*. 2019;83(6):78–89. <https://doi.org/10.17116/neiro20198306178> eLIBRARY ID: 42374299 EDN: GEMCQW
7. Bir SC, Sapkota S, Maiti TK, Konar S, Bollam P, Nanda A. Evaluation of Ventriculoperitoneal Shunt-Related Complications in Intracranial Meningioma with Hydrocephalus. *Journal Neurology Surgery*. 2017;78(1):30–36. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584309>
8. Kim J, Woo B, Ji S, Hwang K, Kim YH, Han JH, Kim CY. Communicating Hydrocephalus Following Treatment of Cerebellopontine Angle Tumors. *World Neurosurg*. 2022;165:505–511. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.06.088>
9. How Hong EA, Shalid A, Deepak S, Kounin G. Posterior Cranial Fossa Meningioma Causing Tonsillar Herniation and Giant Cervicothoracic Syringomyelia: Case Report and Review of Literature. *Asian Journal Neurosurgery*. 2022;17(3):515–520. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756634>
10. Fox B, Muzumdar D, DeMonte F. Resolution of tonsillar herniation and cervical syringomyelia following resection of a large petrous meningioma: case report and review of literature. *Skull Base*. 2005;15(1):89–97. <https://doi.org/10.1055/s-2005-868168>
11. Del Maestro M, De Paulis D, Ricci A, Di Cola F, Galzio R. Syringobulbia associated with posterior fossa meningioma: a review of the literature. *Childs Nervous System*. 2014;30(10):1749–52. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2457-9>
12. Levine DN. The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *Journal of the Neurological Science*. 2004;220(1–2):3–21. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.01.014>
13. Suyama K, Ujifuku K, Hirao T, Takahata H, Ito M, Yonekura M, Nagata I. Symptomatic syringomyelia associated with a dermoid tumor in the posterior fossa. *Neurologia medico-chirurgica*. 2009;49(9):434–437. <https://doi.org/10.2176/nmc.49.434>
14. Apok V, Constantini S, Roth J. Microsurgical fenestration of retrocerebellar cysts as a treatment for syringomyelia. *Childs Nervous System*. 2012;28(4):653–6. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1652-1>



РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНО ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ (обзор литературы)

Е. А. Садовничук, М. П. Топузова, В. А. Малько, О. А. Щербакова, Г. Н. Бисага

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия

РЕЗЮМЕ. Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС) и сопровождающееся процессами нейродегенерации. На сегодняшний день доказано, что ключевую роль в инвалидизации пациентов играют процессы нейродегенерации. Основными инструментами выявления нейродегенерации при РС в настоящее время рассматриваются магнитно-резонансная томография (МРТ), оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки, полимодальные вызванные потенциалы. В качестве маркеров нейродегенерации при РС в связи с МРТ изучаются гипоинтенсивные T1 очаги («черные дыры»), отложение металла в виде «железных ободков» (англ. iron rim lesion, IRI) вокруг хронических активных очагов, постепенный рост размеров очагов вне обострений заболевания, атрофия мозга с уменьшением его объема в целом и объемов отдельных структур, с увеличением размеров боковых желудочков и субарахноидальных пространств при МР-морфометрии, а также диффузные изменения внешне интактного белого и серого вещества мозга. В качестве новых дифференциально-диагностических признаков и патогенетических проявлений РС изучаются симптом центральной вены (CVS) и лептоменингеальное контрастное усиление. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет регистрировать активацию микроглии как основу возникающих зон нейродегенерации. Раннее выявление маркеров нейродегенерации дает возможность прогнозировать тяжесть течения РС, контролировать эффективность терапии, отслеживать переход ремиттирующей формы РС в прогрессирующую и своевременно осуществлять смену препаратов, изменяющих течение РС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейродегенерация, патогенез, маркеры, рассеянный склероз, железные ободки, черные дыры, T1 очаги, T1/T2-соотношение, оптическая когерентная томография, симптом центральной вены, лептоменингеальное контрастное усиление, вызванные потенциалы.

Для цитирования: Садовничук Е. А., Топузова М. П., Малько В. А., Щербакова О. А., Бисага Г. Н. Рассеянный склероз: механизмы нейродегенерации. Инструментально выявляемые маркеры нейродегенерации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):158–163. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_158

MULTIPLE SCLEROSIS: MECHANISMS OF NEURODEGENERATION. INSTRUMENTAL MARKERS OF NEURODEGENERATION (literature review)

E. A. Sadovnichuk, M. P. Topuzova, V. A. Malko, O. A. Shherbakova, G. N. Bisaga

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

SUMMARY. Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system associated with demyelination. It has been proven that neurodegeneration processes play a key role in the disability of patients. Instrumental possibilities for detecting neurodegeneration in MS include magnetic resonance imaging (MRI), optical coherence tomography of the retina and evoked potentials. The signs of neurodegeneration on MRI include the detection of hypointensive T1 and hyperintensive T2 lesions, T1/T2 ratio, the appearance of metal deposition as “iron rims” (IRI), an increase in the size of the lateral ventricles and a decrease in cerebral parenchyma with MR morphometry. The central vein symptom (CVS) and leptomeningeal contrast enhancement are studied as differential diagnostic signs. With positron emission tomography (PET) it is possible to identify foci of microglia activation as a future localization of neurodegeneration. Early detection of markers of neurodegeneration permits to predict the severity of the course of MS, monitor the effectiveness of treatments, the transition of the remitting form of MS to the progressive form and promptly change the MS modifying therapies.

KEYWORDS: neurodegeneration, pathogenesis, markers, multiple sclerosis, iron rims, black holes, T1/T2-weighted ratio, optical coherence tomography, central vein sign, leptomeningeal contrast enhancement, evoked potentials.

For citation: Sadovnichuk E. A., Topuzova M. P., Malko V. A., Shherbakova O. A., Bisaga G. N. Multiple sclerosis: mechanisms of neurodegeneration. Instrumental markers of neurodegeneration. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):158–163. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_158

Введение. Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС) и сопровождающееся процессами нейродегенерации. По данным исследования 2020 года численность людей с диагнозом РС составляла 2,8 млн человек [1]. В сравнении с 2013 годом количество заболевших увеличилось и продолжает иметь тенденцию к росту. Заболевание характеризуется вариабельными клинической картиной, течением и прогнозом, что в ряде случаев затрудняет постановку диагноза, а также контроль прогрессирования заболевания.

На сегодняшний день выделяют ряд факторов, предрасполагающих к развитию РС: наследственность, женский пол, дефицит витамина D, территория проживания, некоторые инфекционные агенты и др. [2].

Механизмы нейродегенерации при РС.

Ранее РС считался исключительно воспалительным заболеванием, но сейчас доказано, что ключевую роль в инвалидизации пациентов играют процессы нейродегенерации. Разные типы течения РС отличаются темпом (активностью) нейродегенеративных процессов. Относительно медленное прогрессирование и накопление неврологического дефицита более характерно для вторично-прогрессирующего РС, изначально несколько более ускоренное прогрессирование — для первично-прогрессирующего, и, наконец, наличие обострений без явного прогрессирования инвалидизации (исключая остаточный «ступенеобразный» дефект) или с минимальным, определяемым лишь специальными методами прогрессированием, типично для ремиттирующего РС [2]. Возможность определения маркеров нейродегенерации имеет большое значение в прогнозировании тяжести течения РС и развития инвалидизации.

При РС происходит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что обуславливает проникновение иммунных клеток в ЦНС. За этим вскоре следует острое воспаление с повреждением структур ЦНС. Существует гипотеза, что процессы нейродегенерации происходят с самого начала заболевания, но моментом прогрессирования, вероятно, становится тот этап, когда нервные волокна теряют способность к ремиелинизации [3]. При РС воспаление и нейродегенерация зависимы друг от друга [4]. Проникающие в ЦНС при обострении активированные Т и В лимфоциты способны при определенных условиях образовывать скопления — фолликулоподобные структуры. Последние рассматриваются как третичная лимфоидная ткань, которая способная к самоорганизации и продукции олигоклональных иммуноглобулинов и медиаторов воспаления, вероятно, играющих важную роль в хроническом воспалении и повреждении миелина и аксонов. В новых очагах, в большей степени на их периферии, может сохраняться способность к ремиелинизации.

Установлено, что в развитии инвалидизации при РС ведущую роль играют не процессы воспаления,

как считалось ранее, а процессы нейродегенерации [5]. Существует обоснованное предположение, что при РС первоначально под действием определенных гуморальных факторов возникают процессы нейродегенерации, а воспалительный ответ происходит вторично, а далее эти процессы протекают параллельно, усиливая друг друга [5]. Существенно роль в повреждении играет активированная микроглия, которая продуцирует активные формы кислорода и азота [3, 4, 6]. Показано, что оксидативный стресс вызывает повреждение митохондрий и клеток-предшественниц олигодендроцитов, участвующих в процессах ремиелинизации [4]. В процессах повреждения также участвуют ионы железа: при воспалении повышается синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли альфа), которые стимулируют синтез гепсидина — пептида, синтезируемого гепатоцитами и регулирующего метаболизм железа [4]. Это ведет к тому, что регуляция обмена железа нарушается и внутри клеток накапливаются токсические ионы железа, усиливается оксидативный стресс и повреждение нейронов [5]. Установлено, что нейродегенеративные процессы при РС затрагивают не только белое вещество, но и глубокие слои серого вещества [4, 5].

На сегодняшний день существует ряд маркеров, которые могут свидетельствовать о нейродегенерации и уже используются в практике, другие еще находятся на стадии изучения. В данной статье мы рассмотрим инструментальные возможности выявления нейродегенеративных изменений при РС.

Магнитно-резонансная томография.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) на сегодняшний день является одним из необходимых исследований для постановки диагноза РС. Помимо диагностики, ряд показателей МРТ также характеризует прогрессию заболевания. Известно, что процессы нейродегенерации сопровождаются увеличением количества гиперинтенсивных T2 и гипоинтенсивных T1 взвешенных очагов на МРТ, увеличением объема боковых желудочков, а также уменьшением количества серого и белого вещества [7, 8]. Согласно данным Джапаралиева Н. Т. и соавт., увеличение размеров боковых желудочков и уменьшение мозговой паренхимы и мозолистого тела, выявляемые при помощи МР-морфометрии, коррелируют с клиническим прогрессированием заболевания, оцененном по шкале EDSS [9].

T1 гипоинтенсивные очаги, выявляемые на МРТ у пациентов с РС в головном мозге, также называемые «черными дырами», отражают области, в которых происходит гибель аксонов. Количество таких очагов возрастает с течением заболевания и коррелирует с его прогрессией [10].

T2 гиперинтенсивные очаги наиболее характерны для воспалительного процесса, однако их количественный рост также сопровождает прогрессирование РС. Увеличение числа и размеров T2 очагов коррелирует с процессами атрофии в ЦНС [11].

В качестве перспективного маркера нейродегенерации изучается T1/T2 отношение. Согласно Boaventura M. и соавт. Снижение T1/T2 отношения коррелирует с инвалидизацией пациентов с РС [12]. Также известно, что снижение T1/T2 отношения выявляется на ранних стадиях РС и отражает повреждение коркового вещества [13]. Была выявлена связь T1/T2 отношения с клинической прогрессией по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) [14]. Однако маркер требует дальнейших исследований, не до конца выяснено влияние процессов воспаления и отложения железа на T1/T2 отношение [12].

Выявленный при помощи МРТ гипointенсивный сигнал, визуализирующий сосуд в очаге повреждения белого вещества, получил название *симптома центральной вены* (англ. central vein sign, CVS). Кровеносные сосуды характеризуются накоплением в них железа и дезоксигемоглобина, поэтому выявление CVS возможно в тех режимах МРТ, которые чувствительны к парамагнетикам — T2* и SWI [15]. Вокруг подобного сосуда располагается очаг воспаления и демиелинизации. CVS выявляется при любом типе течения РС и в значительной степени менее характерен для других заболеваний ЦНС, что делает его перспективным маркером для дифференциальной диагностики [15, 16, 17, 18]. Однако, не до конца исследованы связь с сопутствующими сосудистыми патологиями, причины неоднородного распределения сосудов в очагах повреждения, поэтому для использования CVS в диагностике необходимы дальнейшие исследования. Также недостатком применения CVS является трудность его выявления из-за небольших размеров, но в перспективе вероятно развитие автоматизированного обнаружения данного симптома [16].

В процессе развития РС в ЦНС формируются множественные очаговые скопления иммунных клеток, в большей степени В-лимфоцитов, т.н. третичные лимфоидные фолликулы. При проведении МРТ с контрастом эти фолликулы способны длительно (до нескольких лет) накапливать контрастное вещество, что проявляется усилением магнитно-резонансного сигнала в какой-либо области субарахноидального пространства — *лептоменингеальное контрастное усиление* [19]. Определение данного маркера возможно как при помощи высокопольных (7 Т) МРТ аппаратов, так как на аппаратах 3 Т, хотя и в меньшем проценте случаев (30 %), однако аппараты с силой поля 7 Т не разрешены в повседневной клинической практике и отсутствуют в большинстве лечебных учреждений [19]. Выделяют два типа лептоменингеального контрастного усиления: узловое, характеризующееся одиночными узелками усиления контраста, и диффузное, при котором контрастные участки распространены диффузно в субарахноидальном пространстве [20]. При РС, в особенности его прогрессирующих типах, нередко наблюдается диффузное распространение контрастного усиления. Узловое усиление может наблюдаться у больных на ранних стадиях РС, но иногда встречается

и у здоровых людей. Явление контрастного усиления наблюдается и при ряде других заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением мозговых оболочек. В частности, у пациентов с вирусом иммунодефицита человека может развиваться картина лептоменингеального контрастного усиления, аналогичная таковой у пациентов с РС [19]. Диффузное распространение контрастного усиления в субарахноидальном пространстве отражает повреждение гематоэнцефалического барьера [20]. На сегодняшний день остается под вопросом связь очагов контрастного усиления с демиелинизацией: в ряде исследований выявлено, что области, окружающие контрастные очаги лимфоидных фолликулов, подвержены процессам нейродегенерации, однако другие авторы не находят подобной закономерности [19]. Таким образом, лептоменингеальное контрастное усиление выступает как возможный метод инструментальной оценки нейродегенеративных процессов и требует дальнейшего изучения.

Кроме того, при помощи МРТ можно обнаружить так называемые *железные ободки* (англ. iron rim lesion, IRI), т.к. накопленное железо дает картину четкой границы. В процессе демиелинизации происходит высвобождение железа, которое захватывается макрофагами и микроглией на периферии пораженного очага [21]. Отложение железа играет роль в усилении процессов нейродегенерации. Около половины очагов хронического воспаления при РС окружено IRI [22]. Для таких очагов характерна потеря способности к ремиелинизации, что ведет к необратимому повреждению данных участков мозга. В сравнении с очагами без IRI миелиновые волокна в зонах с ободками повреждены в большей степени [22]. Появление большего количества IRI наблюдается при переходе РС в форму вторичного прогрессирования, что позволяет рассматривать IRI в качестве возможного маркера прогрессии РС [22]. По данным исследования Meaton I. и соавт. у пациентов в очагах с IRI также выявлялся CVS [21]. При этом CVS пока не считается полностью специфичным по отношению к РС, но в комбинации с IRI CVS может стать весьма надежным диагностическим критерием РС. Также, по данным исследования Dal-Bianco A. и соавт., наличие IRI сочетается с более высокими значениями легких цепей нейрофиламентов сыворотки и большей величиной боковых желудочков, что также указывает на то, что IRI может быть маркером нейродегенеративных процессов [22].

Оптическая когерентная томография сетчатки.

Нарушения зрительных функций является одним из ранних симптомов РС [23, 24]. Оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТ) определяет структурную целостность сетчатки и толщину ее отдельных клеточных слоев. Известно, что истончение сетчатки коррелирует с прогрессированием заболевания, что позволяет применять его для оценки процессов нейродегенерации [11]. Для этого используются

показатели толщины ганглиозных клеток и толщины нервных волокон сетчатки, которые значительно снижаются у пациентов с РС [23]. У ряда пациентов с РС уже на начальных этапах заболевания развивается клиническая картина неврита зрительного нерва, обуславливающая истончение сетчатки, однако даже в отсутствии неврита происходит повреждение зрительного аппарата, что выявляется при ОКТ и может быть обусловлено ретроградной нейродегенерацией при перенесенном субклиническом неврите зрительного нерва или же при первичном повреждении ганглиозных клеток в течение развития РС [23]. Степень истончения слоев сетчатки при ОКТ коррелирует с атрофией головного мозга на МРТ [25]. Также некоторые исследователи установили связь между показателями ОКТ и инвалидизацией по шкале EDSS [23]. Кроме того, была выявлена обратная корреляция между уровнями тяжелых и легких цепей нейрофиламентов и толщиной сетчатки по данным ОКТ [26]. Преимуществом ОКТ признаны неинвазивность, быстрота и легкость проведения.

Позитронно-эмиссионная томография.

Активация микроглии при РС сопровождается повреждением аксонов, что ведет к активному процессу нейродегенерации [4]. Раннее обнаружение повышения активности микроглии может стать способом контроля процессов нейродегенерации. Используя метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), можно избирательно выявлять участки активации микроглии после накопления в них специфичных трейсеров (радионуклидов). Активированная микроглия вырабатывает транслокаторный белок (англ. Translocator protein, TSPO), участвующий в процессах воспаления. Он экспрессируется в норме в небольших количествах, но при патологических процессах его экспрессия повышается. Радионуклиды, тропные к белку TSPO могут быть использованы при ПЭТ. Исследования показали, что очаги активации микроглии, выявленные при помощи ПЭТ, также выявлялись на T1 и T2 взвешенных изображениях МРТ [6, 27, 28]. Возможно, синтез новых радионуклидов к мишеням в будущем может стать высоко специфичным методом для выявления очагов воспаления и формирующейся нейродегенерации [29]. На сегодня ПЭТ имеет мало преимуществ перед МРТ, а также уступает МРТ в вопросе стоимости и доступности.

Вызванные потенциалы.

Методика вызванных потенциалов (ВП) используется для оценки функциональной целостности анализаторов и представляет собой регистрацию ответа головного мозга на внешние раздражители. По большинству параметров этот метод сегодня уступает МРТ, однако метод ВП показал свою значимость в наблюдении за прогрессированием поражения функций зрительного анализатора при РС. Зрительные ВП имеют прогностическую ценность уже на ранних этапах заболевания [8]. Повторные исследования зрительных ВП могут быть использованы для оценки нейродегенерации, так как они коррелируют с баллом по шкале

EDSS, что позволяет применять метод для определения прогрессии РС и инвалидизации [8, 11].

Обсуждение. Таким образом, из инструментально выявляемых маркеров, особую важность имеет МРТ. Этот метод обязателен как в процессе диагностики РС, так и во время оценки тяжести течения и прогнозирования. Сегодня уже применяется выявления очагов поражения на T1 и T2 взвешенных изображениях, а также МР-морфометрия. Исследуются и другие возможности МРТ диагностики: T1/T2 отношение, выявление CVS, IR1 и лептоменингеального контрастного усиления. Среди инструментальных методов оценки нейродегенерации при РС в последние годы активно используют ОКТ сетчатки. ВП, в целом, сохраняют свое значение, однако с появлением ОКТ и широким использованием МРТ, они в некоторой степени, отошли на второй план. В перспективе ожидается увеличение количества ПЭТ исследований с целью выявления на ранних этапах в мозге областей активации микроглии, ассоциированных с нейродегенерацией.

Выводы. Рассеянный склероз — заболевание, сопровождающееся не только демиелинизацией, но и нейродегенерацией, обуславливающей накопление неврологического дефицита и инвалидизацию пациентов. Выявление маркеров нейродегенерации дает возможность прогнозировать тяжесть течения РС, контролировать эффективность терапии, отслеживать переход ремиттирующей формы РС в прогрессирующую и своевременно осуществлять смену препаратов, изменяющих течение РС.

Уже сегодня ряд исследований рассматривает взаимосвязь различных маркеров нейродегенерации и увеличение их специфичности при совместном применении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов. Работа авторов поддержана грантом Российского научного фонда № 23-25-00419. **Conflict of interest.** This work was supported by the Russian Science Foundation under grant no 23-25-00419.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00419/This work was supported by the Russian Science Foundation under grant no 23-25-00419.

ORCID авторов/ ORCID of authors:

Садовничук Екатерина Александровна/
Sadovnichuk Ekaterina,
<https://orcid.org/0009-0007-6275-2725>

Тонусова Мария Петровна/Tonuzova Mariya Petrovna,
<https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Малько Валерия Алексеевна/Malko Valeriya Alekseevna,
<https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Бусага Геннадий Николаевич/Gennady N. Bisaga,
<https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Щербак Олесь Александровна/
Shcherbakova Olesya Aleksandrovna,
<https://orcid.org/0000-0003-0579-827X>

Литература/References:

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816–1821. doi:10.1177/1352458520970841.
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27–40. doi:10.1111/ene.13819.
- Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017;140(3):527–546. doi: 10.1093/brain/aww258.
- Елисеева Д.Д., Захарова М.Н. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(72):513. [Eliseeva DD, Zakharova MN. Mechanisms of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2022;122(72):513. (In Russ.).] doi:10.17116/jnevro20221220725. EDN: IEDSCQ.
- Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicine*. 2019;7(1):14. Published 2019 Feb 20. doi: 10.3390/biomedicine7010014.
- Guerrero BL, Sciotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe?. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:374. Published 2020 Mar 20. doi: 10.3389/fimmu.2020.00374.
- Кобысь Т.О., Мяловицкая Е.А. Клинические и магнитно-резонансно-томографические проявления активности демиелинизирующего процесса у больных рассеянным склерозом. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2013; 3(19):23–34. [Kobys TO, Myalovitskaya EA. Clinical and magnetic resonance tomographic signs of the activity of demyelinating process in patients with multiple sclerosis. *Nevrologija i nejrohirurgija. Vostochnaja Evropa*. 2013; 3(19):23–34. (In Russ.).] EDN: RCHGYX.
- Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Повереннова И.Е., Баранова О.М. Предикторы активности и прогрессии рассеянного склероза (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17(1):108–113. [Zakharov AV, Khivintseva EV, Poverennova IE, Baranova OM. Predictors of activity and progression of multiple sclerosis (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2021;17(1):108–113. (In Russ.).] EDN: GDMYCS.
- Джапаралиева Н.Т., Алтымышева Н.А., Диканбаева К.Э., Таиров Б.М. МРТ-морфометрические показатели атрофии головного мозга при рассеянном склерозе. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2021. 3:16–24. [Dzhaparaliev NT, Altymysheva NA, Dikanbaeva KE, Tairov BM. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *Zdravooohranenie Kyrgyzstana*. 2021;3:16–24. (In Russ.).] doi: 10.51350/zdravkg202193216. EDN: ONXVSW.
- Брюхов В.В., Кротенкова И.А., Морозова С.Н., Кротенкова М.В. Современный взгляд на МРТ-диагностику рассеянного склероза: обновленные МРТ-критерии 2016 г. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 2(2):66–73. [Brjuchov VV, Krotenkova IA, Morozova SN, Krotenkova MV. A current view on the MRI diagnosis of multiple sclerosis: an update of 2016 revised MRI criteria. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. 2017; 2(2):66–73. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro20171172266–73. EDN: YPHWZL
- Mey GM, Mahajan KR, DeSilva TM. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2023;15(1): e1583. doi:10.1002/wsbm.1583.
- Boaventura M, Sastre-Garriga J, Garcia-Vidal A, et al. T1/T2-weighted ratio in multiple sclerosis: A longitudinal study with clinical associations. *NeuroImage: Clinical*. 2022;34:102967. doi:10.1016/j.nicl.2022.102967.
- Righart R, Biberacher V, Jonkman LE, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis detected by the T1/T2-weighted ratio from routine magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*. 2017;82(4):519–529. doi:10.1002/ana.25020.
- Cappelle S, Pareto D, Sunaert S, et al. T1w/FLAIR ratio standardization as a myelin marker in MS patients. *NeuroImage: Clinical*. 2022;36:103248. doi:10.1016/j.nicl.2022.103248.
- Белов С.Е., Бойко А.Н. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1S):29–32. [Belov S.E., Boyko A.N. The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1S):29–32. (In Russ.).] doi:10.14412/2074–2711–2020–1S-29–32. EDN: AMSDZR.
- Bhandari A, Xiang H, Lechner-Scott J, Agzarian M. Central vein sign for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Radiology*. 2020;75(6):479.e9–479.e15. doi:10.1016/j.crad.2020.01.011.
- 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.).]
- Зрелов А.А., Куканов К.К., Самочерных К.А., Улитин А.Ю., Нечаева А.С., Тастанбеков М.М. Использование эндоскопического и стереотаксического методов в хирургии опухолей головного мозга (клинические случаи). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2020; 12(2):48–52. eLIBRARY ID: 42977467 EDN: VXPECQ [Zrelov A. A., Kukanov K. K., Samochernykh K. A., Ulitin A. Yu., Nechaeva A. S., Tastanbekov M. M. Use of endoscopic and stereotaxic methods in brain tumor surgery (clinical cases). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2020; 12(2):48–52. eLIBRARY ID: 42977467 EDN: VXPECQ (In Russ.).]
- Абрамова А.А., Закройщикова И.В., Кротенкова И.А., Кочергин И.А., Захарова М.Н. Эктопические лимфоидные В-клеточные фолликулы при рассеянном склерозе: роль в патогенезе заболевания и прогностическая значимость. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(102):2127. [Abramova AA, Zakroyshchikova IV, Krotenkova IA, Kochergin IA, Zakharova MN. Leptomeningeal B-cell follicles in multiple sclerosis: a role in the pathogenesis and prognostic value. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2019;119(102):2127. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro20191191021. EDN: VXDIFS.
- Harrison DM, Wang KY, Fiol J, et al. Leptomeningeal Enhancement at 7T in Multiple Sclerosis: Frequency, Morphology, and Relationship

- to Cortical Volume. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2017;27(5):461–468. doi:10.1111/jon.12444.
21. Meaton I, Altokhis A, Allen CM, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022;28(14):2212–2220. doi:10.1177/13524585221118677
22. Dal-Bianco A, Schranzer R, Grabner G, et al. Iron Rims in Patients With Multiple Sclerosis as Neurodegenerative Marker? A 7-Tesla Magnetic Resonance Study. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:632749. doi:10.3389/fneur.2021.632749.
23. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye*. 2018;32(5):884–888. doi:10.1038/s41433-017-0010-2.
24. Синеок Е.В., Малов И.В., Власов Я.В. Ранняя диагностика нейродегенеративных изменений при рассеянном склерозе на основе программы диагностики сетчатки. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(82):913. [Sineok EV, Malov IV, Vlasov Ia V. The early diagnosis of neurodegenerative changes in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome based on optical coherence tomography of the retina. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2015;115(82):913. (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro2015115829–13. EDN: VHVEFV.
25. Сазонов Д.В., Бабенко Л.А., Ярмошук А.В., Дидрих Е.М., Полякова Д.И., Кликич Е.Н. Возможности использования оптической когерентной томографии сетчатки глаза для оценки атрофии головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология Сибери*. 2018;1(3):44–52. [Sazonov DV, Babenko LA, Yarmoschuk AV, Didrikh EM, Polyakova DI, Klikich EN. Use of the retinal optical coherence tomography for evaluation of brain atrophy in patients with multiple sclerosis. *Nevrologija Sibiri*. 2018;1(3):44–52. (In Russ.)]. EDN: XZRDWH.
26. Olbert E, Struhal W. Retinal imaging with optical coherence tomography in multiple sclerosis: novel aspects. *Retinale Bildgebung mittels optischer Kohärenztomographie bei multipler Sklerose: neue Aspekte. Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2022;172(15–16):329–336. doi:10.1007/s10354-022-00925-2.
27. Niccolini F, Su P, Politis M. PET in multiple sclerosis. *Clinical Nuclear Medicine*. 2015;40(1): e46–e52. doi:10.1097/RLU.0000000000000359.
28. Поспелова М.Л., Терновых И.К., Руднева В.А., Алексеева Т.М., Олюшин В.Е., Ефимцев А.Ю., Куканов К.К., Лепехина А.С., Иванова Н.Е., Улитин А.Ю. Диагностика опухоли головного мозга в практике невролога и нейрохирурга: клинический случай. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2020; 12(3):74–78 EDN: YJHINN [Pospelova M.L., Ternovy`kh I.K., Rudneva V.A., Alekseeva T.M., Olyushin V.E., Efimczev A. Yu., Kukanov K. K., Lepekhina A. S., Ivanova N. E., Ulitin A. Yu. Diagnostika opukholi golovnogogo mozga v praktike nevrologa i nejrokhirurga: klinicheskij sluchaj. *Rossijskij nejrokhirurgicheskij zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2020; 12(3):74–78 (In Russ.). EDN: YJHINN]
29. Airas L, Rissanen E, Rinne JO. Imaging neuroinflammation in multiple sclerosis using TSPO-PET. *Clinical and Translational Imaging*. 2015;3(6):461–473. doi:10.1007/s40336-015-0147-6.

РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИМ. ПРОФЕССОРА А.Л. ПОЛЕНОВА

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция Российского нейрохирургического журнала им. профессора А. Л. Поленова предъявляет к авторам требования, соответствующие международным правилам построения публикаций:

1. РЕДАКЦИОННАЯ ЭТИКА И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.

Статья должна быть подписана всеми авторами, с указанием наличия или отсутствия конфликта интересов (на бланке учреждения). Конфликт интересов не является препятствием к рассмотрению работы, и при наличии обязательно должен быть указан. Если научный руководитель работы не входит в число авторов, необходима его виза. В направлении следует указать, является ли статья фрагментом диссертационной работы.

Статья должна быть подписана всеми авторами.

Запрещается направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятия решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления (см. выше).

В журнале имеются следующие разделы:

- 1) передовые и редакционные статьи;
- 2) оригинальные статьи;
- 3) обзоры и лекции;
- 4) клинические случаи;
- 5) дискуссии;
- 6) исторические очерки;
- 7) клинические рекомендации;
- 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- 9) юбилеи.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые являются оптимальным для журнала.

Информированное согласие.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Права человека и животных.

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. ОТПРАВКА СТАТЕЙ

Материалы следует направлять в адрес редакции: ФГУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова», 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12
Тел./факс: (812) 273-85-52, 273-81-34

Электронные версии направлять по электронной почте:

e-mail: russianneurosurgicaljournal@gmail.com,
контактное лицо — Куканов Константин.

Редакция осуществляет переписку с авторами по электронной почте.

5. ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ

Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc,

docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис-1, Рис-2а, Рис-2b и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку zip или rar.

В тексте статьи подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение, а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале.

Подписи к рисункам, примечания, обозначения на рисунке обязательно присылаются на русском и английском языках!

6. ТРЕБОВАНИЯ К ТЕКСТУ СТАТЬИ

Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля кроме левого шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

ОБЪЕМ статей не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице, включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилию автора; 3) затем ученая степень, звание и должность; 4) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 5) полный адрес учреждения, город, страну, почтовый индекс.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BSI (British Standards Institution). В отношении организации(й) необходимо, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать ко-

ординаты ответственного автора (адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции). Обязательно указывать идентификатор ORCID для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

ORCID — это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. На сегодняшний день это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов. Для корректности предоставляемых сведений мы рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (аннотации)

Авторское резюме к статье является основным источником информации для отечественных и зарубежных информационных систем и баз данных, индексирующих журнал. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов.

Структурированное резюме

Структурированное авторское резюме является обязательным элементом статьи, содержащей результаты научного исследования, экспериментального, квази-экспериментального или основанного на систематическом анализе и обобщении ранее полученных эмпирических данных. Кроме того, структурированное резюме позволяет более эффективно представить статью и повышает ее «видимость» в международных базах данных, что во многом определяет ее последующую цитируемость.

Структурированное резюме должно включать пять обязательных разделов, отражающих хронологический порядок проведения исследования: Обоснование, Цель, Методы, Результаты и Заключение.

МЕТОДЫ — этот раздел аннотации, который содержит краткую информацию: 1) об объектах исследования (здоровые, больные, данные), 2) о наличии группы сравнения, 3) критериях включения в сравниваемые группы, 4) о наличии и характеристиках вмешательства, 5) о месте проведения исследования 6) и его продолжительности, 7) об исходах (параметрах оценки результата исследования, соответствующего его главной цели)

с 8) описанием способов их оценки. Необходимость упоминания в тексте использованных статистических программ и статистических критериев будет определяться редакцией в индивидуальном порядке.

РЕЗУЛЬТАТЫ — раздел должен содержать краткое описание объектов исследования (число включенных в исследование, завершивших его, наиболее существенные характеристики участников) с оценкой исходов исследования, относящихся к его цели. Допускается представление результатов исследования в ограниченном числе подгрупп (не более 2–3), сформированных, например, с учетом пола, возраста, важных характеристик болезни. При наличии данных о нежелательных явлениях, связанных с медицинским вмешательством, их упоминание обязательно. Результаты статистического анализа (величина *p*) должны быть представлены с точностью до третьего знака после запятой. При анализе многокритериальных взаимосвязей (самый простой вариант — одна зависимая переменная и несколько независимых) представление результатов многофакторного анализа является обязательным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ — краткое (1–3 предложения) обобщение результатов исследования, относящихся к его главной (первичной) цели.

Общий объем структурированного резюме не должен превышать 250 слов. В тексте резюме не должно присутствовать торговое наименование средства медицинского назначения.

Рандомизированное исследование

Резюме статьи, содержащей результаты рандомизированного исследования, должно быть подготовлено с учетом рекомендаций группы CONSORT и содержать следующие разделы:

- ДИЗАЙН исследования
- МЕТОДЫ
 - участники исследования
 - описание вмешательства
 - цель или гипотеза исследования
 - исходы
 - описание процедуры рандомизации
 - описание процедуры маскирования (если таковая проводилась)
- РЕЗУЛЬТАТЫ
 - указание числа рандомизированных
 - указание числа участников, данные которых включены в анализ
 - анализ исходов, относящихся к первичной конечной точке исследования
 - анализ нежелательных эффектов
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ
 - Номер исследования (при регистрации, например, на *clinicaltrials.com*)
 - Источник финансирования

Систематический обзор

Резюме статьи, содержащей результаты систематического обзора, должно быть подготовлено с учетом рекомендаций группы PRISMA (для обзора рандомизированных исследований) и содержать следующие разделы:

- ЦЕЛЬ исследования
- МЕТОДЫ
 - критерии включения исследований
 - источники информации
 - методы оценки систематической ошибки
- РЕЗУЛЬТАТЫ
 - описание релевантных исследований
 - обобщение их результатов
 - описание эффекта с анализом чувствительности
- ОБСУЖДЕНИЕ
 - анализ сильных и слабых сторон полученного доказательства (согласованность, точность, обобщаемость, риск систематической ошибки)
 - интерпретация результата
- Источник финансирования
- Номер исследования (при регистрации, например, на *clinicaltrials.com*).

Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, по возможности не повторять термины заглавия, использовать термины из текста статьи, а также термины, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, которые позволят облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы.

8. ОФОРМЛЕНИЕ ТАБЛИЦ: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

Подписи и все текстовые данные обязательно присылаются на русском и английском языках!

9. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ СПИСКИ составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus, библиографические списки

(References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое написание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования.

1. Журнальные статьи.

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>, далее следуют выходные данные — год, том, номер,

страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.).

Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация.

При наличии URL источник оформляется следующим образом:

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (*AMA style*, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Просим обратить внимание на единственно правильное оформление ссылки doi:

Пример: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Не допускается использование вариантов с «doi:», «dx.doi.org» и т.п. В теле ссылки используется только знак дефиса.

После ссылки doi и URL (*http*) не ставится точка!

10. На отдельной странице:

в оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов:

- Концепция и дизайн исследования
- Сбор и обработка материала
- Статистическая обработка данных
- Написание текста
- Редактирование

**РОССИЙСКИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**
имени профессора А. Л. Поленова

Том XV, №3, 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 20.09.2023

Формат 60х90 1/8, бумага мелованная, печать офсетная, усл. печ. л. 11, тираж 250 экз.

ОТПЕЧАТАНО:

**Издательская группа ЭмБиАй
107241, Москва, Черницынский пр., д. 3**