

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, № 2, 2023

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

Санкт-Петербург
2023

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

к.м.н. Абрамов К.Б.
к.м.н. Нездоровина В.Г.
к.м.н. Олейник Е.А.
ст.н.с. Герасимов А.П.
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. Зозуля Ю.А. (Украина)
проф., д.м.н. Иова А.С. (Санкт-Петербург)
проф. Камилл Зеленек (Словакия)
чл.-корр. РАН, д.м.н. Кривошапки А.Л. (Новосибирск, Москва)
проф., д.м.н. Лихтерман Л.Б. (Москва)
проф., д.м.н. Лубнин А.Ю. (Москва)
проф., д.м.н. Мануковский В.А. (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. Музлаев Г.Г. (Краснодар)
проф., д.м.н. Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)
чл.-корр. РАН, д.м.н. Одинак М.М. (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. Парфенов В.Е. (Санкт-Петербург)

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL PAPERS

- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ МЕЖТЕЛОВОГО ИМПЛАНТА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ШЕЙНЫХ ПОЗВОНКОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА НА ОСНОВЕ СКТ-МЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ) С АПРОБАЦИЕЙ ЕГО В КАДАВЕРНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ
И. В. Балязин-Парфенов, И. В. Басанкин, В. А. Балязин, Е. В. Балязина, Р. Ш. Абу Авимер, А. Б. Багаудинов, А. А. Гюльзатян, Г. Р. Тулендинов, Г. П. Золотых, Л. А. Зиброва, А. В. Скоропис 6
- ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА И ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ ПОСЛЕ КЛИПИРОВАНИЯ РАЗОРВАВШИХСЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕУРИЗМ
Н. А. Бобряков, С. И. Петров, Э. В. Середа, А. Г. Москалев, А. А. Пономарев, И. Ю. Казанков, Е. Ю. Седова 13
- ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ И ГЛИОМАМИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
Е. С. Орлова, И. О. Ищенко, К. К. Куканов, Н. Е. Воинов, А. П. Герасимов, Н. Е. Иванова 21
- СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ
Н. О. Денгина, Н. Е. Иванова, К. А. Самочерных, К. Б. Абрамов, В. Г. Нездоровина, О. Г. Нездоровин, Т. А. Саломатина, Г. В. Одинцова, М. В. Диконенко 27
- КОГНИТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЛЕКСА ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НАВИЛЕСТ
Н. Е. Иванова, М. Ю. Ефимова, С. С. Кияшко 34
- ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Т. В. Жукова, А. В. Белецкий, Ю. Н. Рущкевич, С. А. Лихачев 41
- ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РОСТА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Т. В. Жукова, Ю. Г. Шанько, А. В. Белецкий, Н. Е. Иванова, Ю. М. Забродская, А. А. Ширинский 47
- ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО (ОПЕРАТИВНОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО) ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ
В. Р. Касумов, В. И. Гузева, Н. Е. Иванова, О. В. Гузева, В. А. Хачатрян, В. В. Гузева, И. В. Охрим 55
- AN EXPERIMENTAL MODEL OF AN INTERBODY IMPLANT FOR STABILIZING CERVICAL VERTEBRAE AFTER REMOVAL OF A HERNIATED INTERVERTEBRAL DISC BASED ON CT-METRIC DATA (A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE AND OWN RESEARCH) WITH ITS APPROBATION IN A CADAVER EXPERIMENT
I. V. Balyazin-Parfenov, I. V. Basankin, V. A. Balyazin, E. V. Balyazina, R. Sh. Abu Awimer, A. B. Bagaudinov, A. A. Gulzatyan, G. R. Tulendinov, G. P. Zolotykh, L. A. Zibrova, A. V. Skoropis 6
- FEATURES OF INTRAOPERATIVE NEUROPHYSIOLOGICAL MONITORING AND PERIOPERATIVE ULTRASONIC TRANSCRANIAL DUPLEX SCANNING IN PATIENTS WITH DELAYED CEREBRAL ISCHEMIA AFTER CLIPPING OF RUPTURED ARTERIAL ANEURYSMS
N. A. Bobriakov, S. I. Petrov, E. V. Sereda, A. G. Moskaev, A. A. Ponomarev, I. Yu. Kazankov, E. Yu. Sedova 13
- ASSESSMENT OF PARAMETERS OF THE ACID-BASE STATE AMONG PATIENTS WITH MENINGIOMAS AND GLIOMAS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD
E. S. Orlova, I. O. Ishchenko, K. K. Kukanov, N. E. Voinov, A. P. Gerasimov, N. E. Ivanova 21
- THE SOCIAL AND DEMOGRAPHICS CHARACTERISTICS OF NEUROSURGICAL PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSY
N. O. Dengina, N. E. Ivanova, K. A. Samochnikh, K. B. Abramov, V. G. Nezdorovina, O. G. Nezdorovin, T. A. Salomatina, G. V. Odintsova, M. V. Dikonenko 27
- COGNITIVE REHABILITATION IN NEUROSURGICAL PATHOLOGY OF THE BRAIN USING THE HABILECT VIRTUAL REHABILITATION COMPLEX
N. E. Ivanova, M. Yu. Efimova, S. S. Kiiashko 34
- POSSIBILITIES OF PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF NEUROMUSCULAR DISEASES
T. V. Zhukova, A. V. Belecky, Y. N. Ruchkevich, S. A. Lixachov 41
- SIGNIFICANCE AND ROLE OF MORPHOLOGICAL MECHANISMS OF GROWTH OF GLIAL TUMORS IN CLINICAL PRACTICE
T. V. Zhukova, YU. G. Shan'ko, A. V. Beletskiy, N. E. Ivanova, YU. M. Zabrodskaya, A. A. Shirinskiy 47
- EVALUATION OF THE RESULTS OF COMPLEX (OPERATIVE AND CONSERVATIVE) TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY
V. R. Kasumov, V. I. Guzeva, N. E. Ivanova, O. V. Guzeva, V. A. Khachatryan, O. V. Guzeva, I. V. Okhrim 55

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФУЗОГЕН-ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ М. В. Лебенштейн-Гумовски, А. В. Жарченко, Т. С.-М. Расуева, Д. А. Ковалев, А. М. Жиров, А. А. Шатохин	COMPARISON OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF INTRAOPERATIVE AND COMBINED FUSOGEN THERAPY FOR THE TREATMENT OF SPINAL CORD INJURY IN EXPERIMENT M. V. Lebenstein-Gumovski, T. S.-M. Rasueva, A. V. Zharchenko, D. A. Kovalev, A. M. Zhirov, A. A. Shatohkin	60	60
ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ ПЛОЩАДИ КОСТНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЧЕШУИ ВИСОЧНОЙ КОСТИ И БОЛЬШОГО КРЫЛА КЛИНОВИДНОЙ КОСТИ ДО ДНА СРЕДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДВУХЛОСКУТНОГО И ТРЕХЛОСКУТНОГО ОРБИТОЗИГОМАТИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ Мельченко С. А., Черехаев В. А., Суфианов А. А., Николенко В. Н., Голодnev Г. Е., Гизатуллин М. Р., Ласунин Н. В., Шелягин И. С., Суриков А. А., Сенько И. В.	TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL COMPARISON OF THE AREA OF BONE RESECTION OF PETROSAL SQUAMOSA AND GREATER SPHENOID WING DOWN TO THE FLOOR OF MIDDLE CRANIAL FOSSA IN TWO-PIECE AND THREE-PIECE ORBITOZYGOMATIC APPROACHES S. A. Melchenko, V. A. Cherekaev, A. A. Sufianov, V. N. Nikolenko, G. E. Golodnev, M. R. Gizatullin, N. V. Lasunin, I. S. Sheliagin, A. A. Surikov, I. V. Senko	66	66
ПРИМЕНЕНИЕ УЗ-СКАНИРОВАНИЯ, СОПРЯЖЕННОГО С НЕЙРОНАВИГАЦИЕЙ В ДЕТСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ Е. В. Федоров, Д. В. Низолин, В. П. Иванов, О. А. Дон, М. В. Диконенко, А. В. Ким, К. А. Самочерных	THE USE OF ULTRASOUND SCANNING COUPLED WITH NEURONAVIGATION IN PEDIATRIC NEUROSURGERY E. V. Fedorov, D. V. Nizolin, V. P. Ivanov, O. A. Don, M. V. Dikonenko, A. V. Kim, K. A. Samochernykh	75	75
ЗНАК “НЕСООТВЕТСТВИЯ” T2/FLAIR КАК НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЙ МАРКЕР ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ В. В. Раменский, А. Ю. Улитин, В. Я. Кальменс, М. В. Диконенко, В. Е. Трофимов, М. А. Мижурко, Е. В. Андреев	T2/FLAIR “MISMATCH” SIGN AS A NEUROIMAGING MARKER OF THE GENETIC PROFILE OF LOW-GRADE GLIOMAS V. V. Ramensky, A. Yu. Ulitin, V. Ya. Kalmens, M. V. Dikonenko, V. E. Trofimov, M. A. Mizhurko, E. V. Andreev	81	81
MMR9 КАК ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМ DE NOVO В ГРУППЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ С АВМ-АССОЦИИРОВАННЫМИ АНЕВРИЗМАМИ Л. В. Рожченко, Н. В. Дрягина, С. А. Горощенко, Н. В. Рожченко, К. А. Самочерных, А. Е. Петров	MMR9 AS A LIKELY PREDICTOR OF DE NOVO ANEURYSM FORMATION IN A GROUP OF CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS WITH AVM-ASSOCIATED ANEURYSMS L. V. Rozhchenko, N. V. Dryagina, S. A. Goroshchenko, N. V. Rozhchenko, K. A. Samochernykh, A. E. Petrov	88	88
МЕМБРАННО-СВЯЗАННЫЙ БЕЛОК ТЕПЛОВОГО ШОКА MHSP70 КАК МАРКЕР ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА Р. Б. Тагаева, Д. Е. Бобков, А. С. Нечаева, Е. В. Федоров, М. В. Диконенко, Н. М. Юдинцева, К. А. Самочерных, А. В. Ким, М. А. Шевцов	MEMBRANE-BOUND HEAT SHOCK PROTEIN MHSP70 AS A MARKER FOR MALIGNANT BRAIN TUMORS R. B. Tagaeva, D. E. Bobkov, A. S. Nechaeva, E. V. Federov, M. V. Dikonenko, N. M. Yudintceva, K. A. Samochernykh, A. V. Kim, M. A. Shevtsov	98	98
РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ В СОЗНАНИИ ПРИ УДАЛЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ М. В. Талабаев, А. Ю. Соловьева, Г. В. Заброец, Н. В. Чурило, К. Ф. Венегас	RESULTS OF AWAKE SURGERY FOR ELOQUENT BRAIN TUMORS RESECTION IN CHILDREN M. V. Talabaev, H. Y. Salauyeva, G. V. Zabrodzets, N. V. Churila, K. F. Venegas	102	102
ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ОТДЕЛОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, Г. В. Заброец, А. Ю. Соловьева	FACTORS INFLUENCING OF EPILEPSY AFTER ELOQUENT BRAIN TUMOR RESECTION IN CHILDREN M. V. Talabaev, S. L. Kulikova, G. V. Zabrodzets, H. Y. Salauyeva	109	109

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ФОРМИРОВАНИЕ «ДУВСТВОЛЬНОГО»
ЭКСТРА-ИНТРАКРАНИАЛЬНОГО
МИКРОАНАСТОМОЗА ДЛЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ
В. В. Бобинов, Н. Ю. Туканов, С. А. Горощенко,
А. Е. Петров, К. А. Самочерных, Л. В. Рожченко 116

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ
ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ
ТИПОВ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СТРУКТУРА,
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ
Н. Е. Воинов, А. Ю. Улитин, К. К. Куканов,
А. П. Герасимов, В. Е. Трофимов 122

РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ОБРАТИМОЙ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ
ПОСЛЕ КЛИПИРОВАНИЯ АСИМПТОМНОЙ
АНЕВРИЗМЫ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ
П. Г. Шнякин, А. С. Лосева 134

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ
ТРИТОН ОПУХОЛИ КОРЕШКА СПИННОГО МОЗГА
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)
А. В. Кудзиев, А. С. Назаров, Ю. В. Беляков,
Д. А. Ситовская, Ю. М. Забродская, Е. А. Олейник,
А. Ю. Орлов 140

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ
ДИАГНОСТИКА ПРИ ХИРУРГИИ ШВАННОМ —
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев,
К. К. Куканов, С. В. Пустовой, А. Ю. Улитин,
М. М. Тастанбеков, Ю. М. Забродская,
М. В. Диконенко 145

САРКОИДНАЯ ГРАНУЛЕМА ЗРИТЕЛЬНОГО
НЕРВА ПРИ СКРЫТОМ ТЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО
САРКОИДОЗА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО
СЛУЧАЯ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
А. В. Тимошенко, Н. В. Лобанова, А. Р. Ситников,
Л. П. Мишнякова 155

РОЛЬ ГРАНУЛЯЦИЙ ПАУТИННОЙ ОБОЛОЧКИ
В РЕЦИДИВИРОВАНИИ МЕНИНГИОМ
В. В. Ушанов, М. М. Тастанбеков, К. К. Куканов,
М. В. Диконенко, А. А. Пальцев, Н. И. Фрис,
Ю. М. Забродская 161

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА ПРИ ОПУХОЛЯХ
ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Т. А. Шустова, И. К. Терновых, М. П. Топузова,
Т. М. Алексева, Н. Е. Иванова 166

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ. 176

*В 1 номере журнала в статье «Диффузная
леptomенингеальная глионейрональная опухоль:
обзор литературы и клинический случай» были допущены
ошибки в именах авторов и в разделе ORCID авторов.
Верные данные: Давыдов Денис Владимирович,
Бобин Александр Николаевич, Гизатуллин Шамиль
Хамбалович, Шишкина Людмила Валентиновна,*

REVIEWS OF LITERATURE
AND CLINICAL CASES

DOUBLE-BARREL STA-MCA BYPASS
FOR CEREBRAL REVASCULARIZATION
AFTER ISCHEMIC STROKE.
CASE REPORT
V. V. Bobinov, N. Y. Tukanov, S. A. Goroshchenko,
A. E. Petrov, K. A. Samochernykh, L. V. Rozhchenko 116

MULTIPLE PRIMARY CEREBRAL TUMORS
OF VARIOUS HISTOLOGICAL TYPES.
EPIDEMIOLOGY, STRUCTURE, GENETIC
BACKGROUND
N. E. Voinov, A. Yu. Ulitin, K. K. Kukanov ,
A. P. Gerasimov, V. E. Trofimov 122

DEVELOPMENT OF THE SYNDROME
OF REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION
AFTER CLIPPING OF AN ASYMPTOMATIC
ANEURYSM OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY
P. G. Shnyakin, A. S. Loseva 134

SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT
TRITON TUMOR OF THE SPINAL ROOT
(CLINICAL OBSERVATION)
A. V. Kudziev, A. S. Nazarov, Yu. V. Belyakov,
D. A. Sitovskaya, Yu. M. Zabrodskaya, E. A. Oleynik,
A. Yu. Orlov 140

FLUORESCENT INTRAOPERATIVE DIAGNOSIS
IN SCHWANNOMA SURGERY —
LITERATURE REVIEW
A. Yu. Rynda, V. E. Olyushin, D. M. Rostovtsev,
K. K. Kukanov, S. V. Pustovoi, A. Yu. Ulitin,
M. M. Tastanbekov, Yu. M. Zabrodskaya,
M. V. Dikonenko 145

SARCOID GRANULOMA OF THE OPTIC NERVE
DUE TO LATENT SYSTEMIC SARCOIDOSIS
(CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW)
A. V. Timoshenkov, N. V. Lobanova, A. R. Sitnikov,
L. P. Mishnyakova 155

ARACHNOID GRANULATIONS
IN THE RECURRENCE OF MENINGIOMAS
V. V. Ushanov, M. M. Tastanbekov, K. K. Kukanov,
M. V. Dikonenko, A. A. Paltsev, N. I. Fris,
Yu. M. Zabrodskaya 161

THE SIGNIFICANCE OF SLEEP DISORDERS
IN BRAIN TUMORS (REVIEW OF THE LITERATURE)
T. A. Shustova, I. K. Ternovykh, M. P. Topuzova,
T. M. Alekseeva, N. E. Ivanova 166

*Клеина Ирина Викторовна, Снигерева Галина Павловна,
Калинин Станислав Юрьевич, Котова Юлия Андреевна,
Кривоусков Василий Александрович, Алиев Заирбек
Ширавович.
Клеина Ирина Викторовна 0009-0003-9643-6270
Котова Юлия Андреевна 0009-0003-4674-6908
Кривоусков Василий Александрович 0009-0001-0717-6944*

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_6
УДК 616.711.1.001.6-007.43-089-091.1/7



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ МЕЖТЕЛОВОГО ИМПЛАНТА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ШЕЙНЫХ ПОЗВОНКОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА НА ОСНОВЕ СКТ-МЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ) С АПРОБАЦИЕЙ ЕГО В КАДАВЕРНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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. Золотых¹, Л. А. Зиброва¹, А. В. Скоропис¹

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

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт —

Краевая клиническая больница № 1 МЗ Краснодарского Края, Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16, отделение нейрохирургии № 3

³ ФГБОУ ВО Куб ГМУ МЗ РФ, кафедра судебной медицины, 350063, Российская Федерация, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4

РЕЗЮМЕ: Остеохондроз шейного отдела позвоночника составляет 49,2 %, будучи причиной болевого синдрома в 60 % случаев, в 23 % случаев чувствительных нарушений, в 18 % — двигательных, как проявления цервикальной миелопатии. Передняя микродискэктомия с применением переднего доступа в сочетании со стабилизацией является золотым стандартом лечения. Происхождение межтеловых имплантов остается иностранным, актуальность импортозамещения крайне высока.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Разработать на основе СКТ-метрических данных модель импланта для одноуровневой межтеловой стабилизации позвонков шейного отдела позвоночника после удаления грыжи межпозвонкового диска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проведен анализ метрических показателей (длины высоты и межтеловых промежутков на уровнях C2/3, C3/4, C4/5, C6/7, C7/Th1) по данным СКТ шейного отдела позвоночника у 47 мужчин и 122 женщин в возрасте от 18 до 75 лет для разработки импланта для одноуровневой межтеловой стабилизации шейки позвонков, держателя импланта для его установки. Проведен кадаверный эксперимент по установке импланта с флюороскопическим контролем.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработан межтеловой имплант, держатель импланта для его установки, предложены 2 универсальных образца модели импланта по длине, а высота для пациента подбирается в зависимости от высоты межтелового промежутка. Опытный образец импланта испытан в кадаверном эксперименте. Флюороскопический контроль показал состоятельную стабилизацию тел смежных позвонков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Разработан один из вариантов экспериментального импланта-кейджа для одноуровневой межтеловой стабилизации оперированного сегмента, установка которого осуществима как при открытом оперативном вмешательстве, так и малоинвазивным эндоскопическим порталным доступом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: межтеловой имплант, стабилизация тел позвонков, 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., Р. Ш. Медведов Р. Ш., Багаудинов А. Б., Гюльзатян А. А., Тулендинов Г. Р., Золотых Г. П., Зиброва Л. А., Скоропис А. В. Экспериментальная модель межтелового импланта для стабилизации шейных позвонков после удаления грыжи межпозвонкового диска на основе СКТ-метрических данных (краткий обзор литературы и собственные исследования) с апробацией его в кадаверном эксперименте. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_6.

AN EXPERIMENTAL MODEL OF AN INTERBODY IMPLANT
FOR STABILIZING CERVICAL VERTEBRAE AFTER REMOVAL
OF A HERNIATED INTERVERTEBRAL DISC BASED ON CT-METRIC DATA
(A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE AND OWN RESEARCH)
WITH ITS APPROBATION IN A CADAVER EXPERIMENT

I. V. Balyazin-Parfenov¹, I. V. Basankin², V. A. Balyazin¹, E. V. Balyazina¹,
R. Sh. Abu Awimer¹, A. B. Bagaudinov², A. A. Gulzatyán², G. R. Tulendinov³,
G. P. Zolotykh¹, L. A. Zibrova¹, A. V. Skoropis¹

ABSTRACT: Osteochondrosis of the cervical spine is 49.2 %, being the cause of pain syndrome in 60 % of cases, in 23 % of cases of sensitive disorders, in 18 % of motor disorders, as manifestations of cervical myelopathy. Anterior microdiscectomy with anterior access combined with stabilization is the gold standard of treatment. The origin of interbody implants remains foreign, the relevance of import substitution is extremely high.

THE PURPOSE OF THE STUDY: To develop an implant model based on CT-metric data for single-level interbody stabilization of the vertebrae of the cervical spine after removal of a herniated intervertebral disc.

MATERIALS AND METHODS: the analysis of metric indicators (length of height and interbody gaps at levels C2/3, C3/4, C4/5, C6/7, C7/Th1) was carried out according to the CT of the cervical spine in 47 men and 122 women aged 18 to 75 years for the development of an implant for a single-level interbody stabilization of the vertebral neck, the implant holder for its installations. A cadaver experiment was conducted to install an implant with fluoroscopic control.

RESULTS. An interbody implant has been developed, an implant holder for its installation, 2 universal samples of the implant model in length have been proposed, and the height for the patient is selected depending on the height of the interbody gap. The prototype of the implant was tested in a cadaver experiment. Fluoroscopic control showed a consistent stabilization of the bodies of adjacent vertebrae.

CONCLUSION. One of the variants of an experimental cage implant for single-level interbody stabilization of the operated segment has been developed, the installation of which is feasible both with open surgical intervention and minimally invasive endoscopic portal access.

Введение: По данным современной литературы частота клинических проявлений остеохондроза позвоночника достигает 95 % всех заболеваний периферической нервной системы [1], остеохондроз шейного отдела позвоночника встречается в 49,2 % [2], часто осложняется появлением грыж межпозвонковых дисков, которые приводят к развитию цервикальной миелопатии. Дискогенные нейрокомпрессионные поражения шейного отдела позвоночника составляют 42 % (Абакиров М. Д., Чмутин Г. И., Аль Баварид О. А., 2022) [3]. Отмечается постоянный рост количества оперативных вмешательств при дегенерации шейных сегментов [4], приводящих к стенозирующему процессу позвоночного канала с компрессией сосудисто-невральных структур [5], составляющего до 60 % пациентов [6], с развитием синдрома радикулопатии и синдрома шейной миелопатии.

Золотым стандартом хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями шейных межпозвонковых дисков является передняя шейная дискэктомия с фиксацией [7,8,9,10], которая позволяет устранить дискогенную компрессию, минимизировать хирургическую травму. Применение имплантов позволяет сохранять декомпрессию и стабилизацию позвоночника в отдаленном послеоперационном периоде, что приводит к полному восстановлению у 85,9 % пациентов [11]. С середины 50 годов 20 Века в вертебрологии применяются титан и его сплавы, так как установлена способность титановой кон-

струкции вращать в живую костную ткань. Однако все имеющиеся импланты являются иностранного производства и актуальность разработки отечественных имплантов в условиях необходимости импортозамещения в России сохраняется.

По мнению А. В. Бурцев, А. В. Губин, С. О. Рябых (2020) [11] стабилизация одного позвоночно-двигательных сегмента составляет около 64,2 %, поэтому мы решили разработать имплант преимущественно для стабилизации одного позвоночно-двигательных сегмента позвоночника.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника показывают, что оправданной является установка на шейном уровне только протезов диска [3], поскольку авторы доказали, что использование функциональных кейджей на шейном уровне ведет к образованию спондилодеза, а это свидетельствует об их несостоятельности [3]. После установки протеза межпозвонкового диска пациентам не требуется ношение полужесткого воротника, и пациенты в более короткие сроки могут вернуться к активному образу жизни [13,14]. Нами разработан и изготовлен экспериментальный межтеловой имплант для стабилизации шейных позвонков после удаления грыж межпозвонковых дисков в шейном отделе позвоночника по типу жесткого протеза диска, который возможно подбирать индивидуально — по высоте межтелового промежутка. Поскольку требуется дифференцированный подход

к хирургическому лечению больных с вертебральными компрессионными синдромами на шейном уровне [15], измерение объема межпозвонкового канала, полученное с помощью КТ, дает возможность определить степень его уменьшения как по костному, так и по мягкотканному компонентам [16]. Мы не считаем его совершенным и готовы принять все замечания для последующего усовершенствования нашей разработки.

Цель исследования: Разработать на основе СКТ-метрических данных модель импланта для межтеловой стабилизации позвонков шейного отдела позвоночника после удаления грыжи межпозвонкового диска.

Материалы и методы исследования: Нашими коллегами уже применяется использование математических расчетов в вертебрологии [16]. На этом основании в процессе разработки формы и размера модели предлагаемого межтелового импланта мы провели анализ метрических показателей (длины высоты и межтеловых промежутков на уровнях C2/3, C3/4, C4/5, C6/7, C7/Th1) по данным СКТ шейного отдела позвоночника у 47 мужчин и 122 женщин в возрасте от 18 до 75 лет. В таблице 1 представлены средний возраст пациентов и данные метрических показателей (длины высоты и межтеловых промежутков на уровнях C2/3, C3/4, C4/5, C6/7, C7/Th1). Средние значения полученных метрических показателей длины и высоты межтеловых промежутков обработаны математически для возможности определения универсальной длины и высоты разработанного импланта.

Полученные результаты математической обработки метрических показателей длины и высоты межтеловых промежутков представлены в Таблице 1.

Из расчетов средних значений высоты межтелового промежутка 3,67 мм (средняя высота межтелового промежутка)+4 мм (высота «шипов») для мужчин и 3,45 мм (средняя высота межтелового промежутка)+4 мм (высота «шипов») — для женщин. В зависимости от длины межтелового промежутка и длина погружной части импланта: 15 мм — мужской и 14 мм — женский имплант, предлагается 2 универсальных образца модели импланта по длине. Высота модели импланта включает и высоту расположенных на обращенных к телам смежных позвонков «шипов», вхождение которых в тела смежных позвонков стабилизирует их и фиксирует имплант в межтеловом промежутке. Высота «шипов» составляет 2 мм. Учитывая результаты рентгенологического контроля проведенного впоследствии кадаверного эксперимента, для плотной стабилизации кейджа в межтеловом промежутке при выборе кейджа необходимо учитывать высоту межтелового промежутка. Подбор кейджа рассчитывается по толщине его тела (при этом высота шипов не учитывается, так как они входят в тела смежных позвонков. Толщина кейджа должна соответствовать высоте межтелового промежутка). В плане

обследования пациентов для оперативного лечения по поводу грыж межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника при помощи СКТ шейного отдела уточняем биометрические параметры (длину и высоту межтелового промежутка на оперируемом уровне), с учетом которых будет выбран имплант соответствующего размера.

Результаты.

На основании математических расчетов из титана марки ВТ 1–00 была изготовлена модель импланта. Изготовление модели импланта возможно как методом цельного литья, так и порошково-гальваническим методом с последующей полировкой. Изготовили модели импланта в Научно-производственной компании ООО «Тексент», г. Таганрог, специализирующейся на аддитивных технологиях выращивания изделий из металлов (руководитель, профессор Лисоченко Виталий Николаевич). Держатель модели импланта изготовлен из нержавеющей стали.

Модель межтелового импланта (рисунки 1,2,3,5) для стабилизации шейного отдела позвоночника и устройство для его установки состоит из втулки прямоугольного сечения с двумя закругленными углами, расположенными по диагонали друг другу и двумя прямыми углами, имеет ножку (диаметром 2 мм), соединяющуюся с опорной пластиной в виде диска диаметром 12 мм; ширина модели импланта 9 мм, высота — 8 мм, длина — от 12 до 15 мм (планируется несколько вариантов по длине, в зависимости от передне-заднего размера тел шейных позвонков и по толщине, в зависимости от высоты межтелового промежутка). Торцы втулки, обращенный к спинномозговому каналу — гладкий, закругленный; противоположный торец втулки содержит шипы для упора в кость тел позвонков и предупреждения миграции модели импланта вперед. Опорная пластина в виде диска препятствует излишнему погружению импланта и внедрению его в спинномозговой канал; на опорной пластине выполнены два полукруглых паза, такие же два паза имеются и во втулке для фиксации модели импланта в держателе. Параллельные боковые поверхности импланта в его широкой горизонтальной плоскости гладкие, а на боковых поверхностях по его вертикальной плоскости имеются пилообразные зубцы, напоминающие резьбу; между боковыми поверхностями по его вертикальной плоскости имеется сквозное отверстие 3,5x3,5 мм. Способ его изготовления подразумевает как цельное литье из титана марки ВТ 1–00, так и порошково-гальванический метод изготовления с последующей полировкой. Учитывая разные анатомические размеры тел шейных позвонков межтеловой имплант может быть изготовлен разных размеров, индивидуально подобран для каждого пациента по данным СКТ шейного отдела позвоночника, при этом постоянной величиной в импланте является размер полукруглых пазов на опорной пластине и втулке для захвата модели импланта держателем.

Таблица 1. Метрические показатели длины высоты и межтеловых промежутков мужчин и женщин.
Table 1. Metric indicators of the length of height and interbody spaces of men and women.

Пол	Средний возраст	C2/3	C3/4	C4/5	C5/6	C6/7	C7/Th1	
М (n=47)	42±1,12	16.96±0,23 3.72±0,15	17.9±0,31 3,74±0,32	18.0±0,35 3.57±0,37	18.94±0,47 3.35±0,38	18,68±0,36 3,8±0,46	17.40±0,44 3.89±0,39	Ср. длина 17,98 Ср. высота 3,67
Ж (n=122)	48±1,24	14.59±0,18 3.38±0,12	15,16±0,36 3.49±0,28	15,41±0,44 3.28±0,29	16,83 3.27±0,35	16,93±0,27 3.61±0,39	15.4±0,27 3.66±0,31	Ср. длина 15,72 Ср. высота 3,45



Рисунок 1. Модель импланта (вид спереди)
Figure 1. Implant model (front view)



Рисунок 2 а, б. Модель импланта (вид сбоку)
Figure 2 а, б. Implant model (side view)

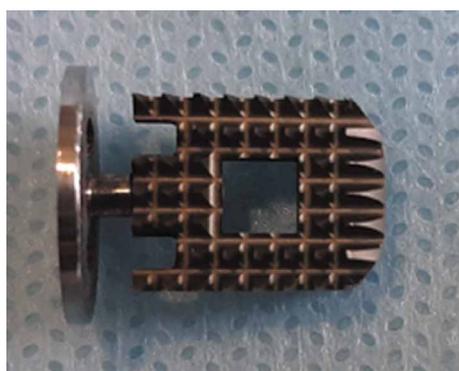


Рисунок 3. Модель импланта (вид сверху)
Figure 3. Implant model (view from above)



Рисунок 4. Модель импланта и наконечник держателя импланта
Figure 4. Implant model and implant holder

Держатель импланта (рисунок 5,6,7) представляет собой стальной инструмент, состоящий из рабочей части, предназначенной для захвата импланта и Т-образной рукоятки и цангового механизма для удержания кейджа и предотвращения его падения. Имплант надевается на два дугообразных зубца держателя, удерживается цанговым механизмом, затем вводится в межтеловой промежуток оперируемого сегмента шейного отдела позвоночника. Получен патент на изобретение РФ № 2778201, Приоритет изобретения 17 июня 2020 г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 15 августа 2022 г.

Разработанный экспериментальный кейдж испытан на кадаверном эксперименте установкой в межтеловой промежуток после выполнения передней дискэктомии. В экспериментальной операционной на-

ших коллег благодаря содействию и при участии заведующего нейрохирургическим отделением № 3, ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского, Краснодар, заслуженный врач Российской Федерации д.м.н, профессора Басанкина Игоря Вадимовича и Тулендинова Гамира Равильевича, старшего преподавателя кафедры судебной медицины ФГБУ Куб ГМУ МЗ РФ, был проведен кадаверный эксперимент. После укладки кадавера на рентгенпрозрачном операционном столе и разметки (рис. 8) выполнен ретрофарингеальный доступ по Кловарду (рис. 9), осуществлена тотальная дискэктомия с резекцией задней продольной связки (рис. 10). С помощью разработанного специализированного устройства для установки кейджа с цанговым механизмом для удерживания кейджа и предотвращения его падения (рис. 5–7) экспериментальный кейдж установлен в межтеловой промежуток C5-C6 (рис. 11).



Рис. 5. Разработанное специализированное устройство для установки кейджа с цанговым механизмом.

Fig. 5. The developed specialized device for installing a cage with a collet mechanism



Рис. 6. Захват и удержание кейджа цанговым механизмом.

Fig. 6. Capture and retention of the cage by the collet mechanism.



Рис. 7. Держатель модели импланта с цанговым механизмом в разобранном виде.

Fig. 7. The holder of the implant model with a collet mechanism in disassembled form.



Рис. 8. Укладка трупа и разметка.

Fig. 8. Laying of the cadaver and marking.



Рис. 9. Доступ к диску на уровне C5-C6 осуществлен.

Fig. 9. The disk has been accessed at the C5-C6 level.



Рис. 10. Тотальная дискэктомия с резекцией задней продольной связки.

Fig. 10. Total discectomy with resection of the posterior longitudinal ligament.

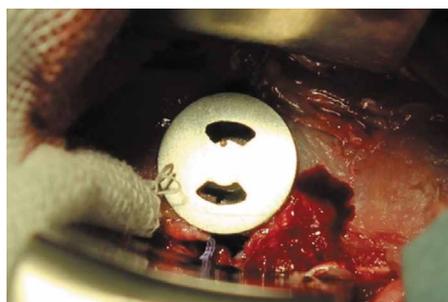


Рис. 11. Экспериментальный кейдж установлен в межтеловой промежуток C5-C6

Fig. 11. The experimental cage is installed in the interbody gap C5-C6

Контроль положения установленного имплантата в двух проекциях производили с помощью интраоперационной флюороскопии (рис. 12 и 13).

После установки экспериментального кейджа в межтеловой промежуток проведено силовое тестирование его устойчивости при помощи мощных механических захватов. Выявлена его достаточная механическая устойчивость на попытку вырывания и раскачивания, а также сохранение стабильности сегмента.



Рис. 12. Боковая проекция промежутка C5-C6 с установленным экспериментальным кейджем
 Fig. 12. Lateral projection of the interval C5-C6 with an experimental cage installed



Рис. 13. Прямая проекция промежутка C5-C6 с установленным экспериментальным кейджем
 Fig. 13. Direct projection of the interval C5-C6 with an experimental cage installed.

Заключение. В результате проведенных исследований разработан один из вариантов экспериментального импланта-кейджа для межтеловой стабилизации оперированного сегмента, установка которого осуществима как при открытом оперативном вмешательстве, так и при малоинвазивном эндоскопическом порталном вмешательстве.

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 и использование их данных СКТ. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients signed an informed consent to participate in The study and use their spiral computed tomography.

ORCID авторов / ORCID of authors:

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

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

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

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

Абу Авимер Роман Шабанович /
 Abu Awimer Roman Shabanovich
<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>

Зиброва Лилия Александровна/Zibrova Lilia Alexandrovna
<https://orcid.org/0000-0001-9088-3369>

Скоропис Анастасия Валерьевна/
 Skoropis Anastasia Valeryevna
<https://orcid.org/0000-0002-3864-5360>

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>

Литература/References

1. Тюлькин О.Н., Щедренко В.В., Захматова Т.В., Каурова Т.А., Могучая О.В. Опыт хирургического лечения стеноза позвоночного канала у пациентов с дегенеративными заболеваниями шейного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2011;(4):69–74. [Tyulkin ON, Shchedrenko VV, Zakhmatova TV, Kaurova TA, Moguchaya OV. Experience of surgical treatment for spinal canal stenosis patients with degenerative cervical and lumbar spine diseases. *Spine Surgery*. 2011;(4):69–74. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14531/ss2011.4.69-74>
2. Хижняк М.В., Педаченко Ю.Е., Танасейчук А.Ф., Фурман А.Н., Бондарчук Ю.А. Ближайшие и отдаленные результаты дифференцированного хирургического лечения пациентов с множественными грыжами шейного отдела позвоночника. *Военная медицина*. 2017;(4):50–52. [Hizhnyak MV, Pedachenko YuE, Tanaseychuk AF, Fuhrman AN. The immediate and long-term results of differentiated surgical treatment of patients with multiple hernias of the cervical spine. *Voennaya Meditsina*. 2017;(4):50–52. Accessed June 6, 2022. (In Russ.)] <https://www.bsmu.by/militarymedicine/category70/>
3. Абакиров М.Д., Чмутин Г.И., Аль Баварид О.А., Панин М.А., Аленизи А.А., Петросян А.С., Алм Алдин М., Майер А.Р. Эффективность интервенционной хирургии в лечении хронической боли шейного отдела позвоночника и плечевого сустава. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2022;26 (2):129–137. [Abakirov MD, Chmutin GE, Al-Bawareed OA, Panin MA, Alenizi AA, Petrosyan AS, Aldin M Alm, Mayer AR. Interventional surgery effectiveness in treatment of the cervical spine and shoulder joint chronic pain. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26 (2):129–137. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2022-26-2-129-137>
4. Щедренко В.В., Себелев К.И., Чижова М.В., Иваненко А.В., Могучая О.В. Измерение объема межпозвоночных каналов

- с помощью спиральной компьютерной томографии при дегенеративных заболеваниях позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2011;(4):47–50. [Shchedrenok VV, Sebelev KI, Chizhova MV, Ivanenko AV, Moguchaya OV. Measurement of intervertebral foramen volume using spiral computed tomography in degenerative spine disease. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2011;(4):47–50. Accessed June 6, 2022 (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/izmerenie-obemamezhpozvonkovykh-kanalov-s-pomoschyu-spiralnoy-kompyuternoy-tomografii-pri-degenerativnyh-zabolevaniyah-pozvonochnika>
5. Бывальцев В.А., Шепелев В.В., Никифоров С.Б., Калинин А.А. Изолированные и сочетанные дегенеративные тандем-стенозы позвоночного канала шейного и поясничного отделов позвоночника: обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2016;13(2):52–61. [Byvaltsev VA, Shepelev VV, Nikiforov SB, Kalinin AA. Isolated and combined degenerative tandem cervical and lumbar spinal stenosis. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2016;13(2):52–61. Accessed June 6, 2022 (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/izolirovannyye-i-sochetannyye-degenerativnyye-tandem-stenozy-pozvonochnogokanala-sheynogo-i-poyasnichnogo-otdelov-pozvonochnika-obzor>
 6. Гараев И.Д. Оглы Хирургическое лечение дискогенной компрессии нервных элементов шейного отдела позвоночника. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):109–115. [Garayev Ismail D. Surgical treatment of discogenic compression of nervous elements of the cervical spine. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(3):109–115. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.109.115>
 7. 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. *Scientific Reports*. 2022;12:5339. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09389-1>
 8. Mazas S, Benzakour A, Castelain J-E, Damade C, Ghailane S., Gille O. Cervical disc herniation: which surgery? *International Orthopaedics (SICOT)*. 2019;43:761–766. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4221-3>
 9. Ren Y, Yang J, Chen Ch-M, Liu K, Wang X-F, Wei J-M, Shi L, Liu W, Jiang H, Zhou H, Li Sh, Xu Zh, Zhang W, Deng Zh, Chu L. Outcomes of Discectomy by Using Full-Endoscopic Visualization Technique via the Transcorporeal and Transdiscal Approaches in the Treatment of Cervical Intervertebral Disc Herniation: A Comparative Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5613459. <https://doi.org/10.1155/2020/5613459>
 10. 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;17 (1):47. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-02940-w>
 11. Бурцев А.В., Губин А.В., Рябых С.О., Сергеев О.М., Очирова П.В. Сравнительная характеристика технологий передней и задней стабилизации при оперативных вмешательствах на шейном отделе позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2020;17(3):108–116. [Burtsev AV, Gubin AV, Ryabykh SO, Sergeenko (Pavlova) OM, Ochirova PV. Comparative characteristic of anterior and posterior stabilization of the cervical spine during surgical interventions. *Spine Surgery*. 2020;17(3):108–116. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14531/ss2020.3.108-116>
 12. Гринь А.А., Холодов С.А., Алейникова И.Б. Эндопротезирование шейных межпозвоночных дисков при дискогенных компрессионных миелорадикулопатиях. *Нейрохирургия*. 2017;(3):79–87. [Grin' AA, Kholodov SA, Aleinikova IB. Endoprosthesis of cervical intervertebral disks for treatment of diskal compressive myeloradiculopathy. *Russian journal of neurosurgery*. 2017;(3):79–87. Accessed June 6, 2022 (In Russ.)] <https://www.therjn.com/jour/article/view/455/0>
 13. Вишневецкий А.А., Казбанов В.В., Баталов М.С. Перспективы применения титановых имплантатов с заданными остеогенными свойствами. *Хирургия позвоночника*. 2016;13(1):50–58. [Vishnevsky AA, Kazbanov VV, Batalov MS. Prospects of using titanium implants with predetermined osteogenic properties. *Spine Surgery*. 2016;13(1):50–58. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14531/ss2016.1.50-58>
 14. Алейникова И.Б., Гринь А.А., Кайков А.К. Результаты хирургического лечения больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями шейного и поясничного отделов позвоночника с применением динамических имплантатов. *Нейрохирургия*. 2015;(4):24–30. [Aleinikova IB, Grin' AA, Kaikov AK. The treatment outcomes at patients with degenerative dystrophic diseases of cervical and lumbar spine underwent surgery with usage of dynamic spinal implants. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2015;(4):24–30. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2015-0-4-24-30>
 15. Чехонацкий А.А., Комлева Н.Е., Чехонацкий В.А., Бубашвили А.И. Некоторые особенности патогенеза течения, диагностики и лечения радикуло- и миелопатических синдромов остеохондроза шейного отдела позвоночника. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):64–68. [Chekhonatskiy AA, Komleva NE, Chekhonatskiy VA, Bubashvili AI. Some features of pathogenesis of the course, diagnosis and treatment of radicular and myelopathic syndromes of cervical osteochondrosis. *Saratovskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal*. 2020;16(1):64–68. Accessed June 6, 2022 (In Russ.)] <https://ssmj.ru/2020/1/64>
 16. Усиков В.Д., Куфтов В.С., Монашенко Д.Н., Долгушин А.А. Математические расчеты по моделированию поврежденного тела позвонка со смежными дисками и сагиттального угла на грудном и поясничном отделах. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2022;(4):98–111. [Usikov V.D., V.S. Kuflov, Monashenko D.N., Dolgushin A.A. Mathematical calculations for modeling the damaged vertebral body with adjacent discs and the sagittal angle in the thoracic and lumbar regions. *Russ. Neurosurg. journal named after prof. A.L. Polenov* 2022;(4):98–111. (In Russ.)]
 17. Шевелев И.Н., Шулев Ю.А., Гуца А.О., Тиссен Т.П., Ремениц В.В., Е.И. Денисенко, Степаненко В.В. Дифференцированная тактика хирургического лечения больных с вертебральными компрессионными синдромами на шейном уровне. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2003;(3):12–16. [Shevelev IN, Shulev YuA, Guschcha AO, Tissen TP, Remenets VV, Denisenko YeI, Stepanenko VV. Differential surgical treatment policy for patients with vertebral compression syndromes at the cervical level. *Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2003;(3):12–16. (In Russ.)]



ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА И ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ ПОСЛЕ КЛИПИРОВАНИЯ РАЗОРВАВШИХСЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Н. А. Бобряков, С. И. Петров, Э. В. Серeda, А. Г. Москалев,
А. А. Пономарев, И. Ю. Казанков, Е. Ю. Седова

ГБУЗ «Иркутская Ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница»,
Юбилейный мкр., 100, Иркутск, 664049

РЕЗЮМЕ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Изучить динамику показателей периоперационной ультразвуковой транскраниальной доплерографии (УЗ-ТКДГ) у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (аСАК) с различными клиническими исходами, у которых были зарегистрированы преходящие значимые изменения показателей (ПЗИП) по данным интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОНМ) во время клипирования церебральных артериальных аневризм (ЦАА).

МЕТОДЫ: В исследование включено 56 пациентов с аСАК, из них 24 мужчины и 32 женщины, которым выполнено клипирование ЦАА с применением ИОНМ. Пациенты разделены на три группы:

С нарастанием неврологического дефицита (НД) вследствие отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ), с ПЗИП по данным ИОНМ — 7 человек.

Без нарастания НД, с ПЗИП по данным ИОНМ — 19 человек.

Контрольная группа без нарастания НД, и без ПЗИП по данным ИОНМ — 30 человек.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено значимое нарастание пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в средней мозговой артерии (СМА) после операции в группе 1 (до операции $111,9 \pm 47,6$ см/с, после — $196,5 \pm 74,5$ см/с, $p = 0,001$), и в группе 2 (до $108,6 \pm 20,3$ см/с, после — $158,0 \pm 66,9$, $p < 0,001$), а также индекса Линдегаарда (ИЛ) в группе 1 (до $2,5 \pm 0,7$, после — $3,5 \pm 1,1$, $p = 0,01$), и в группе 2 (до $2,1 \pm 0,3$, после $2,9 \pm 1,1$, $p < 0,001$). При этом в группе 3 нарастание ПССК в СМА и ИЛ после операции было статистически не значимым (до — $130,5 \pm 45,8$ см/с, после — $141,4 \pm 48,9$ см/с, $p > 0,05$). ПССК в СМА до операции была значимо выше, чем в группах 1 и 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЗИП по данным ИОНМ могут быть маркером снижения цереброваскулярного резерва и одним из факторов риска развития ОЦИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, транскраниальные моторные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы, отсроченная церебральная ишемия, ультразвуковая транскраниальная доплерография

Для цитирования: Бобряков Н. А., Петров С. И., Серeda Э. В., Москалев А. Г., Пономарев А. А., Казанков И. Ю., Седова Е. Ю. Особенности показателей интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и периоперационного ультразвукового транскраниального дуплексного сканирования у пациентов с отсроченной церебральной ишемией после клипирования разорвавшихся артериальных аневризм. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(2):13–20. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_13

FEATURES OF INTRAOPERATIVE NEUROPHYSIOLOGICAL MONITORING AND PERIOPERATIVE ULTRASONIC TRANSCRANIAL DUPLEX SCANNING IN PATIENTS WITH DELAYED CEREBRAL ISCHEMIA AFTER CLIPPING OF RUPTURED ARTERIAL ANEURYSMS

N.A. Bobriakov, S.I. Petrov, E.V. Sereda, A.G. Moskalev, A.A. Ponomarev, I. Yu. Kazankov, E. Yu. Sedova

¹ Irkutsk Order «Badge of Honor» regional clinical hospital. Yubileyny microdistrict, 100, Irkutsk, 664049.

SUMMARY.

AIM OF THE STUDY: To study the dynamics of perioperative transcranial Doppler ultrasonography (TCD) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) with various clinical outcomes, in whom transient significant changes of responses (TSCR) were registered according to intraoperative neurophysiological monitoring (IONM), during aneurysm clipping.

METHODS: 56 patients with aSAH, 24 men and 32 women were included, who underwent aneurysm clipping with IONM. Patients were divided into three groups:

1. With an increase in neurological deficit (ND) due to delayed cerebral ischemia (DCI), with TSCR according to IONM — 7 people.

2. Without an increase in ND, with a TSCR according to IONM — 19 people.

3. The control group without an increase in ND, and without TSCR according to IONM — 30 people.

RESULTS. There was a significant increase in peak systolic blood flow velocity (PSBFV) in the middle cerebral artery (MCA) after surgery in group 1 (before surgery 111.9 ± 47.6 cm/s, after — 196.5 ± 74.5 cm/s, $p = 0.001$), and in group 2 (before — 108.6 ± 20.3 cm/s, after — 158.0 ± 66.9 , $p < 0.001$), as well as the Lindegaard index (LI) in group 1 (before — 2.5 ± 0.7 , after — 3.5 ± 1.1 , $p = 0.01$), and in group 2 (before — 2.1 ± 0.3 , after — 2.9 ± 1.1 , $p < 0.001$). At the same time, in group 3, the increase of PSBFV in MCA and IL after surgery was not significant (before — 130.5 ± 45.8 cm/s, after — 141.4 ± 48.9 cm/s, $p > 0.05$). PSBFV in the MCA before surgery was significantly higher than in groups 1 and 2.

CONCLUSION. TSCR according to IONM can be a marker of a decrease in cerebrovascular reserve and one of the risk factors for the development of DCI.

KEY WORDS: intraoperative neurophysiological monitoring, transcranial motor evoked potentials, somatosensory evoked potentials, delayed cerebral ischemia, transcranial Doppler ultrasound.

For citation: Bobriakov N.A., Petrov S.I., Sereda E.V., Moskalev A.G., Ponomarev A.A., Kazankov I. Yu., Sedova E. Yu. Features of intraoperative neurophysiological monitoring and perioperative ultrasonic transcranial duplex scanning in patients with delayed cerebral ischemia after clipping of ruptured arterial aneurysms. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(2):13–20. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_13.

Введение.

Социальная значимость аневризматической болезни головного мозга с геморрагическим типом течения определяется высоким уровнем летальности и инвалидизации больных [1]. Отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ), является основной причиной неблагоприятного исхода после субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва церебральных артериальных аневризм (ЦАА) [2]. Данное осложнение развивается у 20–40 % пациентов между 5 и 14 днями (пик на 5–7 день) после САК, и связано с неблагоприятным клиническим исходом [3].

Хотя основной «движущей силой» в патогенезе ОЦИ является цереброваскулярный спазм (ЦВС), текущее понимание данного осложнения состоит в том, что это динамично развивающийся многофакторный процесс, где ключевую роль играет рассогласование между повышенной потребностью мозговой ткани в кислороде с одной стороны, и обеспечением этой потребности со стороны мозгового кровотока (МК) с другой [4, 5]. Способность компенсировать падение перфузионного давления дистальнее спазмированных сосудов может быть снижена при срыве ауторегуляции МК, что свидетельствует об уменьшении цереброваскулярного резерва у пациентов с ОЦИ. Ультразвуковая транскраниальная доплерография (УЗ-ТКДГ) является признанным инструментом, используемым для оценки ауторегуляции МК [2].

На сегодняшний день интраоперационные факторы риска развития ОЦИ изучены недостаточно. И здесь существенную роль в оценке регионарной церебральной перфузии в вовлеченном в патологический процесс бассейне кровоснабжения, а также оценке состояния функционально значимых зон головного мозга играет интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОНМ). В литературе ранее сообщалось о случаях развития ОЦИ

как без значимых изменений со стороны транскраниальных моторных вызванных потенциалов (ТЭС-МВП) и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), так и с перманентной потерей коркового ответа ССВП во время операции [6]. По нашему же опыту, из всех пациентов с ОЦИ, которым проводился ИОНМ, в 43,8 % случаев регистрировались переходящие значимые изменения показателей (ПЗИП) со стороны ССВП и/или ТЭС-МВП. В доступной нам литературе мы не встретили статей, посвященных анализу взаимосвязи показателей УЗ-ТКДГ в периоперационном периоде и данных ИОНМ у пациентов с разорвавшимися ЦАА. Наша гипотеза состоит в том, что информация, полученная при проведении ИОНМ, может быть использована для прогнозирования ОЦИ.

Цель работы.

1. Изучить динамику показателей УЗ-ТКДГ в периоперационном периоде у пациентов с САК вследствие разрыва ЦАА, у которых были зарегистрированы переходящие ЗИП по данным ИОНМ.
2. Сравнить полученные результаты у пациентов с ОЦИ, приводящей к нарастанию неврологического дефицита (НД) и у пациентов с хорошим клиническим исходом.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 56 пациентов, из них 24 мужчины и 32 женщины, которым было выполнено клипирование разорвавшихся ЦАА в нейрохирургическом отделении ГБУЗ ИОКБ за период 2019–2022 г. с применением ИОНМ.

Пациенты были разделены на три группы:

1. Пациенты с ОЦИ, у которых во время операции зарегистрированы ПЗИП по данным ИОНМ — 7 человек, из них 3 мужчин (42,9 %) и 4 женщины (57,1 %)

- Пациенты без нарастания НД, у которых во время операции зарегистрированы ПЗИП по данным ИОНМ — 19 человек, из них 9 мужчин (47,4 %) и 10 женщин (52,6 %)
- Пациенты без нарастания НД, у которых во время операции ЗИП по данным ИОНМ не зарегистрировано (контрольная группа) — 30 человек, из них 12 мужчин (40,0 %) и 18 женщин (60,0 %)

Между группами не было статистически значимых различий по возрасту, полу, продолжительности

госпитализации, локализации ЦАА и периода ее разрыва, а также степени выраженности САК по шкале Fischer С. М. (Табл. 1).

Степень НД оценивали до операции, по истечении 1-х суток после операции и на момент выписки с помощью шкалы инсульта Национальных Институтов здоровья (NIHSS). Между группами не было статистически значимых различий по степени НД при поступлении, тогда как при выписке уровень НД в группе 1 был ожидаемо выше в группе 1, при отсутствии статистически значимых различий между группами 2 и 3.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп.

Table 1. Comparative characteristics of the studied groups

Параметр <i>Parameter</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	p	Группа 2 <i>Group 2</i>	p	Группа 3 <i>Group 3</i>
N	7		19		30
Возраст, лет Age, y.o.	49,6 ± 8,5	p=0.899	46,2 ± 10,9	p=0.663	47,6 ± 11,8
Пол Sex		p=0.350		p=0.612	
Мужской Male	3 (42,9 %)		9 (47,4 %)		12 (40 %)
Женский Female	4 (57,1 %)		10 (52,6 %)		18 (60 %)
Койко-день Length of stay in hospital, days	16,7 ± 6,3	p=0.796	18,6 ± 8,4	p=0.307	16,43 ± 4,96
Локализация Localization		p=0.615		p=0.054	
Передняя циркуляция Anterior circulation	4 (57,1 %)		13 (68,4 %)		9 (30 %)
Средняя циркуляция Middle circulation	2 (28,6 %)		6 (31,6 %)		18 (60 %)
Задняя циркуляция Posterior circulation	0		0		1 (3,3 %)
Множественные Multiple	1 (14,3 %)		0		2 (6,7 %)
Период разрыва Period of rupture		p=0.831		p=0.447	
Острый Acute	6 (85,7 %)		15 (78,9 %)		25 (83,3 %)
Подострый Subacute	1 (14,3 %)		3 (15,8 %)		5 (16,7 %)
Холодный Remote	0		1 (5,3 %)		0
Hunt-Hess		p=0.026*		p=0.277	
1	3 (42,9 %)		6 (31,6 %)		11 (36,7 %)
2	1 (14,3 %)		12 (63,2 %)		12 (40 %)
3	3 (42,9 %)		1 (5,2 %)		5 (16,7 %)
4	0		0		2 (6,6 %)
Fischer		p=0.179		p=0.897	
1	1 (14,2 %)		3 (15,7 %)		7 (23,3 %)
2	2 (28,6 %)		4 (21,1 %)		7 (23,3 %)
3	2 (28,6 %)		8 (42,1 %)		10 (33,4 %)
4	2 (28,6 %)		4 (21,1 %)		6 (20 %)
NIHSS при поступлении initial	5,9 ± 8,5	p=0.074	1,3 ± 1,5	p=0.066	4,0 ± 7,5
NIHSS при выписке final	15,4 ± 19,1	p=0.037**	0,4 ± 0,9	p=0.269	0,9 ± 2,1
Временное клипирование Temporary clipping		p = 0.939		p=0.012*	
Да Yes	5 (71,4 %)		14 (73,7 %)		11 (36,7 %)
Нет No	2 (28,6 %)		5 (26,3 %)		19 (63,3 %)
Продолжительность ВК, сек Temporary clipping duration, sec	264,4 ± 162,7	p=0.091	190,0 ± 135,1	p=0.089	131,5±65,3

* статистически значимые различия по критерию χ^2 .

Statistically significant differences according to the χ^2 criterion.

** статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни.

Statistically significant differences according to the Mann-Whitney test.

Тяжесть состояния пациентов с САК вследствие разрыва ЦАА оценивали по шкале Hunt-Hess. При сравнении групп 1 и 2 выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 2: в 1 группе выше доля пациентов с 3 степенью (42,9 % против 5,2 %), во 2 группе — со 2 степенью (63,2 % против 14,3 %). При этом статистически значимых различий между группами 2 и 3 выявлено не было.

Количество пациентов, которым выполнялось временное клипирование (ВК) несущей аневризму артерии, было статистически значимо ниже в группе 3, при этом не выявлено значимых различий между группами 1 и 2. Максимальная средняя продолжительность ВК была в группе 1, минимальная — в группе 3, однако эти различия между группами были статистически не значимы.

Всем пациентам проводилось высокоразрешающее дуплексное сканирование (УЗДС) экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и транскраниальное дуплексное сканирование (УЗ-ТКДГ) по стандартной методике на портативных ультразвуковых системах Sonosite M-turbo (Fujifilm SonoSite Inc., Япония) и Sonoscape S8 (SonoScape Co. Ltd., Китай) электронными многочастотными широкополосными линейным датчиками с частотой сканирования от 5 до 9 МГц и широкополосными секторными (векторными) датчиками 1–4 МГц соответственно. При УЗДС экстракраниальных отделов БЦА визуализировали и лоцировали: внутренние сонные артерии (ВСА) в экстракраниальных отрезках (шейная часть, сегменты С1 по A. Bouthillier). При ультразвуковом исследовании в двухмерном серошкальном режиме, а также цветовом и спектральном доплеровских режимах оценивали проходимость ВСА. На прямолинейном участке, без зон физиологической и патологической турбуленции, производилась оценка пиковой систолической скорости кровотока (ПССК). При транскраниальном дуплексном сканировании визуализировали и лоцировали цветковые картограммы потоков в средних мозговых артериях (СМА), сегменты М1 по A. Bouthillier. На всем протяжении, доступном для локации, производилась оценка ПССК. Для дальнейшего расчета принималась максимальная зарегистрированная ПССК.

Индекс Линдегаарда-Ааслида (ИЛ) рассчитывался как отношение максимальной ПССК в СМА к ПССК в ипсилатеральной ВСА.

УЗ-ТКДГ проводилось до операции и в раннем послеоперационном периоде ежедневно до перевода пациента из отделения реанимации в профильное отделение. В исследование для послеоперационного периода включали максимальные значения ПССК и ИЛ. Днем ухудшения по данным УЗ-ТКДГ считали сутки, на которые впервые после операции был зарегистрированы признаки ЦВС: увеличение ПССК до 120 см/с и более, повышение ИЛ до 3,0 и более, а также появление межполушарной асимметрии ПССК 30 % и более.

ИОНМ транскраниальных моторных вызванных потенциалов (ТЭС–МВП) и/или соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) проводился с помощью 4-канального нейромонитора Viking Quest 11.0 (Nicolet Biomedical, США).

Во время клипирования аневризм передней циркуляции регистрировали ССВП с нижних конечностей (в ответ на стимуляцию большеберцового нерва) и ТЭС–МВП с верхних и нижних конечностей с 2-х сторон. Во время клипирования аневризм средней циркуляции регистрировали ССВП с контралатеральной верхней конечности (в ответ на стимуляцию срединного нерва) и ТЭС–МВП с контралатеральных верхней и нижней конечности. В случае множественных аневризм регистрировали ССВП и ТЭС–МВП с верхних и нижних конечностей с 2-х сторон.

При регистрации ССВП изменения показателей считались значимыми, если наблюдалась полная потеря или снижение амплитуды коркового компонента N20–P25 на 50 % и более от исходных значений, зарегистрированных в момент выхода на базовый уровень глубины анестезии, соответствующий завершению трепанации черепа перед вскрытием твердой мозговой оболочки.

При регистрации ТЭС–МВП изменения показателей считались значимыми, если наблюдалась быстрая полная потеря или снижение амплитуды М-ответа на 50 % и более, не устраняемые путем увеличения силы стимула на 20 мА или, в случае исходного применения стимула максимальной силы, путем фасилитации.

Перманентными считались вышеописанные изменения параметров, возникшие на любом этапе операции и сохранявшиеся к моменту ее завершения, преходящими — изменения, в случае которых значения параметров к концу операции восстанавливались до исходных или допустимых значений.

У всех пациентов проводился эндотрахеальный наркоз, внутривенная анестезия (на основе инфузии пропофола в дозе 0,5–4 мг/кг/час) без использования или в комбинации с ингаляционными анестетиками в небольшой концентрации (севофлуран 0,2 МАК). Анальгетический компонент обеспечивался непрерывной внутривенной инфузией фентанила в средней дозе 5–12 мкг/кг/час. Миоплегия обеспечивалась рокуронием только во время интубации трахеи в дозе 0,5 мг/кг, на всех последующих этапах анестезии и операции дополнительно миорелаксанты не использовались.

При развитии ЗИП ТКМВП и/или ССВП принимали меры по нейропротекции, включавшие орошение теплым физиологическим раствором, внутривенное болюсное введение р-ра цитиколина в дозе 2000 мг, повышение системного артериального давления, аппликацию папаверина в рану, изменение параметров искусственной вентиляции легких (увеличение содержания кислорода в дыхательной смеси, увеличение положительного давления в конце выдоха).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью онлайн-калькуляторов веб-ресурса <http://www.medstatistic.ru/> и программы Microsoft Excel. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении в обеих группах) или с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным показателям проводилось с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Исследование динамики в группах проводилось с использованием критерия Стьюдента и критерия Мак-Немара. Все различия считались значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные в случае нормального распределения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот.

Результаты. Со стороны нейрофизиологических показателей между группами 1 и 2 не было выявлено статистически значимых различий по модальности, со стороны которой наблюдались ЗИП, периоду операции, за время которого они наблюдались, а также по длительности снижения амплитуды ответа на 50 % и более (Табл. 2.).

При анализе данных УЗ-ТКДГ в группах 1 и 2 выявлено статистически значимое увеличение количества пациентов с признаками ЦВС в послеоперационном периоде ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно), в отличие от группы 3, где значимого прироста не выявлено ($p > 0,05$). В группе 2 исходно ни у одного пациента не выявлено признаков ЦВС, а после операции признаки ЦВС выявлены у 63,2 % пациентов, что статистически значимо отличает ее от группы 1, где до операции признаки ЦВС выявля-

ны у 42,9 % пациентов, после операции — у 100 % пациентов ($p < 0,05$), и группы 3, где до операции признаки ЦВС выявлены у 30 % пациентов, а после операции — у 33,3 % пациентов ($p < 0,01$), при этом различия между группами 1 и 3 статистически не значимы (Рис. 1).

Сроки выявления признаков ЦВС в послеоперационном периоде статистически значимо отличались в группе 3 — на $1,5 \pm 0,4$ сутки, тогда как в группе 2 признаки ЦВС регистрировали на $3,3 \pm 1,6$ сутки, а группе 1 — на $2,7 \pm 2,4$ сутки, при этом статистически значимых различий между группами 1 и 2 не выявлено.

Зарегистрировано статистически значимое нарастание в послеоперационном периоде ПССК в СМА в группе 1 (до операции $111,9 \pm 47,6$ см/с, после операции — $196,5 \pm 74,5$ см/с, $p = 0,001$), в группе 2 (до операции $108,6 \pm 20,3$ см/с, после операции $158,0 \pm 66,9$, $p < 0,001$), а также ИЛ в группе 1 (до операции $2,5 \pm 0,7$, после операции — $3,5 \pm 1,1$, $p = 0,01$), и в группе 2 (до операции $2,1 \pm 0,3$, после операции $2,9 \pm 1,1$, $p < 0,001$). При этом в группе 3 нарастание ПССК в СМА и ИЛ после операции было статистически не значимым. До операции ПССК в СМА в группе 3 была статистически значимо выше ($130,5 \pm 45,8$ см/с, $p < 0,01$), чем в группах 1 и 2 ($111,9 \pm 47,6$ см/с и $108,6 \pm 20,3$ см/с соответственно), между которыми не было статистически значимых различий ($p = 0,81$), а среднее значение ИЛ в группе 2 был статистически значимо ниже, чем в группе 3. При этом статистически значимых различий между тремя группами по вышеописанным параметрам в послеоперационном периоде выявлено не было (Табл. 3).

Таблица 2. Характеристика проходящих значимых изменений нейрофизиологических показателей во время операции в группе 1 и группе 2.

Table 2. Characteristics of transient significant neurophysiological response changes during operation in the group 1 vs group 2.

Параметр <i>Parameter</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	p
ТЭС–МВП (TES-MEP)	2 (28,6 %)	9 (47,4 %)	p=0.511
ССВП (SSEP)	2 (28,6 %)	6 (31,6 %)	
ТЭС–МВП + ССВП (TES-MEP + SSEP)	3 (42,8 %)	4 (21,6 %)	
Время ухудшения, мин Time of worsening, min	$9,3 \pm 6,8$	$9,8 \pm 4,7$	p=0.762
Период ухудшения Period of worsening			p=0.773
Выделение Aneurism mobilization	2 (28,6 %)	3 (15,8 %)	
Временное клипирование Temporary clipping	2 (28,6 %)	5 (26,3 %)	
После постоянного клипирования After final clipping	3 (42,8 %)	9 (47,4 %)	
Неск. этапов Several periods	0	2 (10,5 %)	

ТЭС–МВП — транскраниальные моторные вызванные потенциалы. TES-MEP — transcranial motor evoked potentials
ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы. SSEP — somatosensory evoked potentials.

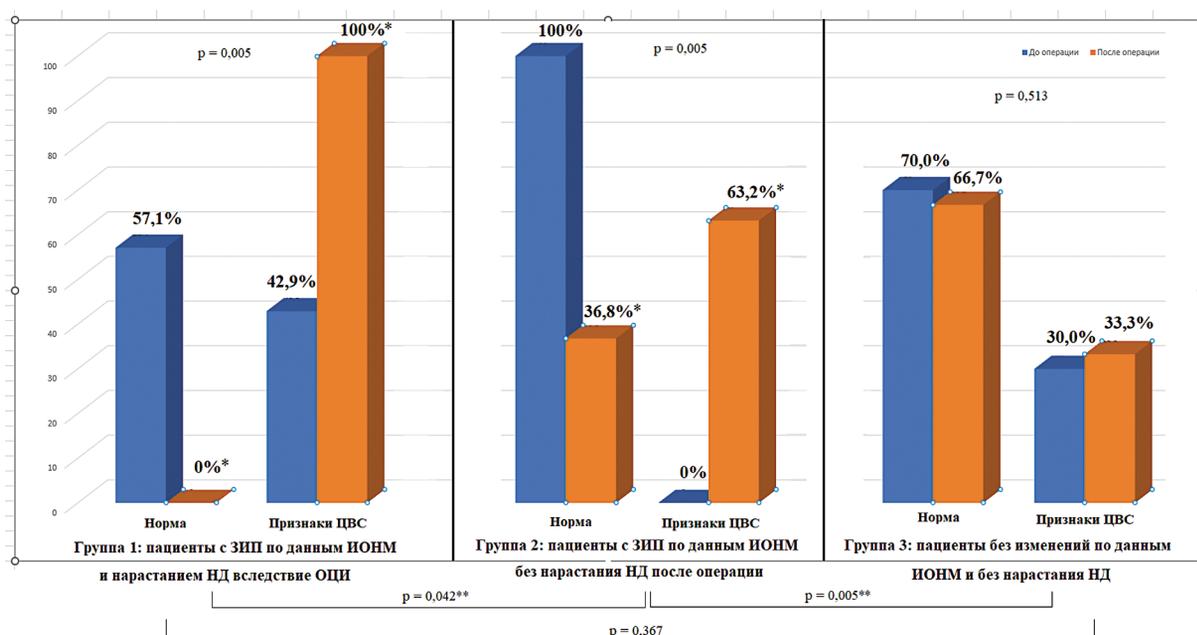


Рисунок 1. Динамика количества пациентов с признаками ЦВС по данным УЗ-ТКДГ до и после операции.

Figure 1. Dynamics of the patients number with signs of CVS according to the TCD data before and after surgery

ЦВС — цереброваскулярный спазм CVS — cerebrovascular spasm

ЗНИП — значимые изменения показателей SCR — significant changes of responses

ОЦИ — отсроченная церебральная ишемия DCI — delayed cerebral ischemia

ИОНМ — интраоперационный нейрофизиологический мониторинг IONM — intraoperative neurophysiological monitoring

НД — неврологический дефицит ND — Neurological deficit

УЗ-ТКДГ — Ультразвуковая транскраниальная доплерография TCD — Ultrasound transcranial dopplerography.

* Статистически значимое изменение частоты признака в группах по критерию Мак-Немара. Statistically significant change in the frequency of a trait in groups according to McNemar's test.

** статистически значимые различия по критерию χ^2 . Statistically significant differences according to the χ^2 criterion.

Таблица 3. Показатели УЗ-ТКДГ у пациентов исследуемых групп.

Table 3. Parameters of TCD in patients of the studied groups.

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1	p	Группа 2 Group 2	p	Группа 3 Group 3
День выявления признаков ЦВС после операции Day of CVS signs detection after surgery	2,7 ± 2,4	p=0,496	3,3 ± 1,6	p=0,007	1,5 ± 0,4
Индекс Линдегаарда Lindegaard index Перед операцией Before surgery	2,5 ± 0,7	p=0,08	2,1 ± 0,3	p=0,001	2,5 ± 0,8
p	p=0,010		p=0,0002		p=0,374
После операции After surgery	3,5 ± 1,1	p=0,071	2,9 ± 1,1	p=0,471	2,7 ± 1,1
Пиковая систолическая скорость кровотока в СМА Peak systolic blood flow velocity in MCA Перед операцией Before surgery	111,9 ± 47,6	p=0,81	108,6 ± 20,3	p=0,008	130,5 ± 45,8
p	p=0,001		p=0,0001		p=0,3697
После операции After surgery	196,5 ± 74,5		p=0,092		158,0 ± 66,9

ЦВС — цереброваскулярный спазм CVS — cerebrovascular spasm

СМА — средняя мозговая артерия MCA — middle cerebral artery

Дискуссия.

В обеих группах пациентов, у которых за время операции выявлялись ПЗИП со стороны ТЭС–МВП и/или ССВП — с нарастанием НД вследствие развития ОЦИ и без нарастания НД, — отмечается исходно более низкий уровень ПССК в СМА, а также наблюдается сходная динамика показателей УЗ–ТКДГ: статистически значимо нарастает ПССК в СМА и ИЛ на 2–4 сутки после операции. В группе 1 в послеоперационном периоде отмечались более высокие абсолютные значения ПССК ($196,5 \pm 74,5$ см/с), а также ИЛ ($3,5 \pm 1,1$), чем ПССК ($158,0 \pm 66,9$ см/с) и ИЛ ($2,9 \pm 1,1$) в группе 2, однако эти различия не являются статистически значимыми. Вполне вероятно, что они еще не достигли своей значимости ввиду малого объема выборки. При этом в контрольной группе до операции наблюдались статистически значимо более высокие цифры ПССК в СМА ($130,5 \pm 45,8$ см/с), соответствующие уровню умеренного ЦВС по классификации А. Р. Шахновича (ПССК = 120–200 см/с). Эти показатели незначительно нарастали на 1–2 сутки после операции, а затем приходили в норму. Данный факт позволяет предположить, что у всей когорты пациентов с ПЗИП по данным ИОНМ, действуют сходные патогенетические механизмы. Изначальное отсутствие должного прироста уровня МК в остром периоде САК может приводить к преходящим эпизодам олигемии и ишемии мозговой ткани, в кровоснабжении которой участвует несущая аневризму артерия, в ответ на манипуляции хирурга, что находит отражение в преходящем значимом снижении амплитуды ТЭС–МВП и/или ССВП во время операции. Это еще раз доказывает, что наличие ПЗИП по данным ИОНМ отражает снижение в той или иной степени цереброваскулярного резерва, и может являться одним из факторов риска развития ОЦИ.

Нарушение ауторегуляции МК достигает клинической значимости с течением времени у пациентов с более высокими значениями ПССК в СМА и ИЛ, приближающимися к уровню тяжелого ангиоспазма, при наличии других факторов риска, повышающих потребность мозговой ткани в кислороде, однако для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

При сравнении двух групп пациентов с ПЗИП по данным ИОНМ — с нарастанием НД и ОЦИ и без нарастания НД, — было выявлено статистически значимое преобладание в группе 1 пациентов с 3 степенью тяжести по шкале Hunt-Hess, тогда как во второй группе преобладали пациенты 1 и 2 степени тяжести. При этом не было статистически значимых различий по шкале Fischer. Соответственно, пациенты, степень тяжести состояния которых до операции оценивается в 3 балла по шкале Hunt-Hess, требуют более длительного наблюдения в условиях отделения реанимации даже при стабильном состоянии в послеоперационном периоде.

Заключение.

По данным ИОНМ, ПЗИП со стороны ТКМВП и/или ССВП на любом этапе операции могут быть маркером снижения цереброваскулярного резерва и одним из факторов риска развития ОЦИ после клипирования разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее изучение интраоперационных факторов риска развития ОЦИ. Пациенты с преходящими и перманентными ЗИП по данным ИОНМ, степень тяжести которых при поступлении оценивается в 3 и более баллов по шкале Hunt-Hess, у которых в послеоперационном периоде регистрируются высокие цифры ПССК в СМА (порядка 190 см/с и выше), требуют более длительного наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии ввиду высокого риска развития ОЦИ.

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

Бобряков Николай Алексеевич /
Bobriakov Nikolai Alekseevich
<http://orcid.org/0000-0003-3818-2957>

Петров Сергей Иннокентьевич /
Petrov Sergej Innokent'evich
<http://orcid.org/0000-0002-5132-5417>

Серёда Эдуард Валерьевич /
Sereda Eduard Valer'evich
<https://orcid.org/0000-0003-4288-4126>

Москалёв Александр Геннадьевич /
Moskalev Aleksandr Gennad'evich
<https://orcid.org/0000-0002-7360-8856>

Пономарев Александр Анатольевич /
Ponomarev Aleksandr Anatol'evich
<https://orcid.org/0000-0003-0969-9244>

Казанков Иван Юрьевич /
Kazankov Ivan Yur'evich
<https://orcid.org/0000-0002-2502-7184>

Седова Екатерина Юрьевна /
Sedova Ekaterina Yur'evna
<https://orcid.org/0000-0003-0017-4791>

Литература/References

1. Ткачев В.В., Шагал Л.В., Музлаев Г.Г. Тактика лечения пациентов с разрывами церебральных аневризм, что нового? Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2017;9(2):60–71. [Tkachev V. V., Shagal L. V., Muzlaev G. G. Tactics for the treatment of patients with ruptured cerebral aneurysms, what's new? The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov = Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. prof. A. L. Polenova. 2017;9(2):60–71 (In Russ.)] EDN: 41261153
2. Budohoski K.P., Czosnyka M., Smielewski P., et al. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3230–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.669788>.
3. Zhang Y.B., Zheng F., Stavrinou L., et al. Admission Serum Iron as an Independent Risk Factor for Postoperative Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Propensity-Matched Analysis. *Brain Sci*. 2022 Sep 2;12(9):1183. <https://doi.org/10.3390/brainsci12091183>.
4. Scherschinski L., Catapano J. S., Karahalios K. et al. Electroencephalography for detection of vasospasm and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis and systematic review. *Neurosurg. Focus*. 2022.Mar;52(3): E3. <https://doi.org/10.3171/2021.12.FOCUS21656>
5. Suzuki H., Kawakita F., Asada R. Neuroelectric Mechanisms of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 13;23(6):3102. <https://doi.org/10.3390/ijms23063102>.
6. Ghavami F., Choudhri O., Marks M., López JR. Intraoperative neurophysiologic monitoring (IONM) changes associated with a case of delayed thalamic infarct: Implications for postoperative management. *J Clin Neurosci*. 2018 Jan;47:139–142. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.10.035>.



ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ И ГЛИОМАМИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Е. С. Орлова², И. О. Ищенко³, К. К. Куканов¹,
Н. Е. Воинов¹, А. П. Герасимов¹, Н. Е. Иванова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100

РЕЗЮМЕ. У взрослого населения менингиомы наблюдаются в 18–34 % от всех внутричерепных новообразований, уверенно занимая второе место среди опухолей головного мозга и уступая лишь глиомам. При менингиомах заболеваемость равна ~ 4–6 человек на 100 тысяч населения. Глиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями головного мозга: на их долю приходится до 81 % от всех злокачественных новообразований ЦНС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка параметров кислотно-щелочного состояния у пациентов с менингиомами и глиомами в раннем послеоперационном периоде и оценка метаболизма опухолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: рассмотрены данные анализов показателей кислотно-основного состояния пациентов с глиомами и менингиомами, находящихся на лечении на нейрохирургическом отделении № 4 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, которых разделили на две группы: 20 пациентов с high grade опухолями (преимущественно глиомы Grade III и IV, 10 мужчин и 10 женщин) и 19 с low grade (преимущественно менингиомы Grade I, 9 мужчин и 10 женщин). Исследование показателей КЩС проводилось в послеоперационный период, для сравнения был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с high grade опухолями наблюдается повышенное среднее значение рН и пониженное среднее значение pCO_2 , что указывает на газовый ацидоз, а не на ожидаемый изначально метаболический алкалоз. У больных с low grade опухолями отклонений от нормальных значений показателей КЩС не обнаружено. При статистическом анализе по критерию Манна-Уитни наблюдается высокий уровень достоверности по показателям рН и pCO_2 . Для остальных показателей не наблюдаются отклонения от нормальных значений и уровень достоверности низкий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При анализе показателей КЩС пациентов с глиомами было выяснено, что полученные значения указывают на газовый алкалоз, а не на ожидаемый изначально метаболический ацидоз, предположительно в связи с оказанием реанимационного пособия. Из этого можно сделать вывод об отсутствии значимого влияния опухолей на системную метаболику, что позволяет не учитывать её при проведении дальнейших исследований локального опухолевого метаболизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиомы, менингиомы, метаболика, диагностика опухолей, кислотно-щелочное состояние.

Для цитирования: Орлова Е. С., Ищенко И. О., Куканов К. К., Воинов Н. Е., Герасимов А. П., Иванова Н. Е. Оценка параметров кислотно-щелочного состояния у пациентов с менингиомами и глиомами в раннем послеоперационном периоде. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):21–26. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_21.

ASSESSMENT OF PARAMETERS OF THE ACID-BASE STATE AMONG PATIENTS WITH MENINGIOMAS AND GLIOMAS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

E. S. Orlova², I. O. Ishchenko³, K. K. Kukanov¹, N. E. Voinov¹,
A. P. Gerasimov¹, N. E. Ivanova¹¹ «Almazov National Medical Research Centre», 2, Akkuratova st., Saint-Petersburg, 197341, Russia² «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University», 6–8, Lva Tolstogo st., Saint-Petersburg, 197022, Russia³ «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University», 2, Litovskaya st., Saint-Petersburg, 194100, Russia

SUMMARY. In the adult population, meningiomas are observed in 18–34 % of all intracranial neoplasms, confidently taking second place among brain tumors and second only to gliomas. With meningiomas, the incidence is ~ 4–6 people per 100 thousand population. Gliomas are the most common primary brain tumors: they account for up to 81 % of all malignant neoplasms of the central nervous system.

PURPOSE OF THE STUDY: to evaluate the parameters of the acid-base state in patients with meningiomas and gliomas in the early postoperative period and to evaluate the metabolism of tumors.

MATERIALS AND METHODS: the data of analyses of the acid-base state indicators of patients with gliomas and meningiomas being treated at the neurosurgical department No. 4 of the Polenov Neurosurgical Research Institute, who were divided into two groups: 20 patients with high grade tumors (mainly Grade III and IV gliomas, 10 men and 10 women) and 19 with low grade (mostly Grade I meningiomas, 9 males and 10 females). The study of the acid-base state indicators was carried out in the postoperative period, for comparison, the nonparametric Mann-Whitney criterion was used.

RESULTS. Among patients with high grade tumors, there is an increased average pH value and a reduced average pCO₂ value, which indicates gas acidosis, and not the initially expected metabolic alkalosis. Among patients with low grade tumors, deviations from the normal values of the acid-base state were not detected. Mann-Whitney statistical analysis shows a high level of reliability in terms of pH and pCO₂. For the remaining indicators, there are no deviations from normal values and the confidence level is low.

CONCLUSION. During the analysis of the indicators of the acid-base state of patients with gliomas, it was found that the values obtained indicate gas alkalosis, and not the initially expected metabolic acidosis, presumably in connection with the provision of resuscitation benefits. In conclusion, there is no significant effect of tumors on systemic metabolomics, which makes it possible not to take it into account when conducting further studies of local tumor metabolism.

KEY WORDS: gliomas, meningiomas, metabolomics, tumor diagnostics, acid-base status.

For citation: Orlova E. S., Ishchenko I. O., Kukanov K. K., Voinov N. E., Gerasimov A. P., Ivanova N. E. Assessment of parameters of the acid-base state among patients with meningiomas and gliomas in the postoperative period. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):21–26. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_21.

Введение.

У взрослого населения менингиомы наблюдаются в 18–34 % от всех внутричерепных новообразований, уверенно занимая второе место среди опухолей головного мозга и уступая лишь глиомам. [1,8] При менингиомах заболеваемость равна ~ 4–6 человек на 100 тысяч населения, и чаще всего данный вид опухолей возникает на 4–6 десятилетия жизни, особенно среди женщин [17]. Классификация ЦНС Всемирной организации здравоохранения (далее — ВОЗ) по шкале *Grade* от 2016 года подразделяла менингиомы на 3 степени и 15 гистологических вариантов [12,17]. Большинство менингиом (~80 %) относятся к I степени, имея доброкачественную гистологию и индолентное поведение, остальные опухоли (~20 %) — к 2 и 3 степени с более агрессивным течением (рис. № 1) [12]. В классификации ВОЗ 2021 года подчеркивается, что критерии, определяющие атипичную или анапластическую (2 и 3 степени) менингиому, следует применять независимо от основного подтипа. Некоторые молекулярные биомаркеры также связаны с классификацией менингиом, включая мутации SMARCE-1 (светлоклеточный подтип), VAP-1 (рабдоидный и папиллярный подтипы) и KLF-4/TRAF-7 (секреторный подтип), мутацию

промотора TERT61 и/или гомозиготную делецию CDKN2A/B 62 (3-я степень по классификации опухолей ЦНС), H3K27me3 потеря ядерной экспрессии-63 (потенциально худший прогноз) и профилирование метилома-64 (прогностический подтип). [22] Первым генетическим изменением, наблюдаемым при менингиомах, стала делеция хромосомы 22q. Последующие исследования обнаружили, что ген NF2 находится на участке 22q12, кодируя опухолевый супрессор — белок-мерлин (см. табл. № 1) [9,11,12,18,19].

Глиомы же являются наиболее распространенными первичными опухолями головного мозга: на их долю приходится до 81 % от всех злокачественных новообразований ЦНС. [7] В классификации ВОЗ 2016 г. IDH-мутантные диффузные астроцитарные опухоли были отнесены к 3 различным типам опухолей (диффузная астроцитомы, анапластическая астроцитомы и глиобластома) в зависимости от гистологических параметров. В текущей классификации 2021 года, однако, все IDH-мутантные диффузные астроцитарные опухоли считаются одним типом (астроцитомы, IDH-мутантная) и затем классифицируются как опухоли ЦНС 2, 3 или 4 степени ВОЗ. Более того, классификация больше не является полностью гистологической, поскольку наличие гомози-

готовной делеции CDKN2A/B приводит к 4-й степени анаплазии по ВОЗ даже при отсутствии микрососудистой пролиферации или некроза. Для IDH-дикого типа диффузных астроцитарных опухолей у взрослых в ряде работ показано, что наличие 1 или более из 3 генетических параметров (мутация промотора TERT, амплификация гена EGFR, комбинированное увеличение всей хромосомы 7 и потеря всей хромосомы 10 [+7/-10]) кажется достаточной для присвоения наивысшей степени злокачественности: эти 3 генетических параметра включены в качестве критериев для диагностики глиобластомы IDH-дикого типа. [22] Мутации IDH были обнаружены почти в 80 % глиом более низкой степени злокачественности и вторичных глиобластом и примерно в 10 % первичных глиобластом. 90 % глиобластом (4 степень анаплазии), называемых первичными или *de novo*, и примерно 30 % диффузных и анапластических астроцитом (2 и 3 степени анаплазии соответственно) содержат ген IDH дикого типа [7, 10,13,18,22].

IDH-1 (кодон 132), IDH-2 (кодон 172) и IDH-3 — гены, которые кодируют фермент изоцитратдегидрогеназу (IDH), катализирующий окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата (α -KG) с образованием NADPH, необходимого для регенерации восстановленного глутатиона — основного клеточного антиоксиданта. Немутантный фермент IDH-1 локализуется в цитоплазме, пероксисомах и эндоплазматической сети, а IDH-2 и IDH-3 расположены в митохондриальном матриксе [4,15,20].

Мутации IDH-1/2 (для IDH-3 онкогенных мутаций не описано [13]) широко распространены при злокачественных опухолях. Наиболее распространёнными аминокислотными заменами являются миссенс-мутации в гене IDH-1, приводящие к замене сильного, положительно заряженного остатка аргинина в положении 132 аминокислотами с более низкой полярностью, такими как гистидин (H), лизин (K) или цистеин (C), что препятствует образованию водородных связей с участками изоцитрата [4,6,20]. Таким образом, мутантный фермент IDH проявляет пониженное сродство к изоцитрату наряду с повышенным сродством к никотинамидадениндинуклеотидфосфату (NADPH) и α -KG [6,20]. Обычно в опухолевых клетках, несущих гетерозиготные мутации, мутирует только одна копия гена IDH. Образуются гетеродимеры, содержащие версию IDH-1 дикого типа и версию с мутацией R 132H [20]. Компонент димера IDH-1 дикого типа превращает изоцитрат в α -KG с образованием NADPH, тогда как мутантная часть димера проявляет неоморфную активность, восстанавливая α -KG до D-2-гидроксиглутарата (D-2-HG) с потреблением NADPH и образованием NADP⁺. Уровень D-2-HG в клетках с мутированным IDH-1 до 100 раз выше, чем в нормальных тканях, он считается онкометаболитом. Это вещество принимает непосредственное участие в процессах деметилирования в геноме, его избыток приводит к глобальному гиперметилированию ДНК

и гистонов и изменению экспрессии генов. [15,20]. Клетки с мутацией IDH-1 проявляют повышенный окислительный метаболизм в цикле Кребса. Восстановительный метаболизм глутамин подавляется из-за потери α -KG. В ходе мутантной активности IDH-1/2 NADPH активно потребляется, но вырабатывается недостаточно, что приводит к повышению уровня активных форм кислорода (АФК), нестабильности генома, потере контроля роста, клеточной подвижности и инвазивности, — это основные аспекты биологии опухолей. Чрезмерное количество АФК приводит к окислительному повреждению ДНК, липидов и белков [6,20]. Потребление NADPH мутантами IDH также ставит под угрозу липогенез *de novo*, что приводит к усилению зависимости от экзогенных источников липидов. Для удовлетворения потребности в липидах фермент лактатдегидрогеназа А (LDHA) катализирует превращение пирувата, образующегося в результате гликолиза, в L-лактат. Переход от окисления пирувата к молочнокислому брожению известен как эффект Варбурга и считается признаком злокачественности. Он позволяет клетке иметь легкодоступные строительные блоки, такие как аминокислоты и нуклеозиды. Они имеют решающее значение для синтеза макромолекул и органелл, которые позволяют раковой клетке удовлетворять особые потребности в отношении быстрого роста и пролиферации [6,20].

Гиперпродукция лактата приводит к развитию метаболического ацидоза. Метаболический ацидоз — распространенное кислотно-щелочное расстройство, связанное с развитием жизнеугрожающих состояний, при котором уровень pH артериальной крови снижается < 7,35; концентрация бикарбоната (HCO_3^-) < 18 ммоль/л, но парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) при этом не повышается; признаки и симптомы неспецифичны, диагноз устанавливается путём оценки содержания уровня электролитов и газов крови. От раннего распознавания и лечения основной причины метаболического ацидоза зависит выживаемость пациентов. Он приводит к снижению артериального и венозного давления, уменьшению венозного возврата крови к сердцу, падению ударного и минутного объемов, к нарушению нервно-мышечной возбудимости и проводимости, возникновению аритмий, снижению кровоснабжения головного мозга, возникновению тромбозов, гипервентиляции, нарушению функционирования печени и почек, развитию гастроэзофагита [2,3].

У взрослых пациентов мутации IDH являются положительными прогностическими маркерами и имеют наибольшую прогностическую значимость. Но помимо данных мутаций при глиомах могут наблюдаться такие изменения, как делеция CDKN2A, которая в IDH-мутантных астроцитомах является маркером самой высокой степени злокачественности, мутации промотора TERT, изменения EGFR и H3F3A (см. табл. № 1) [5,14,19,20,21].

Таблица 1. Наиболее часто встречаемые мутации при менингиомах и глиомах.

Table 1. The most common mutations in meningiomas and gliomas.

Тип опухоли	Наиболее частые мутации	WHO grade
Астроцитомы, IDH-мутантная	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN 2A/B	2,3,4
Олигодендроглиома с IDH-мутацией, и 1p/19q-коделецией	IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT-промоутер, CIC, FUBP1, NOTCH1	2,3
Глиобластома, IDH-дикий тип	IDH-дикий тип, TERT-промоутер, хромосомы 7/10, EGFR	4
Менингиомы	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF4, SMARCE1, BAP1 в подтипах; H3K27me3; TERT-промоутер, CDKN 2A/B (grade 3)	1, 2, 3

На сегодняшний день хирургическое вмешательство является основным методом лечения. 70–80 % менингиом можно вылечить с помощью резекции, для глиом данный метод лечения также является преобладающим. Таким образом, для опухолей, которые растут или вызывают симптоматику, максимально безопасная хирургическая резекция остается стандартом лечения. Поэтому очень важно проводить грамотную послеоперационную оценку параметров жизнедеятельности нейрохирургических онкобольных [5,8,9,13,16,17,18].

Материалы и методы.

Рассмотрены данные анализов показателей кислотно-основного состояния пациентов с глиомами и менингиомами, находящихся на лечении на нейрохирургическом отделении № 4 РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, которых разделили на две группы: 20 пациентов с high grade опухолями (преимущественно глиомы Grade III и IV, 10 мужчин и 10 женщин) и 19 с low grade (преимущественно менингиомы Grade I, 9 мужчин и 10 женщин). Исследование показателей КЩС проводилось в послеоперационный период, для сравнения был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение.

Были рассмотрены такие показатели кислотно-щелочного состояния, как pH, напряжение кислорода (pO_2), напряжение углекислого газа (pCO_2), избыток оснований (BE), уровень бикарбоната (HCO_3), сатурация (SpO_2). У пациентов с high grade опухолями наблюдается повышенное среднее значение pH и пониженное среднее значение pCO_2 , что указывает на газовый ацидоз, а не на ожидаемый изначально метаболический алкалоз (см. табл. № 2). У больных с low grade опухолями отклонений от нормальных значений показателей КЩС не обнаружено. При статистическом анализе по критерию Манна-Уитни наблюдается высокий уровень достоверности по показателям pH и pCO_2 . Для остальных показателей не наблюдаются отклонения от нормальных значений и уровень достоверности низкий. Стоит отметить, что у ряда пациентов полученные значения pO_2 оказались более 100 мм рт.ст., что может

быть обусловлено только экзогенными причинами, в частности — активной реанимационной тактикой, особенно у пациентов с глиомами, поэтому данный показатель был исключен из сравнения по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2. Средние показатели КЩС у пациентов с high grade и low grade опухолями.

Table 2. Average indicators of acid-base state in patients with high grade and low grade tumors.

Показатель	High grade	Low grade	Достоверность (p)
pH	7,47±0,01	7,41±0,02	0,009
pO_2 , ммHg	99,09±8,74	85,25±8,26	
pCO_2 , ммHg	34,11±0,95	38,77±2,00	0,034
BE	1,37±0,78	-0,53±0,87	0,129
HCO_3 , ммоль/л	24,58±0,75	23,52±0,84	0,66
SpO_2 , %	92,29±3,91	89,68±3,01	0,65

В выборку не включили значительное количество пациентов с менингиомами и глиомами, т.к. анализ показателей КЩС им не проводился. Также немаловажным остается нюанс, что показатели КЩС измерялись несистематично, от первых до четырнадцати суток после оперативного вмешательства.

Заключение.

При анализе показателей КЩС пациентов с глиомами было выяснено, что полученные значения указывают на газовый алкалоз, а не на ожидаемый изначально метаболический ацидоз, предположительно в связи с оказанием реанимационного пособия. Из этого можно сделать вывод об отсутствии значимого влияния опухолей на системную метаболическую регуляцию, что позволяет не учитывать её при проведении дальнейших исследований локального опухолевого метаболизма.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 121031100289–2 «Разработка новых технологий нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы». **Financing.** The study was carried out within the framework of state task № 121031100289–2 «Development of new technologies for neurorehabilitation of patients after surgical treatment of tumors of the central nervous system».

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

Орлова Елизавета Станиславовна/
Elizaveta Orlova

ORCID: 0000-0003-1994-8523

Ищенко Илья Олегович/
Ilya Ishchenko

ORCID: 0009-0001-2950-8444

Куканов Константин Константинович/
Konstantin Kukanov

ORCID: 0000-0002-1123-8271

Воинов Никита Евгеньевич/Nikita Voynov
ORCID: 0000-0001-6608-935X

Герасимов Александр Павлович/
Alexander Gerasimov

ORCID: 0000-0001-9787-8132

Иванова Наталья Евгеньевна/Natalia Ivanova
ORCID: 0000-0003-2790-0191

Литература/References

1. А. Б. Кадашева, А. В. Козлов, М. А. Шифрин и др. Радиоиндуцированные менингиомы: анализ 33 наблюдений. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2020;84(3):53–60. <https://doi.org/10.17116/neiro20208403153>. [Kadasheva A. B., Kozlov A. V., Shifrin M. A., et al. Radiation-induced meningiomas: analysis of 33 cases. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko. 2020;84(3):53–60. (In Russ.).] <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-voprosy-neirokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2020/3/1004288172020031053>
2. В. В. Моррисон, Н. П. Чеснокова, М. Н. Бизенкова. Кислотно-основное состояние. Типовые нарушения кислотно-основного состояния (лекция № 2). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;3(2):273–278. [Morrison V. V., Chesnokova N. P., Bizenkova M. N. Acid-base state. Typical violations of the acid-base state (lecture № 2). International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;3(2):273–278. (In Russ.).] EDN: TMJTGJ
3. Р. Ф. Тепаев, В. А. Ластовка, А. В. Пыталь, и др. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология. 2016;13(4): 384–389. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>. [Tepaev R. F., Lastovka V. A., Pytal A. V., et al. Metabolic Acidosis: Diagnostics and Treatment. Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2016;13(4):384–389. (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-atsidoz-diagnostics-i-lechenie/viewer>
4. Ю. Г. Яковленко. Глиобластомы: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(4):28–35. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35>. [Yakovlenko Y. G. Glioblastoma: the current state of the problem. Medical Herald of the South of Russia. 2019;10(4):28–35. (In Russ.).] <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/970/534>
5. A. Finch, G. Solomou, V. Wykes, U. Pohl, C. Bardella, C. Watts. Advances in Research of Adult Gliomas. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(2):924. DOI:10.3390/ijms22020924. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/924>
6. A. Maus, G. J. Peters. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism. Amino Acids. 2017;49:21–32. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2342-9>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6828266/>
7. A. Sharma, J. J. Graber. Overview of prognostic factors in adult gliomas. Annals of Palliative Medicine. 2021;10(1):863–874. <https://doi.org/10.21037/apm-20-640>. <https://apm.amegroups.com/article/view/48935/html>
8. C. Apra, M. Peyre, M. Kalamarides. Current treatment options for meningioma. Expert Review of Neurotherapeutics. 2018;18(3):241–249. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1429920>. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2018.1429920?journalCode=iern20>
9. J. R. McFaline-Figueroa, T. J. Kaley, I. F. Dunn, W. L. Bi. Biology and Treatment of Meningiomas: A Reappraisal. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2022;36(1):133–146. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.09.003>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858821001180?via%3Dihub>
10. J. G. Nicholson, H. A. Fine. Diffuse Glioma Heterogeneity and Its Therapeutic Implications. Cancer Discovery. 2021;11(3):575–590. <https://doi.org/10.1158/2159-8290>. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2018.1429920?journalCode=iern20>
11. K. Kerr, K. Qualmann, Y. Esquenazi, J. Hagan, D. H. Kim. Familial Syndromes Involving Meningiomas Provide Mechanistic Insight Into Sporadic Disease. Neurosurgery. 2018;83(6):1107–1118. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy121>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235681/>
12. Lee Y. S. Molecular characteristics of meningiomas. Journal of Pathology and Translational Medicine. 2020;54(1):45–63. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.11.05>
13. M. Weller, M. van den Bent, M. Preusser, E. Le Rhun, J. C. Tonn, G. Minniti, M. Bendszus, C. Balana, O. Chinot, L. Dirven, P. French, M. E. Hegi, A. S. Jakola, M. Platten, P. Roth, R. Rudà, S. Short, M. Smits, M. J. B. Taphoorn, A. von Deimling, M. Westphal, R. Soffietti, G. Reifenberger, W. Wick. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nature Reviews Clinical Oncology. 2021;18(3):170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293629/>

14. O. Romanidou, V. Kotoula, G. Fountzilias. Bridging Cancer Biology with the Clinic: Comprehending and Exploiting IDH Gene Mutations in Gliomas. *Cancer Genomics Proteomics*. 2018;15(5):421–436. <https://doi.org/10.21873/cgp.20101>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199574/>
15. P. Wesseling, M. van den Bent, A. Perry. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathologica*. 2015;129:809–827. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1424-1>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436696/>
16. P.K. Brastianos, E. Galanis, N. Butowski, J.W. Chan, I.F. Dunn, R. Goldbrunner, C. Herold-Mende, F.M. Ippen, C. Mawrin, M.W. McDermott, A. Sloan, J. Snyder, G. Tabatabai, M. Tatagiba, J.C. Tonn, P.Y. Wen, K. Aldape, F. Nassiri, G. Zadeh, M. D. Jenkinson, D.R. Raleigh; International Consortium on Meningiomas. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro-Oncology*. 2019;21(1): i18-i31. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy136>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347080/>
17. R.A. Buerki, C.M. Horbinski, T. Kruser, P.M. Horowitz, C.D. James, R. V. Lukas. An overview of meningiomas. *Future Oncology*. 2018;14(21):2161–2177. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0006>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123887/>
18. S. Suppiah, F. Nassiri, W. L. Bi, I. F. Dunn, C. O. Hanemann, C. M. Horbinski, R. Hashizume, C. D. James, C. Mawrin, H. Noushmehr, A. Perry, F. Sahm, A. Sloan, A. Von Deimling, P. Y. Wen, K. Aldape, G. Zadeh; International Consortium on Meningiomas. Molecular and translational advances in meningiomas. *Neuro Oncol*. 2019;21: i4-i17. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy178>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347079/>
19. Sue Han, Yang Liu, Cai S. J., et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential targets. *British Journal of Cancer*. 2020;122: 1580–1589. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0814-x>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250901/>
20. T. G. Krieger, S. M. Tirier, J. Park, K. Jechow, T. Eisemann, H. Peterziel, P. Angel, R. Eils, C. Conrad. Modeling glioblastoma invasion using human brain organoids and single-cell transcriptomics. *Neuro-Oncology*, 2020;22(8):1138–1149. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa091>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7594554/>
21. P. Śledzińska, M. G. Bebyn, J. Furtak, J. Kowalewski, M.A. Lewandowska. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *International Journal of Molecular Science*. 2021;22(19):10373. <https://doi.org/10.3390/ijms221910373>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8508830/>
22. R. Soffiatti, D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, D. J. Brat, I.A. Cree, D. Figarella-Branger, C. Hawkins, H.K. Ng, S.M. Pfister, G. Reifenberger, A. von Deimling, D.W. Ellison. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue 8, August 2021, Pages 1231–1251, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328013/>
23. Баду С.К., Медяник И.А. Факторы, влияющие на трансформацию анапластической глиомы в глиобластому. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2021;13(2–3):14–17. https://drive.google.com/file/d/1GGXTtCzsh_1_nFonCip9cZtUyMe6whcL/view [Badu S. K., Medynik I.A. Factors affecting the transformation of anaplastic glioma to glioblastoma. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2021;13(2–3):14–17. (In Russ.)]
24. В.Е. Трофимов, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко и др. Множественные злокачественные церебральные глиомы. Клинико-патоморфологические особенности и результаты комплексного лечения. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2022;14(4):89–97. DOI10.56618/20712693 https://drive.google.com/file/d/1EiVvz4bzn8hvGZZowCpo_i8gpX0UQLak/view [Trofimov V.E., Ulitin A.Y., Matsko M.V., et al. Multiple malignant cerebral gliomas. clinical-pathomorphological features and results of complex treatment. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(4):89–97. (In Russ.)]



СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Н. О. Деньгина, Н. Е. Иванова, К. А. Самочерных,
К. Б. Абрамов, В. Г. Нездоровина, О. Г. Нездоровин, Т. А. Саломатина,
Г. В. Одинцова, М. В. Диконенко

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

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить социо-демографическую характеристику пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проведено одноцентровое, нерандомизированное, ретроспективное, в параллельных группах исследование в «Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени проф. А. Л. Поленова» — филиале ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ — пациенты нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией. Предмет исследования — социально-демографические показатели.

В исследование включено 100 пациентов с диагнозом височная фармакорезистентная эпилепсия, находившихся на лечении в отделении функциональной нейрохирургии № 2 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова

в 2022 году. По типу оперативного вмешательства пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 — перенесшие резективные операции, группа 2 — деструктивные операции. Были исследованы социальные, демографические, клинические данные в обеих группах и когорте. Социальное функционирование оценивалось по уровню образования, трудоустройства и показателю инвалидности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 1ю группу составили 78 пациентов, 2ю группу — 22 пациента. Возраст пациентов варьировался в диапазоне от 19 до 54 лет, в среднем $32,3 \pm 8,18$ года. Соотношение мужчин к женщинам: 53 % и 47 % соответственно. Средняя продолжительность эпилепсии в когорте составила $20,09 \pm 9,24$ лет, без различий между группами. Уровень образования в когорте характеризовался преобладанием профессионального образования — 42 % по сравнению со средним — 24 % и высшим — 34 %. Безработных в когорте было вдвое больше, чем работающих — 63,9 % и 30,6 % соответственно. Количество пациентов с инвалидностью в когорте — 59 %, в 1-й группе преобладали пациенты с инвалидностью, а во 2-й группе — пациенты без инвалидности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Не выявлено достоверных различий в показателях социального функционирования в группах резективных и деструктивных операций в виду отсутствия разницы в длительности заболевания до обращения к оперативному лечению. Длительное течение заболевания отрицательно влияет на показатели социального функционирования людей с эпилепсией. Когорта нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией характеризуется проблемами социальной адаптации: две трети из них имели инвалидность и не были трудоустроены, четверть пациентов получили только аттестат зрелости и не имели специальности.

Необходимо активно информировать врачей и пациентов о существующих возможностях хирургического лечения эпилепсии для более широкого применения современных методов нейрохирургии эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакорезистентная эпилепсия, хирургия, деструктивные методы, резективные операции, социальное функционирование

Для цитирования: Деньгина Н. О., Иванова Н. Е., Самочерных К. А., Абрамов К. Б., Нездоровина В. Г., Нездоровин О. Г., Саломатина Т. А., Одинцова Г. В., Диконенко М. В. Социальный портрет пациентов нейрохирургического стационара с фармакорезистентной эпилепсией. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):27-33. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_27.

THE SOCIAL AND DEMOGRAPHICS CHARACTERISTICS OF NEUROSURGICAL PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSY

N. O. Dengina, N. E. Ivanova, K. A. Samochernikh, K. B. Abramov, V. G. Nezdorovina,
O. G. Nezdorovin, T. A. Salomatina, G. V. Odintsova, M. V. Dikonenko

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

SUMMARY.

THE PURPOSE OF THE STUDY is to analyze the social and demographic characteristics of neurosurgical patients with drug-resistant epilepsy.

MATERIALS AND METHODS. A non-randomised, retrospective parallel group study was conducted at Polenov Neurosurgical Institute, a branch of Almazov National Research Centre.

THE OBJECT OF THE STUDY was neurosurgical patients with drug-resistant epilepsy. The subject of the study was social and demographic indicators.

The study involved 100 patients diagnosed with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy and treated at the Department of Functional Neurosurgery No. 2 of Polenov Neurosurgical Institute in 2022.

Patients were divided into 2 groups depending on the type of surgical procedure: Group 1 — those who underwent resective surgery, and Group 2 — destructive surgery. Social, demographic and clinical data were examined in both groups and the cohort. Social functioning was assessed by education, employment and disability status.

RESULTS. Group 1 consisted of 78 patients; group 2 included 22 patients. Patients ranged in age from 19 to 54 years, with an average age of 32.3 ± 8.18 years. Males outnumbered females, 53 % and 47 % respectively. The mean duration of epilepsy in the cohort was 20.09 ± 9.24 years, with no difference between groups. The level of education in the cohort was characterised by a preponderance of vocational education at 42 % compared to general secondary education at 24 % and tertiary education at 34 %. There were twice as many unemployed as employed people in the cohort — 63.9 % and 30.6 %. The number of patients with disabilities was 59 %, with patients with disabilities predominating in Group 1 and patients without disabilities in Group 2.

CONCLUSION. There were no significant differences in social functioning between the groups, as there was no difference in the duration of the disease before treatment. Long-term disease progression has a negative impact on social functioning in people with epilepsy. The neurosurgical cohort with drug-resistant epilepsy is characterised by problems of social adjustment: Two-thirds were disabled and unemployed, and a quarter of patients had only a school leaving certificate and no qualifications. There is a need to actively inform physicians and patients about existing surgical management options for epilepsy in order to increase the use of modern epilepsy neurosurgery.

KEY WORDS: drug-resistant epilepsy, surgery, disruption, resective surgery, social functioning

For citation: Dengina N. O., Ivanova N. E., Samochernykh K. A., Abramov K. B., Nezdorovina V. G., Nezdorovin O. G., Salomatina T. A., Odintsova G. V., Dikonenko M. V. The social and demographics characteristics of neurosurgical patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(2):27–33. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_27.

Введение. Современный этап развития эпилептологии характеризуется возрастающим интересом к хирургическим методам лечения эпилепсии наряду с обновлением основных определений и классификаций в эпилептологии [1]. Это стало очевидным на 14-м Европейском конгрессе по эпилепсии, проходившем в Женеве, Швейцария, с 9 по 13 июля 2022 года, где впервые большое количество секций было посвящено различным аспектам хирургического лечения эпилепсии. Изменение позиции Международной лиги по борьбе с эпилепсией в отношении применения термина «противоэпилептический» для описания методов лечения будет способствовать расширению применения хирургического лечения эпилепсии. Эксперты считают, что термин «противоэпилептический» следует использовать для вариантов лечения, которые оказывают непосредственное влияние на течение эпилепсии, вероятность развития эпилепсии или вероятность развития более тяжелой формы эпилепсии. К данным вариантам лечения

относится хирургическое лечение, направленное на удаление этиологического поражения при эпилепсии [2]. В истории хирургии эпилепсии можно выделить три основных этапа [3]. Последний этап, связанный с развитием нейровизуализации, улучшил возможность диагностики структурных поражений в этиологии эпилепсии, что расширяет показания к хирургическому лечению эпилепсии [4]. Повышение качества визуализации эпилептогенных повреждений открывает возможности для применения хирургических методов с целевым воздействием на эпилептический очаг, открывает путь деструктивным методам нейрохирургии. Это соответствует социальным требованиям [5].

Изменение организационной модели медицинской помощи, основанной на принципах четырех «П»: персонализации, предикции, превентивности, партисипативности, требует использования современных диагностических технологий [6]. Это определяет развитие функциональной нейрохирургии,

в которой используются различные виды деструкции или стимуляции целевых структур головного мозга [7]. Минимально инвазивные хирургические методики расширяют возможности применения нейрохирургии и позволяют избежать экономических потерь для государства и инвалидизации пациентов [5]. Усовершенствованные методы диагностики и лечения позволят улучшить социализацию пациентов, минимизировать постоперационные осложнения и трудовые потери, связанные с болезнью [8–9].

Эволюция нейрохирургических стратегий требует увеличения теоретических и практических исследований в этой области [5]. Новые методики нуждаются в разработке показаний, стратификации рисков осложнений, прогнозирования эффективности хирургического вмешательства. Выбор оптимального подхода к хирургическому лечению в зависимости от этиологии заболевания и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией на данном этапе является важной инициативой, характеризующей современный уровень развития проблемы хирургического лечения эпилепсии.

Мезиальная височная эпилепсия относится к часто оперируемым формам эпилепсии с наиболее высокими показателями эффективности. Однако особенности строения и функциональная значимость мезиальных структур связаны и с высоким процентом осложнений хирургического лечения, в первую очередь, нарушений памяти [10]. Это определило значимость развития деструктивных методов лечения в дополнение к классическим резективным методам хирургического лечения мезиальной височной эпилепсии с целью снижения частоты постоперационных осложнений [11]. Однако стадийность формирования фармакорезистентности требует применения деструктивных методов хирургии эпилепсии при более короткой длительности заболевания для повышения эффективности хирургического вмешательства [12–13]. Это позволит снизить бремя эпилепсии в целом.

Для понимания проблем хирургии эпилепсии и разработки путей совершенствования медицинской помощи необходима оценка социального бремени заболевания, демографической характеристики пациентов. Однако социо-демографические данные пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией изучены недостаточно.

Целью данной работы является изучить социо-демографическую характеристику пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ).

Материал и методы.

Дизайн исследования

Было проведено одноцентровое, нерандомизированное, ретроспективное, в параллельных группах исследование в «Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени проф. А. Л. Поленова», филиале ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Объект исследования — больные нейрохирургического стационара с фармакорезистентной эпилепсией. Предмет исследования — социально-демографические показатели.

Обзор групп

Исследование основано на результатах обследования и лечения 100 пациентов с ФРЭ после нейрохирургического лечения эпилепсии в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Диагноз ФРЭ основывался на определениях и классификациях, разработанных и утвержденных ИАЕ (2017 г.): определение эпилепсии, фармакорезистентности, классификация эпилепсии и эпилептических приступов, эпистатуса [11].

Критерии включения:

1. Подписанная форма информированного согласия.
2. Мезиальные височные эпилепсии.
3. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия.
4. Лезиональные и нелезиональные формы эпилепсии длительностью более 2 лет.
5. Установленный диагноз фармакорезистентная эпилепсия.
6. Проведенное хирургическое лечение ФРЭ в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова.
7. Доступность кагамнеза после проведения хирургического лечения.
8. Способность удовлетворительно ответить на вопросы анкеты.

Критерии невключения:

1. Тип оперативного вмешательства — нейростимуляция, имплантация электродов.
2. Экстратемпоральная фокальная эпилепсия.
3. Наличие соматической патологии, утяжеляющей состояние пациента и ухудшающей общий прогноз.
4. Пациенты моложе 18 лет.

Критерии исключения:

1. Генерализованные формы эпилепсии.
2. Пациент неспособен понять вопросы анкет.
3. Отказ от любого коммуникативного акта, прекращение коммуникации.

Пациенты были разделены на 2 группы по типу хирургического вмешательства; группа 1 — перенесшие резективную операцию, группа 2 — перенесшие деструктивную операцию.

Данные о начале заболевания, развитии болезни и лечении были получены из выписок из больниц, где пациенты ранее проходили лечение, а также из анамнеза — интервью с пациентами и их родственниками. Все пациенты прошли необходимые исследования на предмет соответствия критериям включения/исключения. Критерии включения/исключения были выбраны для обеспечения безопасности пациентов и достоверности полученных данных. Исследованы социальные, демографические, клинические данные в группах и когорте. Социальное функционирование

оценивалось по уровню образования, трудоустройства и показателю инвалидности.

Этические аспекты

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Все пациенты подписали форму информированного согласия. Этический комитет Национального Медицинского Исследовательского Центра им. В. А. Алмазова одобрил данный проект 22.04.2022 г. под номером 2304–22.

Анализ статистических данных

Анализ статистических данных, полученных в ходе исследования, проводился с использованием прикладных статистических программ PSPP. Для показателей с приблизительно нормальным распределением результаты представляли в виде среднего арифметического (M), стандартной ошибки среднего (m) и количества признаков в группе (n); в остальных случаях результаты представляли в виде медианы и квартилей. Критерий значимости был установлен на уровне $p < 0,05$. Непараметрическим показателям связи между переменными оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для выявления различий между подгруппами по отдельным переменным использовались различные варианты дисперсионного анализа: параметрический (ANOVA) и непараметрический (Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis H-test).

Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от вида хирургического вмешательства; группа 1 — перенесшие резекционную операцию — 78 пациентов (78 %), группа 2 — перенесшие деструктивную операцию — 22 пациента (22 %).

Демографические показатели

Средний возраст в когорте — $32,3 \pm 8,18$ лет, \min — 19 лет, \max — 54 года. Распределение по полу: 53 % мужчин, 47 % женщин. Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Клинические показатели

Средняя продолжительность эпилепсии в когорте составила $20,09 \pm 9,24$ лет, без различий между группами. В зависимости от длительности заболевания выделены четыре группы: 3–5 лет, 6–10 лет, 11–20 лет и более 20 лет фармакорезистентной эпилепсии (Рисунок 1).

Таким образом, преобладали пациенты с длительными сроками заболевания, 77 % пациентов страдали эпилепсией более 10 лет.

В когорте все пациенты (100 %) имели мезиальную височную эпилепсию с установленной фармакорезистентностью и неконтролируемыми приступами. Клиническая картина эпилепсии представлена в таблице 2.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики в группах и когорте.

Table 1. Social and demographic characteristics in groups and cohort.

признак	1 гр		2 гр		Когорта	
	чел	%	чел	%	чел	%
Распределение по полу						
Пол мужской	44	56,41	9	40,91	53	53
Пол женский	34	43,59	13	59,09	47	47
Всего	78	78	22	22	100	100
Распределение по возрасту						
Средний возраст	32,64±8,19		31,09±8,21		32,3±8,18	
минимум	19		20		19	
максимум	54		46		54	

Демографические данные по возрасту не различались в группах.

Соотношение по полу в группах: группа 1 — м: ж = 1,3, группа 2 — м: ж = 0,6, в когорте — м: ж = 1,12.



Рисунок 1. Распределение пациентов по длительности заболевания. Figure 1. Patient distribution according to epilepsy duration.

Таблица 2. Клиническая характеристика фармакорезистентной эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. Table 2. Clinical features of drug-resistant epilepsy in neurosurgical patients.

признак	1 гр		2 гр		Когорта	
	чел	%	чел	%	чел	%
Диагноз						
Височная эпилепсия	73	73	14	14	87	87
Лобно-височная	4	4	2	2	6	6
Гамартома	0	0	3	3	3	3
Височная эпилепсия плюс	1	1	3	3	4	4
Латерализация эпилептического очага						
правосторонняя	43	43	10	10	53	53
левосторонняя	34	34	12	12	42	42
билатеральная	1	1	0	0	5	5
Тип течения фармакорезистентной эпилепсии						
стойкий	62	62	18	18	80	80
рецидивирующий	13	13	4	4	17	17
не ФРЭ	3	3	0	0	3	3
Длительность заболевания						
Средняя длительность	20,68±8,94		18±10,18		20,09±9,24	
минимум	4		4		4	
максимум	41		42		42	
Возраст дебюта						
Средняя длительность	12,18±8,94		13,09±6,96		12,38±8,52	
минимум	0,3		4		0,3	
максимум	52		27		52	

Дебют эпилепсии в обеих группах преобладал в детском возрасте. Средний возраст дебюта приходился на пубертатный период в обеих группах.

Таким образом, тенденция к позднему обращению к хирургическим методам лечения характерна для пациентов обеих групп.

Социальное функционирование

Социальное функционирование оценивалось по показателям социальной активности: уровням образования, трудовой занятости и инвалидности. Социальные характеристики пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Социальные и демографические характеристики в группах и когорте. Table 3. Social and demographic characteristics in groups and cohort.

признак	1 гр		2 гр		Когорта	
	чел	%	чел	%	чел	%
Инвалидность						
есть	49	49,49	9	9,09	58	58,59
нет	29	28,28	13	13,13	42	41,41
всего	78	77,77	22	22,22	100	100
Рабочая занятость						
трудоустроен	17	23,61	5	6,94	22	30,56
не трудоустроен	38	52,78	8	11,11	46	63,89
студент	2	2,78	1	1,39	3	4,17
пенсионер	1	1,39	0	0	1	1,39
Уровень образования						
среднее	21	21,21	3	3,03	24	24,24
профессионально-техническое	33	33,33	8	8,08	41	41,41
высшее	23	23,23	11	11,11	34	34,34
Семейное положение						
не состоит в браке	44	45,36	12	12,37	56	57,73
состоит в браке	30	30,93	8	8,25	38	39,18
в гражданском браке	3	3,09	0	0	3	3,09
Показатель детности						
есть дети	53	56,99	17	18,28	70	75,27
нет детей	18	19,35	5	5,38	23	24,73

Уровень образования в когорте характеризовался превалированием профессионального образования — 42 % по сравнению со средним — 24 % и высшим — 34 %. В группе 1 преобладали пациенты со средним и высшим образованием, в группе 2 половина пациентов имела высшее образование. Безработных в когорте было вдвое больше, чем работающих — 63,9 % и 30,6 %, 4,2 % учились, без различий между группами. Количество пациентов с инвалидностью составило 59 %, в 1-й группе преобладали пациенты с инвалидностью, а во 2-й группе — пациенты без инвалидности.

Обсуждение. Таким образом, когорта пациентов с ФРЭ характеризуется преобладанием молодых, трудоспособных лиц репродуктивного возраста с длительным течением заболевания до обращения в нейрохирургический стационар и нарушенной социальной адаптацией. Социально-демографические характеристики нейрохирургических пациентов с ФРЭ отражают социальные проблемы эпилепсии: позднее обращение к хирургическим методам лечения и социальную дезадаптацию пациентов при большой длительности заболевания [13]. Длительность эпилепсии до обращения в нейрохирургический стационар не только ухудшает социальное функционирование пациентов с эпилепсией, но и тормозит применение современных методов хирургического лечения.

Преобладание пациентов первой группы (перенесшие резективные операции) обусловлено рядом причин. Резективные методы исторически являются традиционными хирургическими методами лечения фармакорезистентной эпилепсии. Деструктивные методы относятся к современным методам лечения и еще широко не внедрены в клиническую практику [4–5]. Отрицательную роль во внедрение деструктивных методов играет феномен позднего обращения к хирургическому лечению эпилепсии. Длительность заболевания способствует эпилептизации головного мозга, формированию эпилептической системы [13]. Показатели эффективности деструктивных методов выше у пациентов с короткой длительностью эпилепсии [5]. Однако позднее обращение к хирургическим методам лечения снижает показатели эффективности и ограничивает применение метода. В нашем исследовании отсутствие достоверных различий в демографических показателях и длительности заболевания в группах отражает современное состояние проблемы.

В то же время проведенные нами ранее исследования показали, что субъективная готовность пациентов к хирургическим методам лечения опережает реальные сроки в три раза [14]. Исследование коморбидной тревоги и депрессии у пациентов с ФРЭ в нейрохирургическом стационаре показало доминирование отсутствия значимых нарушений, что говорит об обдуманном выборе хирургического метода лечения [15].

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что в настоящее время социальное сознание отстает от возможностей хирургического лечения ФРЭ, что негативно сказывается на социаль-

ном функционировании людей с эпилепсией и увеличивает социальное бремя заболевания.

Заключение. Не выявлено достоверных различий в показателях социального функционирования в группах резективных и деструктивных операций в виду отсутствия разницы в длительности заболевания до обращения к оперативному лечению. Длительное течение заболевания отрицательно влияет на показатели социального функционирования людей с эпилепсией. Когорта нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией характеризуется проблемами социальной адаптации: две трети из них имели инвалидность и не были трудоустроены, четверть пациентов получили только аттестат зрелости и не имели специальности. Необходимо активно информировать врачей и пациентов о существующих возможностях хирургического лечения эпилепсии для более широкого применения современных методов нейрохирургии эпилепсии.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00119-22-00, «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией», номер ЕГИСУ — 122011900530–8 (2022–2024 гг.).

Financing. The work was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 056-00119-22-00 Topic 'Risk stratification, selection of optimal surgical treatment strategy and prediction of outcomes in patients with drug-resistant structural epilepsy'). EGISU No. 122011900530–8 (2022–2024).

ORCID авторов / ORCID of authors

Денъгина Нина Олеговна/Dengina Nina Olegovna
<https://orcid.org/0000-0003-2667-7717>

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

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

Абрамов Константин Борисович/
Abramov Konstantin Borisovich
<https://orcid.org/0000-0002-1290-3659>

Нездоровина Виктория Геннадьевна/
Nezdorovina Victoria Gennadyevna
<https://orcid.org/0000-0001-5956-5282>

Нездоровин Олег Викторович/
Nezdorovin Oleg Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0001-9639-5243>

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

Диконенко Михаил Викторович/
Dikonenko Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-8701-1292>

Литература/ References

- Legnani M, Bertinat A, Decima R, Demicheli E, Higgie JR, Preve F, Braga P, Bogacz A, Scaramelli A. Applicability and contribution of the new ILAE 2017 classification of epileptic seizures and epilepsies. *Epileptic Disord.* 2019;21(6):549–554. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1108>
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Крылов В. В., Гехт А. Б., Трифонов И. С., Лебедева А. В., Каймовский И. Л., Синкин М. В., Григорьева Е. В., Гришкина М. Н., Шишкина Л. В., Кочеткова О. О. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016;116(92):1318. [Krylov VV, Gekht AB, Trifonov IS, Lebedeva AV, Kaïmovskii IL, Sinkin MV, Grigorieva EV, Grishkina MN, Shishkina LV, Kochetkova OO. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2016;116(92):1318. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169213-18>
- Ситников А. Р., Скоробогатова В. А., Маслова Н. Н. Современные нейрохирургические подходы к терапии структурных эпилепсий. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 70–77. [Sitnikov A. R., Skorobogatova V. A., Maslova N. N. Current neurosurgical approaches to treatment of structural epilepsies. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2019;13(1):70–77. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.1.8>
- Engel J Jr. Progress in epilepsy: reducing the treatment gap and the promise of biomarkers. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(2):150–154. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f4edc3>
- Шляхто Е. В., Яковенко И. В. медицина, ориентированная на исход заболевания. *Трансляционная медицина.* 2017;4(1):6–10. [Shlyakhto E. V., Vasilievich Yu. I. Outcome-based healthcare. *Translational Medicine.* 2017;4(1):6–10. (In Russ.)]
- Berl MM, Zimmaro LA, Khan OI, Dustin I, Ritzl E, Duke ES, Sepeta LN, Sato S, Theodore WH, Gaillard WD. Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy. *Ann Neurol.* 2014;75(1):33–42. <https://doi.org/10.1002/ana.24015>
- Karami M, Mehvari Habibabadi J, Nilipour R, Varekaini M, Gaillard WD, Soltanian-Zadeh H. Presurgical Language Mapping in Patients with Intractable Epilepsy: A Review Study. *Basic Clin Neurosci.* 2021;12(2):163–176. <https://doi.org/10.32598/bcn.12.2.2053.1>
- Trimmel K, Caciagli L, Xiao F, van Graan LA, Koeppe MJ, Thompson PJ, Duncan JS. Impaired naming performance in temporal lobe epilepsy: language fMRI responses are modulated by disease characteristics. *J Neurol.* 2021;268(1):147–160. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10116-x>
- Baumgartner C, Koren JP, Britto-Arias M, Zoche L, Pirker S. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery. *F1000Res.* 2019;8: F1000 Faculty Rev-1818. Published 2019 Oct 29. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17714.1>
- Baxendale S, Baker GA. Uses and abuses of the neuropsychological assessment in the presurgical evaluation of epilepsy surgery candidates. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;18:100507. Published 2021 Nov 23. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100507>
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Одинцова Г. В., Александров М. В., Улитин А. Ю., Колотева А. В. Влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018;10(3):44–51. [Odintsova G. V., Aleksandrov M. V., Ulitin A. Yu., Koloteva A. V. Duration of epilepsy and severity of the disease in neurosurgical patients. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018;10(3):44–51. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.044-051>
- Ушанов В. В., Одинцова Г. В., Герасимов А. П., Нездоровина В. Г., Иванова Н. Е., Улитин А. Ю. Хирургическое лечение эпилепсии: субъективная готовность пациентов. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова.* 2020; 12(3): 31–36. [Ushanov V. V., Odintsova G. V., Gerasimov A. P., Nezdorovina V. G., Ivanova N. E., Ulitin A. YU. Surgical treatment for epilepsy: subjective patient readiness. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov.* 2020; 12(3): 31–36. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 44019535
- Банникова В. Д., Самочерных К. А., Деньгина Н. О., Одинцова Г. В. Персонализированное лечение эпилепсии: гендерные особенности коморбидных аффективных расстройств при фармакорезистентной эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(1):63–72. [Bannikova V. D., Samochernykh K. A., Dengina N. O., Odintsova G. V. Personalised treatment for epilepsy: gender-specific comorbid emotional disturbances in drug-resistant epilepsy in neurosurgical patients. *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022;2(1):63–72. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-1-63-72>



КОГНИТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЛЕКСА ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ HABILECT

Н. Е. Иванова¹, М. Ю. Ефимова^{1,2}, С. С. Кияшко¹

¹«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

²СПбГБУЗ «Николаевская больница», Константиновская ул., 1, Петергоф, Санкт-Петербург, 198510

РЕЗЮМЕ. Компьютерные программы — метод, эффективно дополняющий когнитивную реабилитацию нейрохирургических больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — сравнительная оценка эффективности когнитивной реабилитации у нейрохирургических больных с изолированным применением методов психокоррекции и их сочетанием с компьютерной программой Habilect.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Среди исследуемых 33 пациента (19 мужчин и 14 женщин, средний возраст 58,35±14,75 лет) перенесли нетравматическое внутричерепное кровоизлияние, 38 были оперированы по поводу опухоли головного мозга (20 женщин, 18 мужчин, средний возраст 54,38±15,27 лет). 33 пациента проходили сеансы нейропсихологической коррекции изолированно, 38 — в сочетании с компьютерной программой Habilect.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний балл MMSE в группе пациентов, занимавшихся по программе Habilect, составил при поступлении 25,25 (20,25; 27,0) балла, при выписке — 28,0 (25,75; 28,75), показатель динамики составил 2,5 (1,50; 4,0) балла. Средний балл FAB был при поступлении 14,5 (12,25; 15,0) баллов, при выписке — 17,25 (15,0; 18,25) баллов, показатель динамики был 2,75 (2,0; 3,0). Средний балл по шкале Рошиной составил при поступлении 24,0 (17,0; 25,0) балла, при выписке — 15,0 (12,0; 22,0) баллов, показатель динамики составил 4,0 (3,0; 6,0) балла.

Средний балл MMSE в контрольной группе при поступлении составил 25,5 (20,75; 27,25) баллов, при выписке — 28,5 (24,75; 29,0) балла, показатель динамики составил 2,75 (1,0; 4,25) баллов. Средний балл FAB при поступлении был 15,0 (11,25; 16,75) баллов, при выписке — 17,5 (16,75; 18,0) баллов; показатель динамики — 2,25 (1,0; 3,25) балла. При тестировании по шкале Рошиной средний балл при поступлении составил 17,75 (14,5; 24,0) балла, при выписке — 12,5 (10,25; 15,75) баллов; показатель динамики — 5,0 (3,25; 8,25) баллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, представляется целесообразным использование компьютерных программ как дополнительного реабилитационного метода у больных молодого возраста, имеющих легкие и умеренные нарушения высших корковых функций, особенно в сфере пространственного гнозиса и праксиса

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. Нетравматическое внутричерепное кровоизлияние, опухоль головного мозга, MMSE, тест Рошиной, когнитивная реабилитация, нейропсихологическая коррекция, Habilect.

Для цитирования: Иванова Н. Е., Ефимова М. Ю., Кияшко С. С. Когнитивная реабилитация при нейрохирургической патологии головного мозга с применением комплекса виртуальной реабилитации Habilect. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):34–40. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_34.

COGNITIVE REHABILITATION IN NEUROSURGICAL PATHOLOGY OF THE BRAIN USING THE HABILECT VIRTUAL REHABILITATION COMPLEX

N. E. Ivanova¹, M. Yu. Efimova^{1,2}, S. S. Kiiashko¹

¹“Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre”,
12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia

² Nikolaev hospital, Konstantinovskaya st., 1, Saint Petersburg, 198510

RESUME. Computer programs are a method that effectively complements the cognitive rehabilitation of neurosurgical patients.

THE AIM OF THE STUDY is a comparative assessment of the effectiveness of cognitive rehabilitation in neurosurgical patients with isolated use of psychocorrection methods and their combination with the Habilect computer program.

MATERIALS AND METHODS: Among the studied 33 patients (19 men and 14 women, average age 58,35±14,75 years) suffered a non-traumatic intracranial hemorrhage, 38 were operated on for a brain tumor (20 women, 18 men, average age 54,38±15,27 years). 33 patients underwent neuropsychological correction sessions in isolation, 38 — in combination with the Habilect computer program.

RESULTS. The average MMSE score in the group of patients who studied under the Habilect program was 25,25 (20,25; 27,0) points at admission, 28,0 (25,75; 28,75) at discharge, the dynamics index was 2.5 (1.50; 4.0) points. The average FAB score was 14,5 (12,25; 15,0) points at admission, 17,25 (15,0; 18,25) points at discharge, the dynamics index was 2.75 (2.0; 3.0). The average score on the Roschina scale was 24,0 (17,0; 25,0) points at admission, 15,0 (12,0; 22,0) points at discharge, the dynamics indicator was 4,0 (3,0; 6,0) points.

The average MMSE score in the control group at admission was 25,5 (20,75; 27,25) points, at discharge — 28,5 (24,75; 29,0) points, the dynamics index was 2,75 (1,0; 4,25) points. The average FAB score at admission was 15,0 (11,25; 16,75) points, at discharge — 17,5 (16,75; 18,0) points; dynamics indicator — 2,25 (1,0; 3,25) points. When tested on the Roschina scale, the average score at admission was 17,75 (14,5; 24,0) points, at discharge — 12,5 (10,25; 15,75) points; dynamics indicator — 5,0 (3,25; 8,25) points.

CONCLUSION. Thus, it seems appropriate to use computer programs as an additional rehabilitation method in young patients with mild and moderate disorders of higher cortical functions, especially in the field of spatial gnosis and praxis

KEYWORDS. Non-traumatic intracranial hemorrhage, brain tumor, MMSE, Roschina test, cognitive rehabilitation, neuropsychological correction, Habilect.

For citation: Ivanova N. E., Efimova M. Yu., Kiyashko S. S. Cognitive rehabilitation in neurosurgical pathology of the brain using the Habilect Virtual rehabilitation Complex. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2023;15(2):34–40. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_34.

Введение. Концепция реабилитации с применением методики автоматизированных компьютерным зрением нейропроб сформирована на основе теории функциональных систем П. К. Анохина и принципов нейроэволюционной теории Дж. Эдельмана. П. К. Анохин функцию понимает как активность, направленную на достижение целостного результата, для реализации которого нейроны головного мозга формируют новые связи. Результатом формирования новой функциональной системы является научение [1]. В основе формирования новых функциональных систем при научении лежит селекция нейронов из резерва. Согласно нейроэволюционной теории, нейроны когнитивно или поведенчески специализированы; функционирующие нейроны борются за место связывания, и механизм конкуренции лежит в основе формирования функций [1, 2].

Преимуществами восстановительного обучения с использованием методики автоматизированных компьютерным зрением нейропроб является увеличение точности измерения и фиксации результатов выполнения задания [3], доступность и низкая трудозатратность процедуры реабилитации, воспроизведение результатов выполнения заданий и анализ результативности во всей длительности восстановительного периода, самостоятельное поддержание пациентами результатов восстановления в условиях удаленного доступа (вне стационара).

Комплекс Habilect — это безмаркерная система для диагностики и реабилитации. Без датчиков на теле пациента или платформы врач получает оценку баланса, походки, нагрузки на суставы, плюс реабилитационный комплекс с биологической обратной связью с дополненной реальностью и мотивационными играми. На каждом этапе процесса реабилитации Habilect выполняет свои задачи: диагностика, создание курса упражнений, контроль за правильным выполнением упражнений, контроль за самостоятельной работой пациента на дому между визитами

к врачу, оценка эффективности назначенной терапии, создание отчетов на протяжении всего процесса реабилитации. Его цель обеспечить восстановление двигательных и когнитивных функций пациента благодаря регулярным занятиям и применению БОС.

Цель данного исследования — оценить эффективность программы Habilect для когнитивной реабилитации пациентов нейроонкологического и сосудистого профиля.

Материалы и методы. Среди исследуемых 33 пациента (19 мужчин и 14 женщин, средний возраст $58,35 \pm 14,75$ лет) перенесли нетравматическое внутричерепное кровоизлияние, 38 были оперированы по поводу опухоли головного мозга (20 женщин, 18 мужчин, средний возраст $54,38 \pm 15,27$ лет). Для оценки эффективности применения компьютерных программ когнитивной реабилитации была набрана группа из 38 пациентов (11 были оперированы по поводу вестибулярной шванномы, 7 — менингиомы, 2 — астроцитомы, 11 — гипертензивных кровоизлияний, 7 — аневризматических кровоизлияний), которые, помимо традиционных занятий с нейропсихологом, занимались на персональном компьютере с применением комплекса Habilect, содействующего в функциональной активной реабилитации благодаря визуализации процесса.

Контрольная группа включала 33 пациента (10 оперированных по поводу вестибулярной шванномы, 8 — менингиомы, 8 — гипертензивных кровоизлияний, 7 — аневризматических кровоизлияний), занимавшихся индивидуально и в малых группах с нейропсихологом. Полученные в результате исследования данные прошли компьютерную обработку Statistica 10 (Stat Soft, США) с применением медианы (Me), квартилей (25 %, 75 %). Критерием достоверности служил критерий Манна-Уитни (U). Дизайн настоящего исследования позволяет оценить эффективность сочетания инновационного и традиционного методов реабилитации.

Средний балл MMSE в группе пациентов, занимавшихся по программе Habilect, составил при поступлении 25,25 (20,25; 27,0) балла, при выписке — 28,0 (25,75; 28,75), показатель динамики составил 2,5 (1,50; 4,0) балла. Средний балл FAB был при поступлении 14,5 (12,25; 15,0) баллов, при выписке — 17,25 (15,0; 18,25) баллов, показатель динамики был 2,75 (2,0; 3,0). Средний балл по шкале Рощиной составил при поступлении 24,0 (17,0; 25,0) балла, при выписке — 15,0 (12,0; 22,0) баллов, показатель динамики составил 4,0 (3,0; 6,0) балла.

Средний балл MMSE в контрольной группе при поступлении составил 25,5 (20,75; 27,25) баллов, при выписке — 28,5 (24,75; 29,0) балла, показатель динамики составил 2,75 (1,0; 4,25) баллов. Средний балл FAB при поступлении был 15,0 (11,25; 16,75) баллов, при выписке — 17,5 (16,75; 18,0) баллов; показатель динамики — 2,25 (1,0; 3,25) балла. При тестировании по шкале Рощиной средний балл при поступлении составил 17,75 (14,5; 24,0) балла, при выписке — 12,5 (10,25; 15,75) баллов; показатель динамики — 5,0 (3,25; 8,25) баллов. При сопоставлении показателей динамики с таковыми пациентов контрольной группы статистически значимых различий выявлено не было.

Результаты. В таблице 1 подробно представлены результаты тестирования по шкале Рощиной пациентов, занимавшихся по программе Habilect.

При тестировании по Рощиной в группе пациентов, занимавшихся по программе Habilect, и в контрольной группе показатели динамики статистически не различались при выполнении следующих упражнений: запоминание 9 слов, отсроченное воспроизведение, решение арифметической задачи, серийное вычитание, заучивание 10 слов, актуализация знаний из прошлого, запоминание 9 слов, имеющих общий признак, ($p>0,05$). Применение программы позволило статистически значимо улучшить показатели динамики для следующих упражнений: рисунок 3 геометрических фигур ($U=97,5$, $p<0,01$), расстановка стрелок часов ($U=43,5$, $p<0,05$), тест зрительной памяти ($U=58$, $p<0,05$). Таким образом, использование программы Habilect способствовало восстановлению зрительного и пространственного гнозиса, пространственного праксиса, кратковременной зрительной памяти, то есть высших корковых функций, оперирующих визуальными образами. Современные виртуальные технологии дают возможность применять в когнитивной реабилитации трехмерные модели, более наглядные, чем классические нейропсихологические пособия. При этом коррекция расстройств мышления требует тщательного индивидуального подбора упражнений определенной направленности и уровня сложности, и в этом случае более оправданы классические занятия с нейропсихологом.

Таблица 1. Динамика когнитивного статуса пациентов, занимавшихся по программе Habilect, и пациентов контрольной группы, оцененная в показателях шкалы Рощиной. **Table 1.** Dynamics of the cognitive status of patients who studied under the Habilect program and patients of the control group, evaluated in terms of the Roshchina scale.

Оцениваемый параметр	Поступление		Выписка		Показатель динамики	
	Habilect	Контр.	Habilect	Контр.	Habilect	Контр.
Запоминание 9 слов	1,61±0,55*	1,45±0,76	1,45±0,49	1,33±0,75	0,15±0,35	0,17±0,37
Рисунок 3 геометрических фигур	0,79±0,51	0,74±0,75	0±0	0,47±0,62	0,81±0,55	0,30±0,57
Серийное вычитание	1,50±1,47	1,35±1,85	0,87±1,61	0,85±1,38	0,75±0,81	0,83±1,38
Отсроченное воспроизведение	2,43±0,57	1,99±0,81	2,18±1,03	2,0±0,65	0,33±0,51	0,12±0,28
Тест зрительной памяти	6,88±1,34	4,35±2,28	4,08±1,54	3,38±1,47	2,77±0,83	1,25±1,75
Расстановка стрелок часов	2,31±1,28	1,65±1,37	0,45±0,74	1,15±0,88	1,41±0,75	0,42±0,33
Решение арифметической задачи	0,87±1,44	1,73±1,45	0,40±0,77	1,08±1,70	0,41±0,77	0,69±1,05
Заучивание 10 слов	3,0±0	2,71±0,78	2,68±0,75	2,55±1,00	0,31±0,74	0,15±0,57
Называние предметов одной категории	1,31±1,27	1,79±1,44	1,12±1,20	1,27±1,38	0,17±0,34	0,55±0,87
Запоминание 9 слов, имеющих общий признак	0,70±0,78	0,95±0,84	0,55±0,51	0,87±0,79	0,15±0,37	0,12±0,29
Актуализация знаний из прошлого	0,31±0,75	0,81±0,80	0,15±0,34	0,65±0,77	0,15±0,35	0,12±0,34
Интерпретация пословицы	1,27±0,93	1,47±1,05	1,27±0,88	1,05±1,14	0±0	0,35±0,77

Примечание: *среднее, среднеквадратичное отклонение

Habilect — группа пациентов, занимавшихся по программе Habilect

Контр. — контрольная группа

Таблица 2 отражает динамику когнитивного статуса пациентов разного возраста, занимавшихся по программе Habilect.

Из таблицы 2 видно, что для пациентов молодого возраста сочетание программы Habilect с классической нейропсихологической коррекцией было статистически значимо эффективнее, чем изолированные занятия с нейропсихологом (для показателей динамики Рошиной $U=27,5$, $p<0,05$). В среднем и пожилом возрасте результаты в основной и контрольной группах были сопоставимы ($p>0,05$ для всех показателей динамики).

Таблица 3 отражает динамику когнитивного статуса пациентов с разной степенью выраженности когнитивных нарушений, занимавшихся по программе Habilect

По данным таблицы 3, применение программы Habilect было статистически эффективно среди пациентов, набравших при поступлении 28–30 баллов по шкале MMSE (для показателей динамики теста Рошиной $U=6,5$, $p<0,01$). Больные с предметными когнитивными нарушениями (24–27 баллов

по MMSE) несколько лучше реагировали на реабилитацию с компьютерным сопровождением, чем на применение стандартных методик, однако эти различия были статистически недостоверны (для показателей динамики всех тестов $p>0,05$). В наблюдениях с деменцией легкой и умеренной степени применение Habilect не влияло на исход когнитивной реабилитации ($p>0,05$). Для больных с выраженными нарушениями высших корковых функций характерна быстрая истощаемость при выполнении заданий, что требует индивидуального подхода при выборе темпа и последовательности предъявляемых упражнений. Поэтому пациенты с выраженным когнитивным дефицитом зачастую не понимают поставленных перед ними программой задач. Таким образом, лишь при незначительных когнитивных нарушениях компьютерные программы могут быть адекватным дополнением занятиям с нейропсихологом.

В таблице 4 представлена динамика когнитивных нарушений пациентов с разными формами нейрохирургической патологии, занимавшихся по программе Habilect.

Таблица 2. Динамика когнитивного статуса пациентов разного возраста, занимавшихся по программе Habilect, и пациентов контрольной группы. Table 2. Dynamics of the cognitive status of patients of different ages who studied under the Habilect program and patients of the control group.

Оценка когнитивного статуса шкальными методами М (25 %; 75 %)		Молодой возраст (18–44 года)		Средний возраст (45–59 лет)		Пожилой возраст (60–74 года)	
		Habilect (n=13)	Контр. (n=10)	Habilect (n=11)	Контр. (n=14)	Habilect (n=14)	Контр. (n=9)
MMSE	поступление	25,0 (23,5; 25,5)	26,0 (20,75; 27,0)	26,75 (26,5; 27,25)	26,5 (23,0; 28,0)	25,0 (19,5; 27,5)	24,75 (21,0; 27,0)
	выписка	29,25 (27,0; 29,5)	29,0 (27,25; 30,0)	28,75 (28,75; 29,25)	29,0 (25,75; 29,0)	27,0 (24,0; 27,5)	27,5 (25,25; 29,5)
	показатель динамики	4,0 (3,25; 5,25)	2,5 (1,0; 5,0)	2,75 (2,25; 3,0)	3,0 (2,25; 4,75)	2,0 (1,25; 5,25)	2,0 (1,0; 3,75)
FAB	поступление	14,75 (13,25; 16,0)	16,0 (15,0; 17,0)	14,25 (13,0; 14,75)	12,25 (10,75; 17,0)	14,0 (13,0; 15,5)	14,25 (10,75; 17,0)
	выписка	17,5 (14,5; 18,0)	18,0 (17,0; 18,0)	18,0 (16,5; 18,0)	17,0 (16,0; 18,0)	16,0 (13,0; 16,0)	17,0 (16,0; 18,0)
	показатель динамики	2,0 (1,25; 2,5)	1,0 (1,0; 2,75)	3,0 (2,75; 3,5)	2,5 (1,25; 5,75)	1,25 (1,0; 3,5)	1,5 (1,0; 3,0)
Шкала Рошиной	поступление	19,75 (16,0; 26,5)	18,0 (16,0; 26,0)	17,0 (16,5; 20,5)	18,0 (13,5; 23,5)	24,5 (21,75; 25,0)	22,0 (15,0; 24,0)
	выписка	12,5 (10,25; 16,0)	12,0 (10,5; 17,5)	11,0 (11,0; 15,5)	12,0 (10,0; 15,0)	21,5 (20,25; 23,5)	18,5 (10,25; 14,75)
	показатель динамики	8,5 (7,0; 11,0)	6,0 (3,0; 10,5)	6,0 (5,5; 6,5)	6,5 (2,0; 8,5)	3,5 (1,25; 4,5)	3,0 (0,5; 6,25)

Примечание: Habilect — группа пациентов, занимавшихся по программе Habilect
Контр. — контрольная группа

Таблица 3. Динамика когнитивного статуса пациентов, занимавшихся по программе Habilect, и пациентов контрольной группы с разной степенью выраженности когнитивных нарушений.

Table 3. Dynamics of the cognitive status of patients who studied under the Habilect program and patients of the control group with varying degrees of severity of cognitive impairment.

Оценка когнитивного статуса шкальными методами М (25 %; 75 %)		Нет нарушений когнитивных функций (28–30 баллов)		Преддементные когнитивные нарушения (24–27 баллов)		Деменция легкой степени выраженности (20–23 балла)		Деменция умеренной степени выраженности (11–19 баллов)	
		Habilect (n=9)	Контр. (n=8)	Habilect (n=12)	Контр. (n=12)	Habilect (n=9)	Контр. (n=7)	Habilect (n=8)	Контр. (n=6)
MMSE	поступление	28,25 (28,25; 28,5)	29,0 (28,25; 29,0)	26,75 (26,25; 27,0)	26,5 (25,75; 27,0)	22,5 (22,0; 23,0)	21,25 (21,0; 22,5)	18,25 (16,0; 18,25)	16,75 (14,5; 18,25)
	выписка	29,0 (29,0; 29,75)	30,0 (29,25; 30,0)	28,5 (28,0; 29,0)	29,0 (29,0; 29,25)	28,0 (24,5; 28,0)	27,25 (24,25; 28,0)	23,0 (22,0; 25,0)	22,0 (20,0; 25,0)
	показатель динамики	1,75 (1,5; 2,0)	1,25 (1,0; 1,25)	2,0 (1,5; 2,75)	2,0 (2,0; 3,5)	4,0 (2,5; 4,0)	5,0 (2,5; 6,0)	8,0 (5,5; 8,5)	7,0 (5,5; 7,5)
FAB	поступление	15,25 (14,5; 15,5)	16,5 (15,5; 17,0)	15,25 (15,0; 17,0)	17,0 (14,0; 17,5)	15,0 (10,0; 15,0)	16,0 (14,0; 17,5)	12,0 (9,5; 13,0)	10,0 (7,5; 12,5)
	выписка	18,0 (17,75; 18,0)	18,0 (17,25; 18,0)	18,0 (18,0; 18,0)	18,0 (16,5; 18,0)	17,0 (15,25; 17,5)	18,0 (16,5; 18,0)	14,25 (11,5; 15,0)	14,0 (12,5; 17,0)
	показатель динамики	3,0 (2,75; 3,5)	1,5 (1,0; 2,75)	3,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0; 3,0)	3,0 (2,25; 6,0)	1,25 (0,5; 2,25)	2,75 (2,0; 2,75)	4,0 (3,0; 7,5)
Шкала Рошиной	поступление	16,25 (15,5; 20,0)	12,5 (9,75; 16,75)	17,0 (16,0; 18,0)	17,25 (14,5; 19,0)	25,0 (20,5; 28,5)	24,5 (19,0; 24,5)	25,0 (25,0; 27,5)	33,0 (30,0; 40,5)
	выписка	10,25 (9,0; 14,5)	9,25 (6,75; 10,0)	12,0 (11,0; 13,0)	11,0 (11,0; 13,75)	15,5 (14,0; 23,0)	16,0 (15,0; 17,0)	22,0 (17,0; 24,75)	28,0 (16,75; 30,0)
	показатель динамики	6,0 (4,5; 6,5)	3,25 (1,0; 4,5)	5,0 (2,25; 6,5)	3,5 (2,25; 7,0)	3,0 (2,0; 4,5)	5,0 (4,0; 7,0)	3,75 (3,0; 7,0)	4,5 (3,25; 8,25)

Примечание: Habilect — группа пациентов, занимавшихся по программе Habilect

Контр. — контрольная группа

Таблица 4. Динамика когнитивных нарушений у пациентов, занимавшихся по программе Scientific brain training PRO, и пациентов группы нейропсихологической коррекции с разными видами нейрохирургической патологии головного мозга. Table 4. Dynamics of cognitive impairment in patients who studied under the Scientific brain training PRO program and patients of the neuropsychological correction group with different types of neurosurgical pathology of the brain.

Оценка когнитивного статуса шкальными методами М (25 %; 75 %)		Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (n=33), баллы		Опухоль головного мозга (n=38), баллы	
		Habilect (n=18)	Контр. (n=15)	Habilect (n=20)	Контр. (n=18)
MMSE	поступление	22,5 (18,5; 26,5)	25,5 (21,0; 27,0)	27,0 (25,0; 27,5)	26,5 (24,25; 28,0)
	выписка	25,5 (21,5; 28,0)	29,0 (24,75; 29,25)	29,0 (28,0; 29,5)	29,0 (27,0; 30,0)
	показатель динамики	2,5 (1,25; 3,0)	2,5 (1,0; 4,25)	2,0 (1,5; 4,0)	2,5 (1,0; 5,0)
FAB	поступление	14,5 (8,75; 15,0)	15,0 (11,75; 17,0)	14,5 (12,5; 17,75)	16,0 (13,5; 17,0)
	выписка	17,0 (14,5; 18,0)	17,5 (17,0; 18,0)	18,0 (15,75; 18,0)	18,0 (17,0; 18,0)
	показатель динамики	2,5 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,5 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Шкала Рошиной	поступление	20,0 (28,5; 14,25)	17,5 (13,25; 21,25)	19,5 (16,0; 22,25)	17,5 (14,25; 20,75)
	выписка	17,0 (11,25; 25,75)	11,0 (10,0; 15,0)	14,0 (13,0; 19,0)	11,0 (9,0; 15,5)
	показатель динамики	3,5 (2,0; 3,0)	6,0 (3,0; 9,0)	5,0 (3,0; 6,0)	8,0 (1,0; 11,5)

Примечание: Habilect — группа пациентов, занимавшихся по программе Habilect

Контр. — контрольная группа

По данным таблицы 4, результаты когнитивной реабилитации с применением программы Nabilect и изолированным использованием классических методов нейропсихологической коррекции были сопоставимы для обоих видов нейрохирургической патологии ($p > 0,05$). Таким образом, характер нейрохирургической патологии не играет существенной роли в выборе между классической и компьютерной методиками когнитивной реабилитации.

Обсуждение. В современных литературных источниках довольно часто оценивается возможность дополнения или даже замены методов классической нейропсихологической коррекции компьютерными программами. Их использование позволило бы, с одной стороны, более экономно расходовать бюджетные средства, с другой — организовать непрерывность и преемственность реабилитации высших корковых функций на стационарном и амбулаторном этапах [4, 5]. В настоящем исследовании была проведена оценка эффективности и целесообразности применения компьютерной программы Nabilect в сочетании с традиционной нейропсихологической коррекцией для когнитивной реабилитации нейрохирургических больных. В группе пациентов, использовавших компьютерные технологии, интегральный показатель динамики теста Рошиной составил 4,0 (3,0; 6,0) балла и статистически не отличался от такового в контрольной группе ($p > 0,05$). Подробный анализ с учетом структуры когнитивных нарушений выявил, что применение Nabilect позволило значительно улучшить результаты выполнения тестов на пространственный и зрительный гнозис, пространственный праксис, кратковременную зрительную память, то есть высшие корковые функции, оперирующие визуальными образами ($p < 0,05$). Наименьшие показатели динамики теста Рошиной были зафиксированы у больных пожилого возраста, занимавшихся по программе Nabilect (3,5 (1,25; 4,5) балла, статистически значимо меньше, чем в остальных возрастных группах, $p < 0,05$) и у пациентов с деменцией легкой (3,0 (2,0; 4,5) балла) и умеренной (3,75 (3,0; 7,0) балла) степени выраженности. Для больных с выраженным когнитивным дефицитом характерна повышенная истощаемость при выполнении упражнений [6, 7]. Это требует индивидуального подхода при выборе последовательности и темпа предъявляемых заданий. Кроме того, компьютерные методики недостаточно тонко дифференцируют задания по уровню сложности в зависимости от потребностей больных [7, 8].

Поэтому пациенты с выраженными когнитивными нарушениями часто не понимают задач, поставленных перед ними. Таким образом, лишь при незначительных и умеренных когнитивных нарушениях компьютерные программы могут быть адекватным дополнением занятиям с нейропсихологом. В научной литературе мало информации о влиянии возраста на результаты применения компьютерных программ когнитивной реабилитации [9, 10]. В этом плане следует учитывать менталитет российских пациентов. В нашей стране пожилые пациенты далеко не всегда являются опытными пользователями персонального компьютера, и это затрудняет использование компьютерных программ для их реабилитации. Результатом проведенных реабилитационных мероприятий независимо от применяемых методик должно стать улучшение качества жизни пациента [11].

Заключение. Таким образом, существующие в настоящее время компьютерные методики реабилитации не являются для пациентов с когнитивными нарушениями полноценной альтернативой традиционным занятиям с нейропсихологом. Целесообразно использование компьютерных программ как дополнительного реабилитационного метода у больных молодого возраста, имеющих легкие и умеренные нарушения высших корковых функций, особенно в сфере пространственного гнозиса и праксиса.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 121031100289–2 «Разработка новых технологий нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы». **Financing.** The study was carried out within the framework of state task № 121031100289–2 “Development of new technologies for neurorehabilitation of patients after surgical treatment of tumors of the central nervous system”.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ефимова Мария Юрьевна /

Efimova Maria Yuryevna

<http://orcid.org/0000-0002-0145-8211>

Иванова Наталья Евгеньевна /

Ivanova Nataliya Evgen'evna

<http://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Кияшко Светлана Сергеевна /

Kiyashko Svetlana Sergeevna

<https://orcid.org/0000-0003-3816-6631>

Литература/References

1. Park I.S., Yoon J.G. The effect of computer-assisted cognitive rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function for stroke patients. *J Phys Ther Sci.* 2015 Mar;27(3):773–6. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.773>
2. Ozen Z., Senlikci H.B., Guzel S., Yemisci O.U. Computer Game Assisted Task Specific Exercises in the Treatment of Motor and Cognitive Function and Quality of Life in Stroke: A Randomized Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Sep;30(9):105991. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105991>

3. Liao Y.Y., Tseng H. Y., Lin Y. J., Wang C. J., Hsu W. C. Using virtual reality-based training to improve cognitive function, instrumental activities of daily living and neural efficiency in older adults with mild cognitive impairment. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Feb;56(1):47–57. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05899-4>
4. Ge S., Zhu Z., Wu B., McConnell E. S. Technology-based cognitive training and rehabilitation interventions for individuals with mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2018 Sep 15;18(1):213. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0893-1>
5. Jung H., Jeong J. G., Cheong Y. S., Nam T. W., Kim J. H., Park C. H., Park E., Jung T. D. The Effectiveness of Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation and the Degree of Recovery in Patients with Traumatic Brain Injury and Stroke. *J Clin Med.* 2021 Dec 7;10(24):5728. <https://doi.org/10.3390/jcm10245728>
6. De Luca R., Latella D., Maggio M. G., Di Lorenzo G., Maresca G., Sciarrone F., Militi D., Bramanti P., Calabrò R. S. Computer assisted cognitive rehabilitation improves visuospatial and executive functions in Parkinson's disease: Preliminary results. *NeuroRehabilitation.* 2019;45(2):285–290. <https://doi.org/10.3233/NRE-192789>
7. Mane R., Wu Z., Wang D. Poststroke motor, cognitive and speech rehabilitation with brain-computer interface: a perspective review. *Stroke Vasc Neurol.* 2022 Jul 19;7(6):541–9. <https://doi.org/10.1136/svn-2022-001506>
8. Mansbach W.E., Mace R. A., Clark K. M. The Efficacy of a Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation Program for Patients with Mild Cognitive Deficits: A Pilot Study. *Exp Aging Res.* 2017 Jan-Feb;43(1):94–104. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2017.1258256>
9. Chan J.Y., Hirai H. W., Tsoi K. K. Can computer-assisted cognitive remediation improve employment and productivity outcomes of patients with severe mental illness? A meta-analysis of prospective controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2015 Sep;68:293–300. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.05.010>
10. Cho H.Y., Kim K. T., Jung J. H. Effects of computer assisted cognitive rehabilitation on brain wave, memory and attention of stroke patients: a randomized control trial. *J Phys Ther Sci.* 2015 Apr;27(4):1029–32. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.1029>
11. 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. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17003> [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. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17003> (In Russ.).]



ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Т. В. Жукова¹, А. В. Белецкий², Ю. Н. Рушкевич³, С. А. Лихачев³

¹МИТСО, г. Минск, Республика Беларусь

²Минская центральная районная клиническая больница
г. Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии
г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ. Нервно-мышечные заболевания включают широкий спектр, который характеризуется нарушением функции и/или повреждением периферических нервов. В то время как нейропатологические процессы отражаются электрофизиологическими параметрами, состояние нервной и мышечной ткани (воспаление, дистрофические изменения, нарушения кровообращения, нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов), зачастую являющееся ключом к разгадке причины заболевания, оценивается только морфологически.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: использование возможностей патоморфологических методов для дифференциальной диагностики различного вида нервно-мышечных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: исследование выполнено на текущем материале, полученном от 18 пациентов при операциях по поводу взятия нерва и кожно-мышечного лоскута для морфологической установки диагноза у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Изучено 8 препаратов у больных с миодистрофией и 2 препарата со спинальной амиотрофией, 2 препарата с генерализованной формой миастении, болезнью моторного нейрона 2, с миозитами 4. Материал подвергался специальным методам обработки для проведения рутинных методов окраски гематоксилином-эозином, специальных окрасок для выявления нервного волокна, жировой ткани и иммуногистохимического исследования (ИГХ) для определения воспалительной инфильтрации (CD45), а также — сосудов (CD34)

РЕЗУЛЬТАТЫ: при помощи морфологического исследования у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями были выявлены следующие изменения: при миодистрофиях выявлена различная степень повреждения мышечного волокна от 20 до 80 %, продуктивное воспаление с наличием в инфильтрате плазматических и гигантских клеток, что характерно для случаев с наличием генетических повреждений. Выраженность продуктивного воспаления была сопоставима с объемом повреждения мышечного волокна. В этих же случаях отмечалась разная степень жировой дистрофии. Изменения в нервной ткани при миодистрофиях отсутствовали. Отмечалось нарушение структуры моторных бляшек. Мышечные волокна были истончены, замещались жировой и соединительной тканью.

В группе пациентов со спинальной амиотрофией сочетались морфологические признаки, характерные для нейрогенных амиотрофий и миодистрофий. Изменения мышечного волокна были связаны в основном с нарушением иннервации и проявлялись в умеренно выраженных дистрофических изменениях (белковая дистрофия, жировая дистрофия). Продуктивная воспалительная инфильтрация отсутствовала.

У пациентов с болезнью моторного нейрона отмечались тяжелые изменения в мышечном волокне дистрофического характера. Жировая дистрофия занимала от 50 до 90 % мышечных волокон, нервные волокна отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, современные подходы к диагностике нервно-мышечных заболеваний базируются не только на классических клинических и лабораторных методах исследований, но и в значительной мере могут опираться на морфологическую диагностику. Являясь высокоинформативным методом исследования, гистологическое изучение биопсийного материала требует проведения технически сложной процедуры, однако при ее квалифицированном проведении дает хороший результат.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нервно-мышечные заболевания, морфологический метод, диагностика.

Для цитирования: Жукова Т. В., Белецкий А. В., Рушкевич Ю. Н., Лихачев С. А. Возможности патоморфологической диагностики нервно-мышечных заболеваний *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2023;15(2):41-46. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_41.

POSSIBILITIES OF PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS
OF NEUROMUSCULAR DISEASEST. V. Zhukova¹, A. V. Belecky², Y. N. Ruchkevich³, S. A. Lixachov³¹MITSO, Minsk, Republic of Belarus²Central District Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus³Republican Scientific and Practical Centre for neurology and neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

SUMMARY. Polyneuropathies include a wide range of diseases that are characterized by impaired function and/or damage to the peripheral nerves. While neuropathological processes are reflected by electrophysiological parameters, the state of the nervous and muscular tissue (inflammation, dystrophic changes, circulatory disorders, compensatory-adaptive mechanisms disorders), which is often the key to unraveling the cause of the disease, is assessed only morphologically.

AIM OF THE STADY: using the possibilities of pathomorphological methods for the differential diagnosis of various types of neuromuscular diseases.

MATERIALS AND METHODS: the study was performed on the current material obtained from 18 patients during operations for the removal of a nerve and a musculocutaneous flap for morphological diagnosis in patients with neuromuscular diseases. 8 drugs were studied in patients with myodystrophy and 2 drugs with spinal amyotrophy, 2 drugs with a generalized form of myasthenia gravis, motor neuron disease 2, with myositis 4.

The material was subjected to special processing methods for routine hematoxylin-eosin staining, special stains to identify nerve fiber, adipose tissue and immunohistochemistry (IHC) to determine inflammatory infiltration (CD45), as well as vessels (CD34).

RESULTS. With the help of a morphological study in patients with neuromuscular diseases, the following changes were revealed: with myodystrophy, a different degree of damage to the muscle fiber from 20 to 80 % was revealed, productive inflammation with the presence of plasma and giant cells in the infiltrate, which is typical for cases with the presence of genetic damage. The severity of productive inflammation is comparable to the amount of damage to the muscle fiber.

In the same preparations, different degrees of fatty degeneration are noted. There are no changes in the nervous system in muscular dystrophies. A violation of the structure of motor plaques with the disappearance of fibrillar plaques was noted. Muscle fibers become thinner, replaced by adipose and connective tissue.

In the group with spinal amyotrophy, morphological features characteristic of neurogenic amyotrophy and myodystrophy are combined, however, changes in the muscle fiber are mainly associated with impaired innervation and manifest themselves in moderately pronounced dystrophic changes (protein degeneration, fatty degeneration). There was no productive inflammatory infiltration.

In patients with motor neuron disease, severe changes in the muscle fiber of a dystrophic nature were noted. Fatty degeneration occupied from 50 to 90 % of muscle fibers, nerve fibers were absent.

CONCLUSION. Thus, modern approaches to the diagnosis of neuromuscular diseases are based not only on classical clinical and laboratory research methods, but can also be largely based on morphological diagnostics. Being a highly informative research method, the histological study of biopsy material requires a technically complex procedure, but when it is carried out qualified, it gives a good result.

KEY WORDS: neuromuscular diseases, morphological method, diagnostics.

For citation: Zhukova T. V., Belecky A. V., Ruchkevich Y. N., Lixachov S. A. Possibilities of pathomorphological diagnostics of neuromuscular diseases. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):41–46. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_41.

Введение. Нервно-мышечные заболевания характеризуются нарушением функции произвольной мускулатуры, утраты или снижения двигательного контроля, что может наступать в результате поражения как собственно мышц, так и иметь вторичный характер — вследствие дисфункции нервно-мышечного соединения, поражения периферических нервов или мотонейронов спинного мозга. В клинической картине некоторых нервно-мышечных заболеваний могут присутствовать признаки поражения двигательных ядер ствола головного мозга. Поражения других участков нервной системы, приводящих к нарушению двигательного контроля, в частности пирамидного тракта, согласно общепринятому определению, не относятся к нервно-мышечным заболеваниям [6].

Проблема диагностики нервно-мышечных заболеваний представляет собой одну из самых серьезных проблем клинической неврологии. В практической деятельности достаточно часто употребляется собирательное понятие миопатия, однако особенности конкретного случая, в том числе и морфологические имеют серьезное дифференциальное значение. Однако, если диагностика нервно-мышечных заболеваний как синдрома зачастую не вызывает значительной клинической сложности, то выявление этиологического фактора, послужившего причиной болезни, напротив, является относительно трудной и важной задачей для выработки правильной терапевтической тактики [1]. В то время как нейропатологические процессы отражаются электрофизиологическими параметрами, состояние нервной и мышечной ткани

(воспаление, дистрофические изменения, нарушения кровообращения, нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов), зачастую являющееся ключом к разгадке причины заболевания, оценивается только морфологически [2, 3]. Предпочтительное исследование икроножного нерва объясняется тем, что это поверхностный и легко анатомически определяемый нерв, а также тем фактом, что он часто вовлекается в патологический процесс при изучаемой патологии. Важно, что биопсии подвергается не весь нерв, а небольшой участок (фасцикулярная биопсия), что позволяет уменьшить риски чувствительных нарушений в результате процедуры [4, 5].

Возможность провести дифференциальную диагностику между различными этиологическими формами нервно-мышечных заболеваний является, прежде всего, возможностью адекватного лечения.

Цель исследования: использование возможностей патоморфологических методов для дифференциальной диагностики различного вида нервно-мышечных заболеваний.

Материалы и методы: исследование выполнено на текущем материале, полученном от 18 пациентов при операциях по поводу взятия нерва и кожно-мышечного лоскута для морфологической установки диагноза у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (миодистрофиями, миозитами, спинальной амиотрофией, генерализованной формой миастении, болезнью моторного нейрона). Изучено 8 препаратов у больных с миодистрофией и 2 препарата со спинальной амиотрофией, 2 препарата с генерализованной формой миастении, болезнью моторного нейрона 2, с миозитами 4.

После регистрации из присланного на исследование объекта (икроножный нерв, кожно-мышечный лоскут) вырезали 5 кусочков. Объект разрезали на пластины толщиной до 5 мм и изучали с помощью бинокулярной лупы для ориентировочной дифференциации диспластических процессов (сохранение дольчатости, наличие узлов, однородности, мелкозернистой структуры) и опухолей (фокусы уплотнения, «стекловидные» поля, сосочковые структуры, очаги некроза, обызвествления). Вырезанные кусочки ткани имели размер 1x1x0,5 см, оптимальный для быстрой фиксации и проводки материала.

Проводка проводилась в автоматическом режиме полуоткрытого контура в спиртах восходящей концентрации. После проведения проводки материал заливался в парафиновые блоки. Нарезка проводилась разовыми лезвиями (толщина препарата 3 микрона).

Для гистологического исследования применялась стандартная методика окрашивания гематоксилином и эозином.

Проведение иммуногистохимического исследования включало депарафинизацию, дегидратацию, промывку, демаскировку в буфере выявляемых антител, охлаждение, промывку в буфере, в 3 % перекиси, когда происходит блокировка эндогенных пероксидаз. Производилось также ограничение областей иссле-

дования при помощи гидрофобного карандаша, затем проводилась инкубация с первичными антителами, промывка антител, нанесение визуализирующей системы, инкубация, промывка с нанесением хромагена для выявления комплексов, промывка не связавшихся комплексов, подкрашивание ядер.

Перед инкубацией с первичными антителами срезы обрабатывали в микроволновом режиме при мощности 750 Вт в цитратном буфере (pH 6,0) — 2 раза по 5 минут, затем охлаждали при комнатной температуре не менее 15–20 минут и наносили соответствующие первичные антитела. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 10 минут в темноте с 3 % перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 минут в фосфатном буфере. Инкубация с первичными антителами проводилась в течении 30 минут при комнатной температуре. Инкубированные срезы тщательно промывали в фосфатном буфере при pH 7,4–7,6, затем наносили комплекс EnVision (anti-mouse и anti-rabbit, фирмы DAKO) и инкубировали 30–40 минут при комнатной температуре, тщательно промывали в фосфатном буфере при pH 7,4–7,6, и наносили красящий раствор диаминобензидина (ДАВ) — DAB+ фирмы DAKO, визуализирующий реакцию. Затем срезы отмывали в дистиллированной воде и докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением x10, x20, x40. Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана).

В качестве красителя жиров использовали судан 3. Липиды исследовали на замороженных срезах, фиксированных в формалине. Для получения лучшего результата использовали свежefиксированный материал. Длительное хранение объектов в формалине ведет к неудовлетворительной окраске судановыми красителями и делает совершенно невозможным дифференцированное окрашивание сульфатом нильским голубым.

Механизм окрашивания включает извлечение судана из спиртовых растворов жиром, который является лучшим растворителем.

Для ИГХ исследования использовались следующие антитела:

CD34 — моноклональные, мышинные, клон QBEND, разведение 1:100, фирма-производитель: BioGenex;

CD45 — моноклональные, мышинные, клон LJ27.9, разведение 1:200, фирма-производитель: BioGenex.

Desmin — моноклональные, мышинные, клон GM007, разведение 1:200, фирма-производитель: BioGenex.

Synaptophysin — моноклональные, мышинные, клон PBM-2B10, разведение 1:200, фирма-производитель: BioGenex.

Результаты.

При помощи иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами к десмину у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями была выявлена разная степень повреждения мышечного волокна. У части из них в мышечной ткани при помощи моноклональных антител к общему лейкоцитарному фактору наблюдалось продуктивное воспаление, сопровождающее изменения, происходящие при генетических повреждениях. Выраженность продуктивного воспаления была сопоставима с объемом повреждения мышечного волокна. В препаратах также отмечалась разная степень жировой дистрофии.

У пациентки с миодистрофией, характеризующейся жировым перерождением мышечных волокон не более 50 %, также имелась воспалительная инфильтрация. На срезах, окрашенных гематоксилином — эозином удалось дифференцировать наличие в инфильтрации лейкоцитов и плазматических клеток, характерных для продуктивного воспаления. Ни в одном из случаев в инфильтрате не были обнаружены нейтрофильные лейкоциты, являющиеся маркером обострения процесса.

Самые тяжелые разрушения мышечного волокна 90 % отмечались у пациентов с миастенией. В этих случаях отсутствовал воспалительный инфильтрат. Иммуногистохимическое исследование с антителами к общему лейкоцитарному фактору было серонегативным. Ткань не экспрессировала синаптофизин, как и ткань пациентов с миодистрофиями.

В случаях биопсий пациентов со спинальной амиотрофией экспрессировались антитела к синаптофизину и общему лейкоцитарному фактору. Мышечное волокно сохраняло структуру и форму.

При помощи иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами к CD 34 выявлены изменения в стенке сосудов у пациентов с миозитами, которые заключались в наличии склероза, пролиферации эндотелия в стенке сосудов, а также наличие воспалительного инфильтрата не только периваскулярного, но и расположенного непосредственно в стенке сосудов.

Таким образом, проведенное морфологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование позволило выявить следующие изменения у пациентов в вышеперечисленных исследуемых группах:

Пациенты в группе с миодистрофиями имели разрушение мышечного волокна от 20 до 80 % имеющее в основе своей аутоиммунное воспаление, характеризующееся наличием продуктивного воспаления с наличием в инфильтрате плазматических и гигантских клеток. Мышечная ткань, таким образом замещалась фиброзно-грануляционной тканью, с преобладанием фиброза (рис. 1а). Нервное волокно сохранено (рис. 1б).

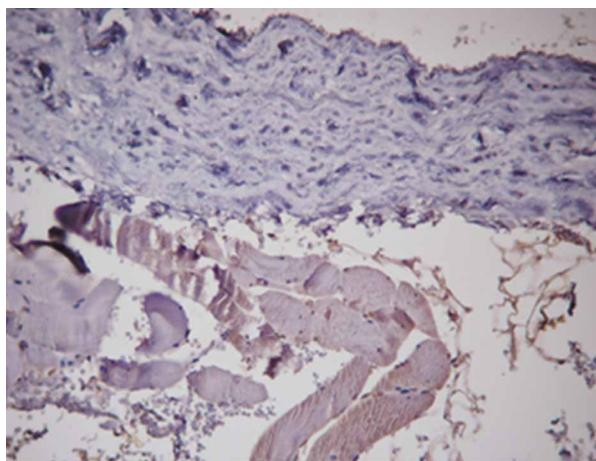


Рисунок 1а. Пациентка 47 лет с миодистрофией. Разрушение мышечного волокна 65 %, характеризующееся наличием продуктивного воспаления с наличием в инфильтрате плазматических и гигантских клеток. Мышечная ткань замещена фиброзно-грануляционной тканью, с преобладанием фиброза. Гематоксилин-эозин x400.
Figure 1a. Patient is 47. Myodystrophy. Destruction of muscle fiber 65 %, characterized by the presence of productive inflammation with the presence of plasma and giant cells in the infiltrate. Muscle tissue is replaced by fibrous-granulation tissue, with a predominance of fibrosis. Hematoxylin-eosin x400.

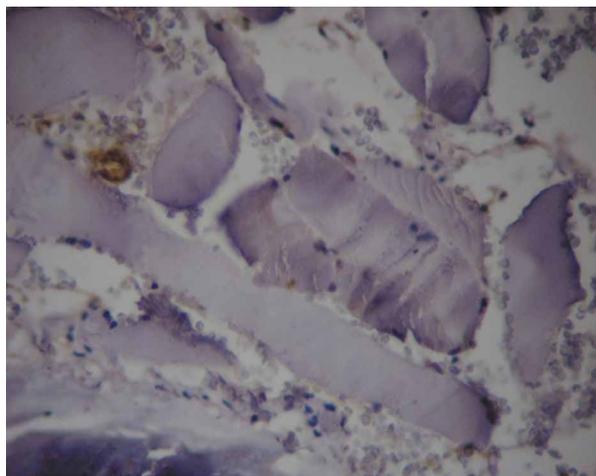


Рисунок 1б. Пациентка 47 лет с миодистрофией. Нервное волокно сохранено. ИГХ. Экспрессия антигена Synaptophysin x400.
Figure 1b. Patient is 47. Myodystrophy. The nerve fiber is preserved. IGH. Expression of the antigen Synaptophysin x400.

Выявлено, что изменения со стороны нервов при мышечных дистрофиях отсутствуют либо они минимальны. Отмечено нарушение структуры моторных бляшек с исчезновением фибриллярной структуры. Основные изменения определялись в самой мышечной ткани, что выражалось в истончении волокон, замещении больших их участков их жировой и соединительной тканью, наличием отдельных гипертрофированных участков с увеличением количества мышечных ядер. Последние могут располагаться цепочками. Изменения в сосудах представлены утолще-

нием стенок, стенозированием с образованием микро-тромбозов. Гистохимическое исследование мышечного биоптата позволяет выявить накопление кислых мукополисахаридов, уменьшение ряда ферментов. Выявленное в препаратах продуктивное воспаление может стать критерием активности процесса.

Пациенты в группе со спинальной амиотрофией сочетали морфологические признаки, характерные для нейрогенных амиотрофий и миодистрофий, однако изменения мышечного волокна были связаны в основном с нарушением иннервации и проявлялись в умеренно выраженными дистрофическими изменениями (белковая дистрофия, жировая дистрофия), продуктивная воспалительная инфильтрация не встречалась.

Пациенты в группе с миастенией не имели значительных изменений мышечного волокна (до 20 % волокон с наличием белковой-гиалиновокапельной дистрофии), что отображено на рисунке 2.

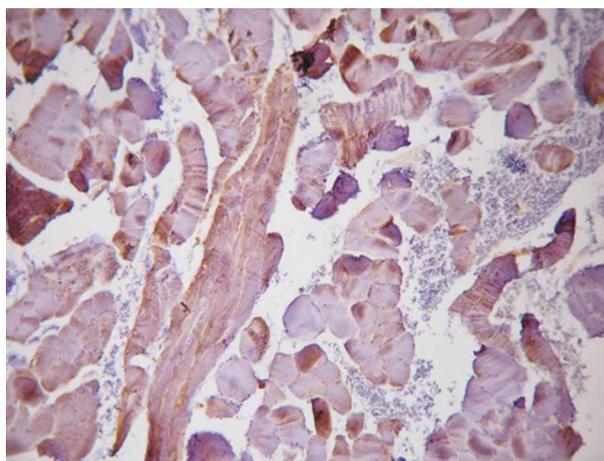


Рисунок 2. Пациентка 53 лет с миастенией. Значительных изменений мышечного волокна нет. (до 20 % волокон с наличием белковой-гиалиновокапельной дистрофии). ИГХ. Экспрессия антигена Desmin x400.

Figure 2. Patient is 53. Myasthenia gravis. There are no significant changes in the muscle fiber. (up to 20 % of fibers with the presence of protein-hyalin droplet dystrophy). IGH. Expression of the Desmin x400 antigen.

Пациенты с болезнью моторного нейрона имели тяжелые изменения в мышечном волокне дистрофического характера. В препаратах не выявлялось нервное волокно ни в одном случае. Жировая дистрофия занимала от 50 до 90 % мышечных волокон в 1 поле зрения. Воспалительная инфильтрация не обнаруживалась, что отображено на рисунке 3.

Больные с миозитами не имели значимых изменений в мышечном волокне. Морфологическими проявлениями были воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов. У половины пациентов в инфильтрате обнаруживались нейтрофильные лейкоциты, а также некрозы и кровоизлияния, что отображено на рисунке 4.

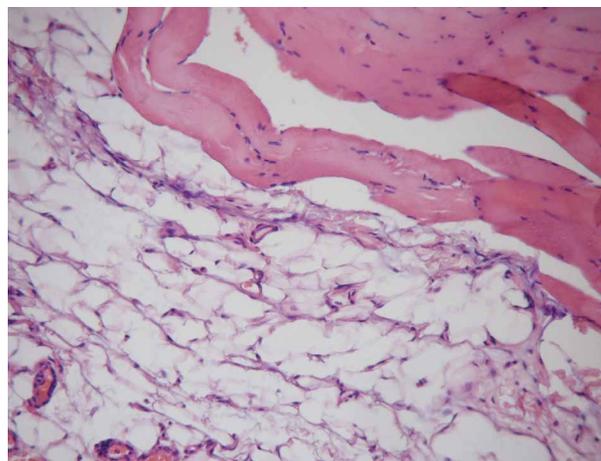


Рисунок 3. Пациент 47 лет с болезнью моторного нейрона. Тяжелые изменения в мышечном волокне дистрофического характера. Нервное волокно не выявляется. Жировая дистрофия занимает 80 % мышечных волокон в 1 поле зрения. Воспалительная инфильтрация не обнаруживается. Гематоксилин-эозин x400.

Figure 3. Patient is 47. Motor neuron disease. Severe changes in the muscle fiber of a dystrophic nature. Nerve fiber is not detected. Fatty degeneration occupies 80 % of muscle fibers in 1 field of view. Inflammatory infiltration is not detected. Hematoxylin-eosin x400.

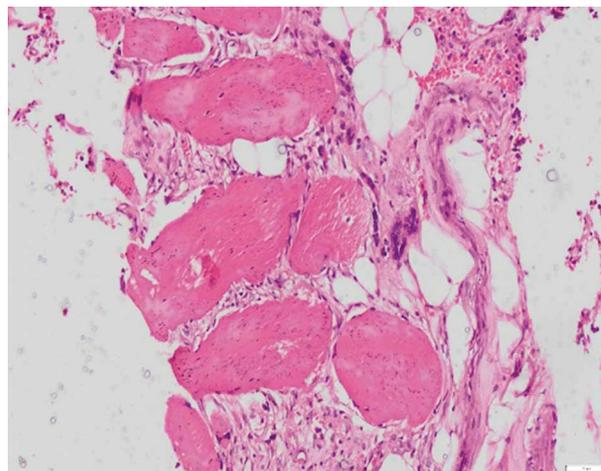


Рисунок 4. Больная 35 лет. Миозит. Значимых изменений в мышечном волокне нет, определяется воспалительный инфильтрат, а также некрозы и кровоизлияния. Гематоксилин-эозин x400.

Figure 4. Patient is 35. Myositis. There are no significant changes in the muscle fiber, an inflammatory infiltrate is determined, as well as necrosis and hemorrhage. Hematoxylin-eosin x400.

Заключение. Таким образом, современные подходы к диагностике заболеваний периферических нервов базируются не только на классических клинических и лабораторных методах исследований, но и в значительной мере могут опираться на морфологическую диагностику. Являясь высокоинформативным методом исследования, гистологическое изучение биопсийного материала требует проведе-

ния технически сложной процедуры, однако при ее квалифицированном проведении дает хороший результат. Полинейропатия неясного генеза — наиболее частый диагноз, который указан в направлении на биопсию. Изложенные морфологические методы исследования биоптатов нерва и получаемые при их использовании результаты позволяют неврологу оценить необходимость проведения такого рода диагностических процедур. Описанное морфологическое исследование в ряде сложных случаев может дать значительную информацию об этиологии и морфогенезе заболевания.

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

Жукова Татьяна Владимировна/
Zhukova Tatsiana Vladimirovna
0000-0003-0263-3453

Белецкий Александр Валентинович/
Belecky Aleksandr Valentinovich
0000-0001-9604-2675

Рушкевич Юлия Николаевна/
Ruchkevich Yuliya Nikolaevna
0000-0002-6019-042X

Лихачев Сергей Алексеевич/
Lihachov Sergey Alekseevich
0000-0002-6019-042X

Литература /References

1. Mathis S., Magy L., Le Masson G. Value of nerve biopsy in the management of peripheral neuropathies. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018; 18 (7): 589–602.
2. Dyck P.J., Dyck P.J.B., Englestad J. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 733–741.
3. Weis J., Brandner S., Lammens M. Processing of nerve biopsies: A practical guide for neuropathologists. *Clinical Neuropathology*. 2012; 31 (1): 7–23.
4. Mellgren S.I., Lindal S. Nerve biopsy — some comments on procedures and indications. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124 (Suppl. 191): 64–70.
5. King R., Ginsberg L. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. In: Said G., Krarup C., eds. *Handbook of Clinical Neurology*. (3rd series): *Peripheral Nerve Disorders*. The Netherlands: Elsevier BV; 2013: 115 (1): 155–170.
6. 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. 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. EDN: *ERBXEE* (In Russ.).]



ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РОСТА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т. В. Жукова¹, Ю. Г. Шанько², А. В. Белецкий³,
Н. Е. Иванова⁴, Ю. М. Забродская⁴, А. А. Ширинский⁵

¹МИТСО, г. Минск, Республика Беларусь

²БСМП, г. Минск, Республика Беларусь

³Минская центральная районная клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

⁴Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А. Л. Поленова
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт Петербург, Россия

⁵ГБУЗС Городская больница № 1 им. Н. И. Пирогова, г. Севастополь, Россия

РЕЗЮМЕ. Известно, что клиническое течение глиальных опухолей нередко обнаруживает сходство с воспалительными заболеваниями головного мозга, что позволило выделить особый воспалительный тип течения глиом. Хронические процессы, связанные с персистенцией инфекционного этиологического фактора, протекают по типу продуктивного воспаления, при этом сам этиологический фактор обуславливает пролиферативную клеточную реакцию

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: возможности применения морфологических механизмов роста глиальных опухолей в клинической практике

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: текущие и архивные биопсии 1424 глиальных опухоли, контаминированных ВПГ (глиобластомы (748), анапластические астроцитомы (103), астроцитомы (248), олигодендроглиомы (126), анапластические олигодендроглиомы (25), смешанные глиомы (60), анапластические смешанные глиомы (15), эпендимомы (85), анапластические эпендимомы (14)).

Контрольные группы составили опухоли, не экспрессирующие антитела к ВПГ, в которых не выявлялись внутридерные включения, характерные для ВПГ.

Окраска гематоксилином-эозином производилась в аппарате автоматической окраски по общепринятой гистологической методике.

Для выявления в опухолях ВПГ использовалось иммуногистохимическое исследование с антителами к антигену ВПГ I и II типа. Определялась пролиферативная активность (Ki-67). Проводился подсчет сосудов (CD34). Для идентификации воспалительной инфильтрации проводили ИГХ-исследование с набором моноклональных антител CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-лимфоциты). Для изучения апоптоза применялось ИГХ-исследование с p53 и bcl-2. Для изучения агрессивности роста опухолей изучался рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено, что глиобластомы, протекавшие на фоне хронического воспаления, имеют разность медиан экспрессии bcl-2 и p53 в эндотелии сосудов равную 7,9 %. При обострении хронического воспалительного процесса — 8,7 %. Для анапластических астроцитом разность при хроническом воспалении составляла 7,9 %, при его обострении — 8,2 %, для анапластических олигодендроглиом — 6,9 % и 7,1 %, для анапластических олигоастроцитом — 7,4 и 8,1 %, для анапластических эпендимом — 7,2 % и 7,8 % соответственно.

Разность экспрессии bcl-2 и p53 в опухолевых клетках при хроническом воспалении и его обострении для глиобластом составила 1,4 % и 1,5 %, для анапластических астроцитом — 0,73 % и 0,8 %, для анапластических олигодендроглиом — 0,7 % и 0,8 %, для анапластических олигоастроцитом — 0,7 % и 0,8 %, для анапластических эпендимом — 0,6 % и 0,7 %. Разница экспрессии антиапоптозного (bcl-2) и апоптозного (p53) факторов для эндотелиальных клеток достоверно больше, чем для опухолевых ($p < 0,01$), что определяет первичность роста сосудов. При сравнении каждой из групп высокозлокачественных глиальных опухолей с контрольной группой количество экспрессии Ki-67 в эндотелиальных клетках было повышено в среднем в 3 раза. Это проявлялось достоверным увеличением количества сосудов в «горячей точке» при обострении продуктивного воспаления, на фоне которого протекают высокозлокачественные глиомы, что заметно ускоряло рост опухоли.

Проведенный корреляционный анализ между количеством экспрессии антител к ВПГ и EGFR в высокозлокачественных глиальных опухолях показал, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь между количеством экспрессии антител к ВПГ и EGFR.

Глиальные опухоли низкой злокачественности прогрессируют за счет увеличения клеточной популяции, при двукратном увеличении которой фиксируется появление пролиферирующего сосуда, что увеличивает степень агрессивности роста опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Основным механизмом роста высокозлокачественных глиальных опухолей заключается в том, что разница экспрессии антиапоптозного (bcl-2) и апоптозного (p53) факторов для эндотелиальных клеток достоверно больше, чем для опухолевых ($p < 0,01$), что определяет первичность роста сосудов. Основным механизмом роста низкозлокачественных глиальных опухолей, характеризуется увеличением их клеточной популяции. При увеличении численности клеток в 2 раза образуется пролиферирующий сосуд, что увеличивает степень агрессивности опухолевого процесса.

Агрессивность заболевания зависит от наличия признаков обострения воспаления, вызванного контаминацией глиальных опухолей ВПГ, так как активация EGFR прямо связана с высокой степенью злокачественности опухоли, с анеуплоидией и пролиферативным индексом.

При планировании объёма оперативного вмешательства при проведении операций по удалению глиальных опухолей должно учитываться удаление максимального количества пролиферирующих сосудов в перитуморозной зоне, как причины, провоцирующей наступление рецидива, что значительно повысит радикальность оперативного вмешательства, не снижая при этом качества жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиобластома, высокозлокачественные глиомы, низкозлокачественные глиомы, механизмы роста, скорость рецидивирования.

Для цитирования: Жукова Т. В., Шанько Т. В., Белецкий А. В., Иванова Н. Е., Забродская Ю. М., Ширинский А. А. Значение и роль морфологических механизмов роста глиальных опухолей в клинической практике. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(2):47–54. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_48.

SIGNIFICANCE AND ROLE OF MORPHOLOGICAL MECHANISMS OF GROWTH OF GLIAL TUMORS IN CLINICAL PRACTICE

T. V. Zhukova¹, YU. G. Shan'ko², A. V. Beletskiy³, N. E. Ivanova⁴, YU. M. Zabrodskaya⁴, A. A. Shirinskiy⁵

¹MITSO, Minsk, Republic of Belarus

²City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

³Central District Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

⁴Russian Research Neurosurgical Institute them. A. L. Polenov

FSBI NMITS im. VA Almazov Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

⁵GBUZS City Hospital № 1 named after N. I. Pirogova, Sevastopol, Russia

SUMMARY. It is known that the clinical course of glial tumors often shows similarities with inflammatory diseases of the brain, which made it possible to distinguish a special inflammatory type of gliomas. Chronic processes associated with the persistence of an infectious etiological factor proceed as a productive inflammation, while the etiological factor itself causes a proliferative cellular response.

AIM OF THE STUDY: biopsies of 1424 glial tumors contaminated with HSV (glioblastomas (748), anaplastic astrocytomas (103), astrocytomas (248), oligodendrogliomas (126), anaplastic oligodendrogliomas (25), mixed gliomas (60), anaplastic mixed gliomas (15), ependymomas (85), anaplastic ependymomas (14)).

The control groups consisted of tumors that did not express antibodies to HSV, in which intranuclear inclusions characteristic of HSV were not detected.

Staining with hematoxylin-eosin was carried out in an automatic staining apparatus according to the generally accepted histological method. To detect HSV in tumors, an immunohistochemical study was used with antibodies to the antigen of HSV type I and II. Proliferative activity (Ki-67) was determined. Vessels were counted (CD34). To identify inflammatory infiltration, an IHC study was performed with a set of monoclonal antibodies CD45 (total leukocyte factor), CD8 (T-lymphocytes). The IHC assay with p53 and bcl-2 was used to study apoptosis. To study the aggressiveness of tumor growth, the epidermal growth factor receptor (EGFR) was studied.

RESULTS. It was found that glioblastomas occurring against the background of chronic inflammation have a median difference in the expression of bcl-2 and p53 in the vascular endothelium equal to 7.9 %. With an exacerbation of a chronic inflammatory process — 8.7 %. For anaplastic astrocytomas, the difference in chronic inflammation was 7.9 %, with its exacerbation — 8.2 %, for anaplastic oligodendrogliomas — 6.9 % and 7.1 %, for anaplastic oligoastrocytomas — 7.4 and 8.1 %, for anaplastic ependymomas — 7.2 % and 7.8 %, respectively. The difference between the expression of bcl-2 and p53 in tumor cells during chronic inflammation and its exacerbation for glioblastomas was 1.4 % and 1.5 %, for anaplastic astrocytomas — 0.73 % and 0.8 %, for anaplastic oligodendrogliomas — 0.7 % and 0.8 %, for anaplastic oligoastrocytomas — 0.7 % and 0.8 %, for anaplastic ependymomas — 0.6 % and 0.7 %. The difference in the expression of anti-apoptotic (bcl-2) and apoptotic (p53) factors for endothelial cells is significantly greater than for tumor cells ($p < 0.01$), which determines the primacy of vessel growth. When comparing each of the groups of high-grade glial tumors with the control group, the amount of Ki-67 expression in endothelial cells was increased by an average of 3 times in each of the groups. This was manifested by a significant increase in the number of vessels in the «hot spot», accompanied by an acceleration of tumor growth.

The correlation analysis between the amount of expression of antibodies to HSV and EGFR in high-grade glial tumors showed that there is a positive correlation between the amount of expression of antibodies to HSV and EGFR.

Glial tumors of low malignancy progress due to an increase in the cell population, with a twofold increase in which the appearance of a proliferating vessel is fixed, which increases the degree of aggressiveness of tumor growth.

CONCLUSION. The main growth mechanism of high-grade glial tumors is that the difference in the expression of anti-apoptotic (bcl-2) and apoptotic (p53) factors for endothelial cells is significantly greater than for tumor cells ($p < 0.01$), which determines the primacy of vessel growth. The main growth mechanism of low-grade glial tumors is characterized by an increase in their cell population. With an increase in the number of cells by 2 times, a proliferating vessel is formed, which increases the degree of aggressiveness of the tumor process. The aggressiveness of the disease depends on the presence of signs of exacerbation of inflammation caused by contamination of glial tumors with HSV, since EGFR activation is directly related to a high degree of tumor malignancy, aneuploidy, and a proliferative index. When planning the volume of surgical intervention during operations to remove glial tumors, the removal of the maximum number of proliferating vessels in the peritumorous zone should be taken into account as a cause provoking the onset of relapse, which will significantly increase the radicalness of the surgical intervention without reducing the quality of life of the patient.

KEY WORDS: glioblastoma, high-grade gliomas, low-grade gliomas, growth mechanisms, recurrence rate.

For citation: Zhukova T. V., Shanko T. V., Beletsky A. V., Ivanova N. E., Zabrodskaya Yu. M., Shirinsky A. A. Significance and role of morphological mechanisms of growth of glial tumors in clinical practice. Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova. 2023;15(2):47–54. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_48.

Введение. Известно, что клиническое течение глиальных опухолей нередко обнаруживает сходство с воспалительными заболеваниями головного мозга, что позволило выделить особый воспалительный тип течения глиом [1, 2].

Хронические процессы, связанные с персистенцией инфекционного этиологического фактора, протекают по типу продуктивного воспаления, при этом сам этиологический фактор обуславливает пролиферативную клеточную реакцию [3, 4, 5, 10].

Цель исследования: возможности применения морфологических механизмов роста глиальных опухолей в клинической практике.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили текущие и архивные биопсии 1424 нейроэпителиальных опухолей, контаминированных ВПГ. Исследованы глиальные опухоли разной степени злокачественности, как наиболее удобные для статистической обработки: глиобластомы (748), анапластические астроцитомы (103), астроцитомы (248), олигодендроглиомы (126), анапластические олигодендроглиомы (25), смешанные глиомы (60), анапластические смешанные глиомы (15), эпендимомы (85), анапластические эпендимомы (14). Другие нейроэпителиальные опухоли встречались в единичных случаях.

Контрольные группы составили опухоли, не экспрессирующие антитела к ВПГ, в которых не выявлялись внутриядерные включения, характерные для ВПГ. Для глиобластом — 58 опухолей, для анапластических астроцитом — 10, для астроцитом — 20, для олигодендроглиом — 10, для олигоастроцитом — 8, для эпендимом — 8. Для анапластических олигоастроцитом, анапластических олигодендроглиом и эпендимом контрольные группы составили по 2 случая.

Окраска гематоксилином-эозином производилась в аппарате автоматической окраски по общепринятой гистологической методике.

Для выявления в опухолях ВПГ использовалось иммуногистохимическое исследование с антителами к антигену вируса простого герпеса I и II типа.

Стандартная оценка патологоанатомом митотического индекса Ki-67 и гистологической дифференцировки хорошо коррелирует с поведением опухоли и ее реакцией на терапию. По экспрессии Ki-67 в исследовании определялся индекс пролиферативной активности (ИПА).

Количество сосудов выявлялось при помощи моноклональных антител к CD-34, являющихся иммуногистохимическим маркером эндотелиальных клеток. Микрососуды, которые маркировались CD-34, подсчитывались на большом увеличении микроскопа (x 400) в наиболее васкуляризированных участках, в так называемой «горячей точке». Каждую иммунореактивную эндотелиальную клетку считали исчисляемым сосудом. Для идентификации воспалительной инфильтрации проводилось иммуногистохимическое исследование с набором моноклональных антител CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-киллеры и супрессоры). Для изучения апоптоза проводилось иммуногистохимическое исследование с p53 и bcl-2, являющимися факторами ускорения либо замедления апоптоза. Для изучения агрессивности роста опухолей изучался рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor).

Использовались антитела:

CD45 — моноклональные, мышинные, клон LJ27.9, разведение 1:200, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

CD8 — моноклональные, мышинные, клон T8, разведение 1:150, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

CD34 — моноклональные, мышинные, клон QBEND, разведение 1:100, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

Bcl-2 — моноклональные, мышинные, клон E 17, разведение 1:50, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

P-53 — моноклональные, мышинные, клон DO-7, разведение 1:50, фирма-производитель: DakoCytomation, 1012 г.;

Ki-67 — моноклональные, мышинные, клон BGX-Ki67, разведение 1:50, фирма-производитель: BioGenex, 2012 г.;

Anti-Herpes Simplex Virus Type 1 — поликлональные кроличьи, клон B0114, разведение 1:100, фирма-производитель DakoCytomation, 1012 г.;

Anti-Herpes Simplex Virus Type 2 — поликлональные кроличьи, клон B0116, разведение 1:100, фирма-производитель DakoCytomation, 1012 г.;

EGFR — моноклональные кроличьи, клон EP38Y, разведение 1:30, фирма-производитель DakoCytomation, 1012 г.

Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования.

Морфометрическое исследование включало анализ интенсивности и клеточного состава воспаления в опухолевой ткани, особенностей кровоснабжения опухолей, а также особенности ее пролиферативной активности, интенсивность апоптоза.

Морфометрическое исследование проводилось при помощи программы «Bioscan» с анализом внутриядерных герпетических включений, признаков воспалительной инфильтрации.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакета «Статистика» программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. Распределения количественных данных проверяли на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении цифрового значения, отличного от нормального, результаты представляли в виде медианы. Взаимосвязь между показателями определялась методом двустороннего непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность различия между показателями устанавливалась с помощью двустороннего непараметрического метода Манна-Уитни. Пороговым значением при принятии решения о статистической значимости определяли значение $p=0,05$.

Таблица 1. Средние показатели роста высоко злокачественных глиом, протекающих на фоне хронического воспаления.

Table 1. Average growth rates of highly malignant gliomas occurring against the background of chronic inflammation

Опухоль	bcl-2 (сосуд) %	p53 (сосуд) %	bcl-2 (опухоль) %	p53 (опухоль) %
Глиобластома	26,7 (19,4;33,6)	18,7 (12,3;24,5)	14,7 (12,9;16,5)	13,2 (9,9;16,5)
Анапластическая астроцитома	21,7 (14,3;27,5)	13,8 (10,1;16,5)	13,5 (9,4;16,7)	12,8 (8,1;14,9)
Анапластическая олигодендроглиома	20,6 (15,9;25,6)	13,6 (6,4;18,3)	13,7 (7,9;19,5)	12,6 (8,2;16,5)
Анапластическая олигоастроцитома	19,6 (12,6;28,2)	12,2 (8,1;16,9)	13,6 (7,6;19,3)	12,8 (7,8;16,5)
Анапластическая эпендимома	21,1 (18,6;23,2)	13,5 (7,2;19,1)	13,7 (7,7;19,4)	12,8 (6,2;18,1)

При значении оценочного $p<0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты. Для высокозлокачественных глиальных опухолей контаминация ВПГ составила 92 %, что наглядно можно увидеть на рисунке 1, отражающем процесс контаминации при иммуногистохимической реакции с антителами к ВПГ I.

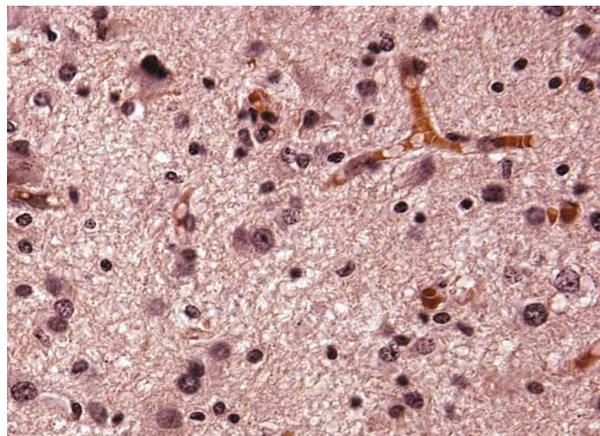


Рисунок 1. Женщина 60 лет. Глиобластома. Антиген ВПГ в опухолевых клетках и эндотелии сосудов.

Иммуногистохимическое окрашивание к антигену вируса простого герпеса x 200

Figure 1. Woman 60 years old. Glioblastoma. HSV antigen in tumor cells and vascular endothelium. Immunohistochemical staining for herpes simplex virus antigen x 200

Скорость роста определяет соотношение ростовых факторов, к которым относятся прежде всего соотношение апоптозного p53 и антиапоптозного фактора bcl-2, индекс пролиферативной активности, а также количество сосудов в наиболее васкуляризированной («горячей») точке. Все перечисленные показатели для глиальных опухолей, контаминированных ВПГ, выше для опухолей, протекающих на фоне обострения хронического воспаления. Показатели роста высоко злокачественных опухолей отображены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 2. Средние показатели роста высоко злокачественных глиом, протекающих на фоне обострения хронического воспаления. Table 2. Average growth rates of highly malignant gliomas occurring against the background of exacerbation of chronic inflammation.

Опухоль	bcl-2 (сосуд) %	p53 (сосуд) %	bcl-2 (опухоль) %	p53 (опухоль) %
Глиобластома	29,1 (28,4; 32,6)	20,3 (16,8;25,1)	14,8 (11,4;17,5)	13,3 (11,2;14,7)
Анапластическая астроцитома	23,6 (17,1;23,7)	15,4 (13,2;17,7)	13,6 (11,7;14,1)	13,1 (10,6;14,1)
Анапластическая олигодендроглиома	22,9 (16,8;26,3)	15,8 (13,4;18,1)	13,6 (11,5;13,9)	12,8 (11,1;14,2)
Анапластическая олигоастроцитома	22,7 (16,1;27,2)	14,7 (11,2;17,1)	13,5 (12,1;14,5)	13,1 (9,6;15,5)
Анапластическая эпендимома	23,2 (16,8;23,4)	15,2 (12,9;1,6,2)	13,5 (11,2;14,7)	12,9 (10,6;14,1)

Из таблиц 1 и 2 следует, что глиобластомы, протекавшие на фоне хронического воспаления, имели разность медиан экспрессии bcl-2 и p53 в эндотелии сосудов равную 7,9 %, при обострении хронического воспалительного процесса — 8,7 % ($p < 0,01$). Для анапластических астроцитом соответственно 7,9 % и 8,2 % ($p < 0,05$), для анапластических олигодендроглиом — 6,9 % и 7,1 % ($p < 0,05$), для анапластических олигоастроцитом — 7,4 и 8,1 % ($p < 0,05$), для анапластических эпендимом — 7,2 % и 7,8 %.

Разность экспрессии bcl-2 и p53 в опухолевых клетках при хроническом воспалении и его обострении для глиобластом составила 1,4 % и 1,5 %, для анапластических астроцитом — 0,73 % и 0,8 %, для анапластических олигодендроглиом — 0,7 % и 0,8 %, для анапластических олигоастроцитом — 0,7 % и 0,8 %, для анапластических эпендимом — 0,6 % и 0,7 %. Разница экспрессии антиапоптозного (bcl-2) и апоптозного (p53) факторов для эндотелиальных клеток достоверно больше, чем для опухолевых ($p < 0,01$), что определяет первичность роста сосудов.

ИПА эндотелия в опухолях, протекающих на фоне обострения хронического воспаления, в 3 раза превышал ИПА в контрольной группе и

Это проявлялось достоверным увеличением количества сосудов в «горячей точке» ($p < 0,01$), что отражено в таблице 3.

Проведенный корреляционный анализ между количеством экспрессии антител к ВПГ и EGFR в высокозлокачественных глиальных опухолях показал, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь между количеством экспрессии антител к ВПГ и EGFR ($R=0,900632$), ($p < 0,01$).

Активация EGFR прямо связана с высокой степенью злокачественности опухоли, с анеуплоидией и пролиферативным индексом. Активация гена-рецептора эпидермального фактора роста ускоряет деление и продвижение эндотелиальных клеток [6, 7].

Таким образом, определение взаимосвязи роста экспрессии EGFR в зависимости от увеличения экспрессии ВПГ является еще одним тестом на преимущественное влияние части вирусного генома на деление эндотелиальных клеток (Рис. 2).

Таблица 3. Средние показатели количества сосудов и ИПА высокозлокачественных глиом, протекающих на фоне хронического воспаления и его обострения. Table 3. Average indicators of the number of vessels and IPA in high-grade gliomas occurring against the background of chronic inflammation and its exacerbation.

Опухоль	Сосуд	ИПА (сосуд) %	ИПА (опухоль) %
Глиобластома (обострение хронического воспаления)	37,1 (26,5;44,6)	30,6 (18,2; 42,7)	15,2 (3,4; 7,2)
Глиобластома (хроническое воспаление)	26,4 (18,5; 32,7)	15,2 (3,2; 7,9)	10,3 (28,4; 52,3)
Контрольная группа	12,2 (3,4; 18,5) ($p < 0,01$)	11,2 (36,4; 58,2) ($p < 0,01$)	7,6 (26,4;72,7) ($p < 0,01$)
Анапластическая астроцитома (обострение хронического воспаления)	26,5 (13,5; 37,4)	21,4 (10,5; 28,4)	13,8 (1,5; 3,4)
Анапластическая астроцитома (хроническое воспаление)	12,4 (7,5; 22,4)	11,2 (1,5; 3,4)	8 (19,5; 49,2)
Контрольная группа	10,2 (5,5; 16,4)	7,2 (26,5; 58,4)	6,6 (20,5; 68,4)
Анапластическая олигодендроглиома (обострение хронического воспаления)	25,8 (14,6;28,3)	20,0 (16,8;36,7)	12,9 (1,5; 4,7)
Анапластическая олигодендроглиома (хроническое воспаление)	12,1 (5,4;17,8)	10,8 (18,5;43,5)	8,2 (23,7; 43,4)
Контрольная группа	10,1 (3,4;7,9) ($p < 0,01$)	7,0 (6,5; 13,5) ($p < 0,01$)	6,0 (6,4; 13,6) ($p < 0,01$)

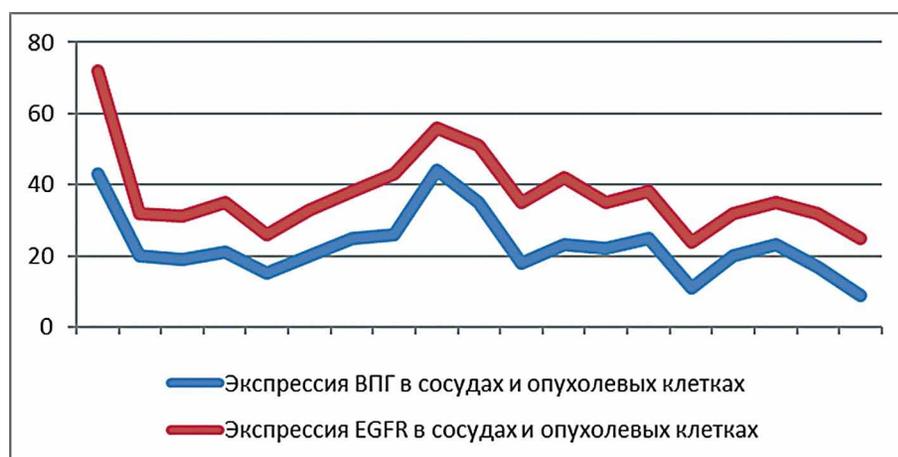


Рисунок 2. Корреляционный анализ между количеством экспрессии антигена ВПГ и EGFR в сосудах анапластических олигодендроглиом (%).

Figure 2. Correlation analysis between the amount of expression of the HSV antigen and EGFR in the vessels of anaplastic oligodendrogliomas (%).

Для низкоккачественных глиальных опухолей, к которым среди изученных опухолей относятся астроцитомы, олигодендроглиомы олигоастроцитомы, эпендимомы, было характерно прогрессирование за счет увеличения клеточной популяции. Клеточная плотность фибриллярных астроцитом была — 91,5 (44,2; 145,5); клеточная плотность протоплазматических астроцитом составляла 95,5 (45,2; 147,2); клеточная плотность гемистоцитарных астроцитом — 147,6 (97,2; 192,8); средняя клеточная плотность для астроцитом составила 98,3 (48,6; 147,4). Клеточная плотность анапластических астроцитом определялась на уровне 186,4 (112,2; 234,5) клеток, клеточная плотность глиобластом — 266,2 (182,2; 334,5).

Цитотоксические Т-лимфоциты служат главным фактором в иммунном контроле вирусных инфекций. Их типичным признаком является наличие поверхностного антигена CD8. В 57,8 % случаев исследованного материала глиобластом, в 57 % анапластических астроцитом, в 56,28 % анапластических олигодендроглиом и в 30 % астроцитом, в 31 % олигодендроглиом в периваскулярных и интраваскулярных воспалительных инфильтратах, а также в опухолевой ткани появлялись нейтрофильные лейкоциты, что расценивалось как обострение хронического процесса.

Проведенное исследование подтвердило способность неопластических клеток стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, которая была связана с двумя основными событиями: прекращением секреции ими факторов, ингибирующих ангиогенез, что подтверждалось усилением экспрессии p53 в опухолевой ткани в ответ на снижение экспрессии его в сосудах.

Таким образом доказано, что опухолевые клетки, в отличие от эндотелиальных, обладают способностью к независимости роста, нечувствительностью к антиростовым сигналам, способностью

избегать апоптоз, а также неограниченным потенциалом к репликации ДНК. Доказано, что этому способствует часть генома ВПГ, попавшая в опухолевую клетку. В глиальных опухолях в устойчиво трансформированных вирусом клетках устанавливается равновесие, когда вирус не убивал клетку, а клетка сохраняла часть вирусного гена при размножении.

Для глиальных опухолей II степени злокачественности характерна экспрессия антигена ВПГ одновременно и эндотелием сосудов, и опухолевыми клетками. Они прогрессируют за счет увеличения клеточной популяции, при двукратном увеличении которой фиксировалось появление пролиферирующего сосуда, что увеличивает степень агрессивности роста опухоли.

Исключением являются гемистоцитарные астроцитомы, которые имеют ряд морфологических особенностей, таких как периваскулярные воспалительные инфильтраты, самую высокую клеточную плотность среди астроцитом IIG, а также наличие единичных пролиферирующих сосудов. Опухоли этой группы экспрессируют антиген ВПГ подобно опухолям высокой степени злокачественности, они же чаще других (92 %) астроцитом протекают с повышением степени злокачественности, являясь переходным звеном между опухолями II и IIIG злокачественности [8, 9].

Заключение

Основной механизм роста высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей заключается в том, что разница экспрессии антиапоптозного (bcl-2) и апоптозного (p53) факторов для эндотелиальных клеток достоверно больше, чем для опухолевых ($p < 0,01$), что определяет первичность роста сосудов. Основной механизм роста низкоккачественных нейроэпителиальных опухолей, характе-

ризуется увеличением их клеточной популяции. При увеличении численности клеток в 2 раза образуется пролиферирующий сосуд, что увеличивает степень агрессивности опухолевого процесса.

Агрессивность заболевания зависит от наличия признаков обострения воспаления, вызванного контаминацией глиальных опухолей ВПГ, так как активация EGFR находится в прямой зависимости с высокой степенью злокачественности опухоли, с анеуплоидией и пролиферативным индексом.

При планировании объема оперативного вмешательства при проведении операций по удалению глиальных опухолей должно учитываться удаление максимального количества пролиферирующих сосудов в перитуморозной зоне, как причины, провоцирующей наступление рецидива, что значительно повысит радикальность оперативного вмешательства, не снижая при этом качества жизни 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.

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

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 121031100289–2 «Разработка новых технологий нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы». The study was carried out within the framework of state task № 121031100289–2 «Development of new technologies for neurorehabilitation of patients after surgical treatment of tumors of the central nervous system».

ORCID авторов / ORCID of authors

*Жукова Татьяна Владимировна/
Zhukova Tatsiana Vladimirovna, 0000-0003-0263-3453*

*Белецкий Александр Валентинович/
Beleckiy Aleksandr Valentinovich, 0000-0001-9604-2675*

*Шанько Юрий Георгиевич/
Shanko Yriy Georgievich, 0000-0001-0213-3433*

*Иванова Наталья Евгеньевна/
Ivanova Natalya Evgeniyavna, ORCID,*

*Забродская Юлия Михайловна/
Zabrodskaya Yulia Mihaylovna, 0000-0001-6206-2133.*

*Ширинский Александр Александрович/
Shirinskiy Aleksandr Aleksandrovich, 0000-0001-6100-2133*

Литература/ References

1. Введение в патологию оперированного мозга. Под ред. Яковенко И. В., Забродская Ю. М., Медведев Ю. А., Нездоровина В. Г. СПб.: ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» Минздрава России, 2013. [Vvedenie v patologiu operirovannogo mozga. Pod red. Yakovenko I. V., Zabrodskaya Yu. M., Medvedev Yu. A., Nezdorovina V. G. SPb. FGBU «RNHI im. prof. A. L. Polenova» Minzdrava Rossii_ 2013. (In Russ.)] <http://irbis.almazovcentre>.
2. Xinping F., Lihua T., Jin A. Expression of a Fusogenic Membrane Glycoprotein by an Oncolytic Herpes Simplex Virus Potentiates the Viral Antitumor Effect. *Molecular therapi.* 2003;7 (6): 611–623. 10.1016/s1525–0016 (03) 00092-3.
3. Gawdi R, Gawdi R., Emmady P. D. Blood Brain Barrier Physiology, In: StatPearls. Treasure Island (FL) StatPearls Publishing. 2020;13: 1123–1131. NBK557721
4. Heimberger A. B., Abou-Ghazal M., Reina-Ortiz C., Yang D. S., Sun, W. Qiao W, Hiraoka N., Fuller G. N. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin. Cancer Res.* 2008;14 (16):5166–5172. 10.1158/1078–0432.CCR-08–0320.
5. Жукова, Т. В., Смянович А. Ф., Недзьведь М. К., Безубик С. Д., Ахремчук А. И., Ширинский А. А., Мельников С. И. Клинические и морфологические особенности роста высокозлокачественных нейроэпителиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса. *Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2013; 4: 21–24. [Ghukova T., Smeynjvic A., Pashkevich L., Bezubik C., L. Parkhach, Ahremchuk A., Chirinsky A, Khmara M. Clinic-morphologic features of the growth and recurrence of neuroepithelial tumors contaminated with herpes simplex virus. *Izvestiya natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk.* 2013; 4, 21–24. (In Russ.)] <https://vestimed.belnauka.by>
6. Жукова, Т. В. Клинико-морфологические механизмы роста нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности, контаминированных вирусом простого герпеса. Т. В. Жукова, А. Ф. Смянович, М. Е. Хмара, П. Г. Скакун. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова.* 2014;6(1):30–34. [Ghukova T., Smeynjvic A., Hmara M., Skakun P. Clinical and morphological mechanisms of growth of low-grade neuroepithelial tumors contaminated with herpes simplex. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov.* 2014;6(1):30–34. (In Russ.)] <https://www.slideshare.net/snint/russian-neurosurgical-journal>
7. Albesiano E., Han J. E., Lim M. Mechanisms of local immunoresistance in glioma. *Neurosurgery Clinics of North America.* 2010;21 (1):17–29. 10.1016/j.nec.2009.08.008.
8. Arto I., Vapalahti M., Tuynne K., Hurskainen H. AdvHSV-tk Gene Therapy with Intravenous Ganciclovir. Improves Survival in Human Malignant Glioma. *Molecular therapy.* 2004; 5:181–191. 10.1016/j.umthe.2004.08.002.
9. Жукова, Т. В. Прогностическое значение ангиогенеза в нейроэпителиальных опухолях высокой степени злокачественности для возникновения рецидива. Т. В. Жукова, А. Ф. Смянович, С. Д. Безубик, Малюк Б. М., Кузнецов Я. О. *Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2015;(3):19–23. [Gukova T., Smeyanovich A., Bezubik C., Maluk B., Kuznecov Y. Prognosis of the angiogenesis of the growth of high-malignant neuroepithelial tumors for the relapse occurrence.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series. 2015;(3):19–23. (In Russ.) <https://vestimed.belnauka.by/jour/articl>
10. Воробьева О. М., Ситовская Д. А., Куканов К. К., Эллиниди В. Н., Самусенко И. А., Калинина Н. М., Забродская Ю. М. Феномен псевдотуморозной перекрестной иммуногистохимической реактивности глии при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Архив патологии. 2022;84(2):36–43. <https://doi.org/10.17116/patol20228402136> [Vorobeva O. M., Sitovskaya D. A., Kukanov K. K., Ellinidi V. N., Samusenko I. A., Kalinina N. M., Zabrodskaia Yu. M. The phenomenon of pseudotumorous cross immunohistochemical reactivity of glia in progressive multifocal leukoencephalopathy. Arkhiv Patologii. 2022;84(2):36–43. <https://doi.org/10.17116/patol20228402136> (In Russ.).]



ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО (ОПЕРАТИВНОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО) ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

В. Р. Касумов¹, В. И. Гузева¹, Н. Е. Иванова², О. В. Гузева¹,
В. А. Хачатрян², В. В. Гузева¹, И. В. Охрим¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
МЗ РФ, Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100

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

РЕЗЮМЕ. На современном этапе развития эпилептологии наблюдаются положительные изменения, касающиеся решения проблемы борьбы с медикаментозно-резистентной эпилепсией. Современные возможности нейрохирургии позволяют успешно решать задачи лечения этого недуга, однако вопросы постоперативного ведения больных остаются разработанными недостаточно, а рецидивы приступов в течение первого года после операции требуют дальнейшей разработки консервативного лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оптимизация и изучение эффективности медикаментозного антиэпилептического и патогенетического лечения на ранних (6 месяцев) и поздних (до 3 лет) стадиях постоперативного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ работы построен на материале 70 пациентов с медикаментозно-резистентной эпилепсией, сопровождающейся симптомами эпилептической энцефалопатии. Этим пациентам в течение 3 лет проводились оптимизированная антиэпилептическая терапия и патогенетическое лечение, а также тщательное катamnестическое обследование по специально разработанным алгоритмам для ближайшего и отдаленного постоперативных периодов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что через 3 года различная степень урежения приступов и регресс судорожной активности согласно электроэнцефалографическим данным наблюдались у 17 (56,7 %) пациентов, восстановление высших психических функций произошло у 19 (63,3 %) больных, снижение показателя психических расстройств (тревога, депрессия) — у 29 (73,1 %). Достоверное ($p < 0,05$) увеличение доли благоприятных исходов и значимое улучшение качества жизни зарегистрированы у 41 (58,6 %) пациента в результате анализа данных, полученных в ближайший и отдаленный постоперативные периоды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные нами и приведенные в предлагаемой статье данные подтверждают обоснованность оптимизации медикаментозной антиэпилептической и патогенетической терапии больных медикаментозно-резистентной эпилепсией, сопровождающейся энцефалопатической симптоматикой, в ближайшем и отдаленном постоперативных периодах общим сроком не менее 3 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медикаментозно-резистентная эпилепсия, постоперативный период, консервативная терапия, эпилептическая энцефалопатия.

Для цитирования: Касумов В. Р., Гузева В. И., Иванова Н. Е., Гузева О. В., Хачатрян В. А., Гузева В. В., Охрим И. В. Оценка результатов комплексного (оперативного и консервативного) лечения больных медикаментозно-резистентной эпилепсией. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):55–59. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_55.

EVALUATION OF THE RESULTS OF COMPLEX (OPERATIVE AND CONSERVATIVE) TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY

V. R. Kasumov¹, V. I. Guzeva¹, N. E. Ivanova², O. V. Guzeva¹,
V. A. Khachatryan², O. V. Guzeva¹, I. V. Okhrim¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya Str., Saint Petersburg, 194100, Russia

² Polenov Russian Neurosurgical Research Institute — a branch of Almazov National Medical Research Centre,
12, Mayakovskogo Str., Saint Petersburg, 191014, Russia

SUMMARY. At the current stage of epileptology development there are positive changes concerning the solution of the problem of drug-resistant epilepsy. Modern capabilities of neurosurgery make it possible to successfully solve the problems of treating this disease, however, the issues of postoperative management of patients remain insufficiently developed, and relapses of seizures during the first year after surgery require further development of conservative treatment.

PURPOSE OF THE STUDY: optimization and study of the effectiveness of medication-assisted antiepileptic and pathogenetic treatment at early (6 months) and late (up to 3 years) stages of the postoperative period.

MATERIALS AND METHODS. The analysis of the work is based on the material of 70 patients with drug-resistant epilepsy accompanied by symptoms of epileptic encephalopathy. These patients received optimized antiepileptic therapy and pathogenetic treatment for 3 years, as well as a thorough follow-up examination according to specially developed algorithms for the immediate and long-term postoperative periods.

RESULTS. It was established that after 3 years, a different degree of seizure reduction and regression of convulsive activity according to electroencephalographic data were observed in 17 (56.7 %) patients, restoration of higher mental functions occurred in 19 (63.3 %) patients, a decrease in the indicator of mental disorders (anxiety, depression) — in 29 (73.1 %). A significant ($p < 0.05$) increase in the proportion of favorable outcomes and a significant improvement in the quality of life were registered in 41 (58.6 %) patients as a result of the analysis of data obtained in the immediate and long-term postoperative periods.

CONCLUSION. The data we obtained and presented in the proposed article confirm the validity of optimization of drug antiepileptic and pathogenetic therapy in patients with drug-resistant epilepsy, accompanied by encephalopathic symptoms, in the immediate and distant postoperative periods for a total period of not less than 3 years.

KEYWORDS: drug-resistant epilepsy, postoperative period, conservative therapy, epileptic encephalopathy.

For citation: Kasumov V.R., Guzeva V.I., Ivanova N.E., Guzeva O.V., Khachatryan V.A., Guzeva O.V., Okhrim I.V. Evaluation of the results of complex (operative and conservative) treatment of patients with drug-resistant epilepsy. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2023;15(2):55–59. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_55.

Введение. На современном этапе развития эпилептологии и нейрохирургии проблема лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии решается все более активно: совершенствуются методы нейровизуализации, помогающие провести качественную диагностику и определить органическую природу заболевания; видеоэлектроэнцефалографический мониторинг позволяет выявить эпилептическую судорожную активность, установить ее очаговость, локализацию и степень выраженности. Наибольшую ценность результаты высокотехнологичных обследований представляют в контексте разработки показаний к оперативному вмешательству и назначению антиэпилептических препаратов (АЭП) последнего поколения с целью лечения пациентов с медикаментозно-резистентными очаговыми формами заболевания.

По данным отечественных авторов [1–3], контроля приступов удается добиться не более чем у 60–70 % больных эпилепсией. На этом фоне публикации нейрохирургов-эпилептологов, содержащие данные о современных эффективных подходах и методах, выглядят обнадеживающе и предлагают более широкие и успешные перспективы лечения фокальной медикаментозно-резистентной эпилепсии. Однако методология ведения пациентов в постоперативном периоде по-прежнему разработана недостаточно полно, а рецидивирование болезни в первый год после операции служит предметом настороженности специалистов [4–7].

Отечественная и зарубежная практика, а также собственные наблюдения авторов статьи позволяют отметить, что предоперационный период при имеющихся показаниях к оперативному лечению у больных медикаментозно-резистентной эпилепсией способен достигать 10 лет и более. У пациентов этой группы такой продолжительный срок зачастую влечет за собой снижение когнитивных функций,

личностные изменения и возникновение тревожных и депрессивных расстройств, обусловленные развитием эпилептической энцефалопатии [8–10]. Также в этот период существует опасность формирования зеркальных очагов [10, 11]. В подобных случаях после оперативного вмешательства может развиваться органическая энцефалопатия в виде двигательных и чувствительных нарушений.

Профилактика рецидивирования судорожного синдрома посредством назначения АЭП, способных гарантировать достижение контроля за возможным появлением дочерних очагов и инактивацию ранее сформировавшейся эпилептической системы, является первостепенной задачей консервативного постоперативного лечения.

Цель исследования — оптимизация и изучение эффективности медикаментозного антиэпилептического и патогенетического лечения на ранних (6 месяцев) и поздних (до 3 лет) стадиях постоперативного периода.

Материалы и методы. Анализ работы построен на материале 70 пациентов с медикаментозно-резистентной эпилепсией, сопровождающейся симптомами эпилептической энцефалопатии.

По предполагаемым этиологическим факторам формы заболевания подразделились следующим образом: посттравматическая эпилепсия — у 33 (47,1 %) больных, эпилепсия, развившаяся после перенесенной нейроинфекции, — у 11 (15,7 %), вследствие перинатальной патологии — у 2 (2,9 %), смешанная форма — у 24 (34,3 %). Однополушарная медикаментозно-резистентная эпилепсия наблюдалась в 66 (94,3 %) случаях, двуполушарная — в 4 (5,7 %).

Нами использовались следующие оперативные методы: височная лобэктомия и селективная амигдалогиппокампэктомия в сочетании с субпиальной резекцией корковых эпилептических очагов и множественными субпиальными транссекциями

в элоквиентных зонах мозга. При билатеральной и генерализованной эпилепсии применяли переднюю каллозотомию и электростимуляцию как наиболее предпочтительные методики при указанных формах заболевания.

Отобраннным пациентам проводилось тщательное катamnестическое обследование по специально разработанным алгоритмам для ближайшего и отдаленного постоперативных периодов, на основании которого авторами исследования получены клинико-неврологические, нейропсихологические, электроэнцефалографические (ЭЭГ) данные, а также данные нейровизуализационных (магнитно-резонансная томография) методов. С учетом результатов оперативного лечения была оптимизирована консервативная терапия, проводимая после вмешательства, эффективность которой оценивалась по шкале Engel [12].

Для соблюдения принципов доказательной медицины и убедительности полученных результатов были образованы две группы сравнения с разными сроками наблюдения в постоперативном периоде: основная группа — оптимизированная антиэпилептическая терапия и патогенетическое лечение в течение 3 и 6 месяцев после операции — 40 больных (57,1 %); группа сравнения — аналогичное лечение на протяжении 3 лет — 30 пациентов (42,9 %). Анализ полученных в группах результатов проведен с применением указанных выше алгоритмов всестороннего обследования.

Результаты. После проведения оперативного лечения нами отмечалось урежение приступов различной степени. I и II классы эффективности по шкале Engel были достигнуты у 14 (20,0 %) больных, III класс — у 37 (52,9 %); у 19 (27,1 %) пациентов значимого клинического улучшения не наблюдалось. Таким образом, после вмешательства улучшилось состояние 51 (72,9 %) пациента.

В постоперативном периоде у наших пациентов наблюдались неврологические нарушения: двигательные, чувствительные, афатические расстройства и преходящие вазоспазмы в зоне операционного поля. Они носили транзиторный характер и регрессировали в первые месяцы после вмешательства полностью (в 46 (65,7 %) случаях) или частично (у 24 (34,3 %) пациентов). Перечисленные симптомы следует рассматривать в качестве постоперативной органической энцефалопатии — требующей лечения и способной существенно осложнять течение диагностированной ранее эпилептической энцефалопатии.

В основной группе у 9 (22,5 %) пациентов на фоне проводимого лечения АЭП уже к 3-му месяцу наблюдались урежение судорожных эпизодов и стабилизация состояния здоровья. К 6-му месяцу оптимизации терапии благоприятные исходы по шкале Engel (I и II класс) были отмечены у 15 (37,5 %) больных, удовлетворительные (III класс) — у 12 (30,0 %), неудовлетворительные (IV класс) — у 13 (32,5 %).

Анализ динамики очаговой пароксизмальной активности, регистрируемой на ЭЭГ, через 3 года после

операции показал ее регресс до I и II класса по шкале Engel у 16 (59,3 %) больных с однополушарной локализацией и у 1 (33,3 %) пациента с двуполушарной локализацией очагов.

Анализ показателей положительной пароксизмальной эпилептической активности на ЭЭГ выявил ее достоверную связь с урежением приступов. В основной группе пациентов эти показатели улучшились у 11 (27,5 %), а в группе сравнения — у 17 (56,7 %) наблюдаемых.

Через 3 года у 18 (66,3 %) пациентов с однополушарной локализацией эпилептических очагов в коре полушарий головного мозга были отмечены наиболее благоприятные результаты восстановления высших психических функций. У пациентов с двуполушарной формой медикаментозно-резистентной эпилепсии к концу этого периода улучшение наступило также только у 1 (33,3 %).

Также нами в процессе исследования изучено влияние оперативного вмешательства и консервативной терапии АЭП на проявления диагностированных у 39 (55,7 %) пациентов тревоги и депрессии. За 3-летний период лечения улучшение отмечено у 29 (73,1 %) больных. Статистически значимых различий в динамике этих симптомов в группах больных получено не было. Анализ указанных расстройств в общей популяции не подвергавшихся хирургическому вмешательству длительно страдающих эпилепсией больных показал, что даже при полном контроле приступов симптомы этих расстройств сглаживаются или полностью компенсируются не ранее чем через 5–6 лет лечения [13–15].

Лечение медикаментозно-резистентной эпилепсии включало в себя традиционные и современные АЭП. Все больные получали комбинированную терапию. В постоперативном периоде лечения были рекомендованы АЭП, имеющие фармацевтические показания для назначения при лечении конкретных диагностированных форм эпилепсии (височная и др.) или видов приступов (генерализованные, парциальные). Нами применялись вальпроаты, карбамазепины, ламотриджин, топирамат, леветирацетам, лакозамид и др. Строго контролировалась концентрация препаратов в крови, с учетом которой определяли суточную дозу АЭП. Чаще назначали пролонгированные, хроно- и ретард-формы, позволяющие использовать без побочных эффектов максимально допустимые и хорошо переносимые дозы. После вмешательства пациенты получали курсовую патогенетическую терапию.

Стремление перевести медикаментозно-резистентное заболевание в категорию доступного для консервативной терапии АЭП является одной из целей хирургического лечения эпилепсии. Нельзя не подчеркнуть, что в данном случае имеет место зависимость от ряда клинико-патогенетических факторов, формы эпилепсии, вида приступов, степени эпилептизации головного мозга и объема хирургического вмешательства.

Достоверное ($p < 0,05$) увеличение доли благоприятных исходов и значимое улучшение качества жизни зарегистрированы у 41 (58,6 %) больного в результате анализа данных, полученных в ближайший и отдаленный постоперативные периоды.

Совершенствование диагностических методов в сфере эпилептологии существенно упростило уточнение локализации эпилептических очагов и расширило показания к оперативным вмешательствам у пациентов с медикаментозно-резистентными формами. Кроме того, было обнаружено, что влияющая на развитие эпилептизации головного мозга длительность заболевания имеет первостепенное значение при решении вопроса о прогнозе течения эпилепсии в постоперативном периоде и необходимости оптимизации лечения АЭП после вмешательства. На этой стадии болезни, особенно в первые 3 года после интвенции, приходится иметь дело не только с эпилептической, но и органической энцефалопатией. В 1-й год после операции, как показали результаты проведенного исследования, доминировали симптомы органической энцефалопатии в виде двигательных и чувствительных нарушений. Необходимость предупреждения развития вторичных эпилептических очагов обусловила проведение ЭЭГ-контроля и потребовала совершенствования тактики консервативного лечения. Выполнение этих установок позволило получить урежение эпилептических приступов, ранее устойчивых к терапии АЭП, симультанную положительную динамику показателя регресса эпилептических паттернов на ЭЭГ и снижение уровня расстройств когнитивных функций, тревоги и депрессии.

Исследование проводилось в течение постоперативного периода, ограниченного 3-летним сроком, что не позволило получить ответы на все вопросы и положительные результаты у всех больных, тем не менее улучшение состояния было выявлено почти у трети наблюдаемых. Полагаем, что оперативное лечение медикаментозно-резистентной эпилепсии обязано быть направленным прежде всего на то, чтобы обеспечить этой категории пациентов эффективность применения медикаментозной терапии, хотя у 14 (20,0 %) из них ремиссия приступов наступила сразу после вмешательства, без увеличения дозы принимаемых АЭП. Такую ремиссию правильнее рассматривать как лекарственную.

В постоперативном периоде всегда встает вопрос о сроках консервативного лечения, особенно у больных с достигнутым купированием приступов. Ответ

на этот вопрос, на взгляд авторов исследования, должен даваться мотивированно и осторожно — с учетом наличия постоперативной органической энцефалопатии.

Заключение. Полученные нами и приведенные в статье данные подтверждают обоснованность оптимизации медикаментозной антиэпилептической и патогенетической терапии больных медикаментозно-резистентной эпилепсией, сопровождающейся эфефалопатической симптоматикой, в ближайшем и отдаленном постоперативных периодах общим сроком не менее 3 лет.

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 темы ГЗ “Разработка новой технологии нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии” № 123021000127–7

ORCID авторов / ORCID authors

Касумов Вугар Рауфович /
Kasumov Vugar Raufovich
<https://orcid.org/0000-0002-1586-216X>

Гузева Валентина Ивановна /
Guzeva Valentina Ivanovna
<https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

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

Гузева Оксана Валентиновна /
Guzeva Oksana Valentinovna
<https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>

Хачатрян Вильям Арамович /
Khachatryan Vilyam Aramovich
<https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

Гузева Виктория Валентиновна /
Guzeva Viktoriya Valentinovna
<https://orcid.org/0000-0001-5116-5460>

Охрим Инна Владимировна /
Okhrim Inna Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0003-0020-6714>

Литература/References

1. Карлов В. А. Патопфизиология эпилепсии. В кн.: Эпилепсия. Под ред. Н. Г. Незнанова. СПб.: 2010; 64–105. [Karlov VA. Patofiziologiya epilepsii. In: Epilepsiya. Neznanov NG, ed. St. Petersburg; 2010: 64–105. (In Russ.).]
2. Громов С. А. Контролируемая эпилепсия. Клиника, диагностика. Лечение. СПб.: НИЦ Балтика; 2004. [Gromov SA. Kontroliruemaya epilepsiya. Klinika, diagnostika. Lechenie. St. Petersburg: NITS Baltika; 2004. (In Russ.).]

3. Асатрян Э.А., Абрамов К.Б., Тадевосян А.Р. и др. Современные проблемы хирургии эпилепсии. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017;(3):36–48. [Asatryan AR, Abramov KB, Tadevosyan AR, et al. Current issues of epilepsy surgery. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2017;(3):36–48. (In Russ.).]
4. Blümcke I, Sarnat HB, Coras R. Surgical neuropathology of focal epilepsies: textbook and atlas. Paris: John Libbey Eurotext; 2015: 158. <https://doi.org/10.1111/nan.12343>
5. Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. и др. Характеристики эпилептических приступов у взрослых больных с посттравматической эпилепсией. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019; S3:198. [Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV, et al. Kharakteristiki epilepticheskikh pristupov u vzroslykh bol'nykh s posttravmaticheskoi epilepsiei. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019; S3:198. (In Russ.).]
6. Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. и др. Результаты исследования неврологического статуса больных с посттравматической эпилепсией. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019; S3:197–198. [Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV, et al. Rezul'taty issledovaniya nevrologicheskogo statusa bol'nykh s posttravmaticheskoi epilepsiei. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019; S3:197–198. (In Russ.).]
7. Гузева В.И., Касумов В.Р., Виноградов А.Ю. и др. Особенности течения симптоматической эпилепсии у пациентов с опухолями лобной доли. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2019;(1):79–84. [Guzeva VI, Vinogradov VI, Kasumov VR, et al. Features of the course of symptomatic epilepsy in patients with brain tumors of the frontal lobe. Pediatric neurosurgery and neurology. 2019;(1):79–84. (In Russ.).]
8. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 2018;75(3):279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
9. Phuong TH, Houot M, Méré M, et al. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: contributions of lesion, localization and lateralization. J Neurol. 2021;268(4):1443–1452. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10307-6>
10. Helmstaedter C, Elger CE, Vogt VL. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: remarkable functional recovery when seizures are controlled. Seizure. 2018;62:116–123. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.023>
11. Alexandratou I, Patrikelis P, Messinis L, et al. Long-term neuropsychological outcomes following temporal lobe epilepsy surgery: an update of the literature. Healthcare (Basel). 2021;9(9):1156. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091156>
12. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;42(6):796–803. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>
13. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2018;91(2):82–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005756>
14. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, et al. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Nutr Neurosci. 2021;24(4):307–316. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627769>
15. Mathon B, Bielle F, Samson S, et al. Predictive factors of long-term outcomes of surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. Epilepsia. 2017;58(8):1473–1485. <https://doi.org/10.1111/epi.13831>



СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФУЗОГЕН-ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М. В. Лебенштейн-Гумовски¹, А. В. Жарченко¹,

Т. С.-М. Расуева¹, Д. А. Ковалев², А. М. Жиров², А. А. Шатохин¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 355000 Ставрополь, ул. Мира, 310;

²ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора;
Россия, 355035 Ставрополь, ул. Советская, 13–15;

РЕЗЮМЕ. Травма спинного мозга, приводящая к стойкому неврологическому дефициту, в настоящее время относится к неизлечимым патологиям. Однако активные исследования в этой области позволили определить основные направления поисков лечения спинномозговой травмы. Так, принципиально отличающимся и новым является использование веществ, способствующих первичному слиянию клеточных мембран, так называемых фузогенов. В статье приведены результаты сравнения двух схем разработанной авторами фузоген-терапии — с интраоперационным введением составного фузогена, и в комбинации с внутривенным введением раствора простого фузогена.

ЦЕЛЬ: сравнение клинического эффекта двух схем экспериментальной фузоген-терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: кролики калифорнийской породы, самки 2,5 кг, N=25. Всем животным моделировали травму спинного мозга с его полным поперечным пересечением. Первой группе (N=10) в диастаз вводили конъюгат ПЭГ-хитозана, второй группе (N=10), помимо введения в диастаз конъюгата ПЭГ-хитозана выполняли внутривенное введение 20 % раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ). Третья группа (N=5) не получала фузогены, и была контрольной. Оценивали двигательную, тазовые функции и чувствительность по шкалам неврологического дефицита для экспериментальных животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в группе с комбинированным применением фузогенов происходило ускоренное восстановление функций спинного мозга, по сравнению со схемой, подразумевающей только интраоперационное введение, а итоговые показатели неврологического дефицита достигали больших значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: интраоперационное введение фузогена в комбинации с внутривенным введением ускоряет процесс восстановления функций спинного мозга после его полного поперечного пересечения в эксперименте, и показывает лучшие результаты по конечным значениям неврологического дефицита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спинальная травма, травма спинного мозга, полиэтиленгликоль, ПЭГ, хитозан, Нейро-ПЭГ

Для цитирования: Лебенштейн-Гумовски М. В., Жарченко А. В., Расуева Т. С.-М., Ковалев Д. А., Жиров А. М., Шатохин А. А. Сравнение клинической эффективности интраоперационной и комбинированной фузоген-терапии для лечения травмы спинного мозга в эксперименте. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(2):60–65. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_60.

COMPARISON OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF INTRAOPERATIVE AND COMBINED FUSOGEN THERAPY FOR THE TREATMENT OF SPINAL CORD INJURY IN EXPERIMENT

M. V. Lebenstein-Gumovski¹, T. S.-M. Rasueva¹, A. V. Zharchenko¹, D. A. Kovalev², A. M. Zhirov², A. A. Shatohkin¹

¹Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, 310 Mira St., Stavropol 355000, Russia;

²Stavropol Research Institute for Plaque Control, 13–15 Sovetskaya St., Stavropol 355035, Russia;

ABSTRACT. Severe spinal cord injury, leading to a persistent neurological deficit, is currently classified as an incurable pathology. However, active research in this area has made it possible to determine the main directions of the search for the treatment of spinal cord injury. So, fundamentally different and new is the use of substances that promote the primary fusion of cell membranes, the so-called fusogens. The article presents the results of comparing two schemes of fusogen therapy developed by the authors — with intraoperative administration of a compound fusogen, and in combination with intravenous administration of a simple fusogen solution. Objective: to compare the clinical effect of two schemes of experimental fusogen therapy.

METHODS: California rabbits, females 2.5 kg, N=25. All animals were modeled with a spinal cord injury with its complete transverse intersection. The first group (N=10) received PEG-chitosan conjugate into the diastasis, the second group (N=10), in addition to the introduction of PEG-chitosan conjugate into the diastasis, received intravenous injection of

20 % polyethylene glycol solution. The third group (N=5) did not receive fusogens and was the control group. Motor, pelvic functions, and sensitivity were assessed using neurological deficit scales for experimental animals.

RESULTS: in the group with the combined use of fusogens, there was an accelerated recovery of spinal cord functions, compared with the regimen, which implies only intraoperative administration, and the final indicators of neurological deficit reached high values.

CONCLUSION: intraoperative administration of fusogen in combination with intravenous administration accelerates the process of recovery of spinal cord functions after its complete transection in the experiment, and shows the best results in the final values of neurological deficit.

KEYWORDS: spinal injury, spinal cord injury, polyethylene glycol, PEG, chitosan, Neuro-PEG

For citation: Lebenstein-Gumovski M.V., Zharchenko A.V., Rasueva T.S-M., Kovalev D.A., Zhiron A.M., Shatokhin A.A. Comparison of clinical effectiveness of intraoperative and combined fusogen therapy for the treatment of spinal cord injury in experiment. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova.* 2023;15(2):12–12. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_60.

Введение. Нарушение морфологической целостности спинного мозга при тяжёлой спинномозговой травме, а также протекающие в очаге патоморфологические процессы делают репарацию и регенерацию аксонов невозможными [1]. При этом аксональный рост в центральной нервной системе также возможен, как и в периферических нейронах, но активная пролиферация олигодендроцитов наравне с эффектом эксайтотоксичности препятствует этому процессу. Если ранее основной поиск решения проблемы спинальной травмы был сконцентрирован на попытках коррекции этих процессов, то в последнее время перспективным направлением является изучение веществ провоцирующих первичное склеивание аксональных мембран — фузогенов [2–7].

В данной статье рассмотрен клинический эффект однократного интраоперационного применения соединений на основе полиэтиленгликоля и хитозана, а также сравнение его с комбинированной фузоген-терапией в эксперименте у животных после травмы спинного мозга.

Цель работы — сравнить клиническую картину у группы кроликов с полным поперечным пересечением спинного мозга, после однократного интраоперационного введения фузоген-герметика, с группой кроликов полным поперечным пересечением спинного мозга, получающих комбинированную фузоген-терапию в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В качестве исследуемого вещества применяли конъюгат хитозана с полиэтиленгликолем. В качестве животной модели использованы кролики (N=25) средней массой 2,5 кг, самки. Животным вводили в качестве премедикации атропина сульфат и дроперидол, и наркотизировали инъекцией Телазола и Рометара (1:4). Выполняли классический доступ к позвоночным дужкам на уровне T8-T10, проводили ламинэктомию дужки T9 позвонка. После продольного вскрытия твёрдой мозговой оболочки (ТМО) в субдуральное пространство вводился гибкий шпатель, приподнимающий спинной мозг. Лезвием скальпеля (№ 15) поперечно пересекали спинной мозг так, чтобы лезвие скальпеля упиралось в шпатель, что обеспечивало полное пересечение спинного мозга и протекцию ТМО. В группе № 1 и № 2 (N=10, N=10)

животным в место травмы вводили фузоген-герметик на основе полиэтиленгликоля и хитозана, животным из группы № 3 (N=5) в место повреждения вводили раствор хлорида натрия 0,9 %. ТМО герметизировали, рану послойно ушивали.

Кроликам, согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [8], создавали условия достаточной анальгезии и седации, световой режим ночь-день, предоставляли свободный доступ к воде и регулировали питание и обеспечивали комфортный температурный режим.

У всех животных до операции отмечали полный объём движений во всех конечностях, сохранность болевой и температурной чувствительности, нормальные дефекацию и мочеиспускание. После операции выявляли нижний парапарез, нарушения чувствительности и тазовых функций.

Животным из опытной группы № 2 вводили внутривенно 20 % раствор полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400кДа, в объёме 5 мл сразу после операции и далее 1 раз в день в краевую вену уха в течение всего эксперимента. Животные из опытной группы № 1 и из контрольной группы инъекции полиэтиленгликоля не получали.

Двигательную активность, чувствительность и тазовые функции исследовали по шкале для экспериментальных животных Basso Beattie Bresnahan (BBB) с модификацией для кроликов, со включением оценки чувствительности и тазовых функций (рис. 1) [9]. Исследование проводили ежедневно, полученные баллы суммировали, рассчитывали среднее арифметическое, по результатам формировали графики для каждой группы.

Для статистической оценки результатов использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрическим аналогом однофакторного ANOVA для оценки достоверности результатов, а также критерий Манна-Уитни для анализа результатов между парными группами. Для оценки корреляции результатов между разными группами использовался коэффициент корреляции Спирмана.

Длительность эксперимента — 40 дней после операции.

Модифицированная шкала Basso Beattie Bresnahan (BBB)		конечности в передвижении.		контакте и при отрыве.	
Оценка критерия	Баллы			<i>Чувствительность</i>	
Двигательная активность					
Отсутствие движений	1	Обширные движения всех трех суставов. Без использования конечности в передвижении.	8	Отсутствие реакции на раздражения иглой на дистальных и проксимальных участках кожи задних конечностей.	0
Небольшое движение в одном суставе	2	Подошвенное размещение лапы без поддержки веса. Попытки использовать конечность при ходьбе.	9	Звуковая реакция (писк, крик) в ответ на болевое раздражение и/или попытка убрать раздражитель или уйти от него, при этом без движения в конечности	1
Разгибательное движение в одном суставе	3	Подошвенное размещение лапы с опорой на вес при стоянии.	10	Попытка одёрнуть конечность	2
Умеренное движение в одном суставе и незначительное движение в другом суставе. Без использования конечности в передвижении.	3	Периодические подошвенные шаги с опорой на вес; нет координации, выраженная атаксия.	11	Активное сопротивление в ответ на раздражитель	3
Разгибательное движение в двух суставах. Без использования конечности в передвижении.	4	Частые или последовательные подошвенные шаги с опорой на вес и отсутствие координации	12	Тазовые функции	
Лёгкое движение в трёх суставах. Без использования конечности в передвижении.	5	Частые или последовательные подошвенные шаги с опорой на вес и случайная координация	13	Наличие регулярного диуреза, отсутствие переполнения мочевого пузыря	1
Небольшие движения в двух суставах и обширные движения в третьем. Без использования конечности в передвижении.	6	Частые или последовательные подошвенные шаги с опорой на вес с <i>достаточной координацией передвижения</i>	14	Наличие регулярной дефекации. Умеренное наполнение кишечника (пальпаторно), сохранность моторики кишечника (аускультативно).	1
Обширные движения в двух суставах и легкие движения в третьем. Без использования	7	Постоянный подошвенный шаг и постоянная координация во время продвижения конечности вперед; преобладающее положение лап параллельное или внутреннее при начальном	15	Отсутствие дефекации/мочеиспускания	0
				ИТОГО (МАХ)	20

Рисунок 1. Модифицированная шкала Basso Beattie Bresnahan (BBB), для определения неврологического дефицита у экспериментальных животных.

Figure 1. Modified Basso Beattie Bresnahan scale (BBBs) for control neurological deficit in experimental animals.

Результаты. В течение всего эксперимента у животных из контрольной группы не отмечалось изменения параметров двигательной активности, чувствительности, функций тазовых органов. В период с 1-х по 3-и сутки у контрольной группы развились нарушения тазовых функций по центральному типу, требующие принудительных мер разрешения. Смерть животных из контрольной группы отмечалась на 2-е, 5-е, 11-е сутки, чаще всего с явлениями переполнения мочевого пузыря, разрыва мочеточников, ишемии кишечника. У кроликов из обеих опытных групп со 2-х суток отмечали положительную динамику в виде появления поверхностной чувствительности в проксимальных отделах задних конечностей. Уже на 3-е сутки после операции, у одного животного группы № 2 обнаруживались слабые движения задними лапами, при отсутствии активного отталкивания. На 10-ые сутки, у 4-х животных из группы № 1, и у 7-ми из группы № 2 имелась возможность сопротивляться противодействию. В период с 14-го по 20-й день у кроликов обеих опытных групп фиксировали частичное возвраще-

ние моторной функции и болевой чувствительности. У животных появилась возможность самостоятельно передвигаться используя задние конечности. Тазовые нарушения отсутствовали. Дальнейшее прогрессирование клинической картины в обеих опытных группах было не одинаковым. Так, в группе № 2 наблюдалась ускоренная динамика регресса неврологического дефицита. Динамика изменений отображена на графике (рис. 2).

Корреляция данных между 1-ой, 2-ой и контрольной группами была рассчитана путем вычисления коэффициента Спирмана. В результате расчетов, было выявлено значение коэффициента равное 0,909843, благодаря чему можно судить о достоверности высокой положительной зависимости между клиническим результатом и позитивным эффектом комбинированной терапии с внутривенным введением ПЭГ (степень зависимости стремится к 1).

Средние значения баллов по шкале BBB во всем послеоперационном периоде с планками среднего отклонения выражались в репрезентативной столбчатой диаграмме (рис. 3).

Локомоция, чувствительность и тазовые функции по модифицированной шкале BBB

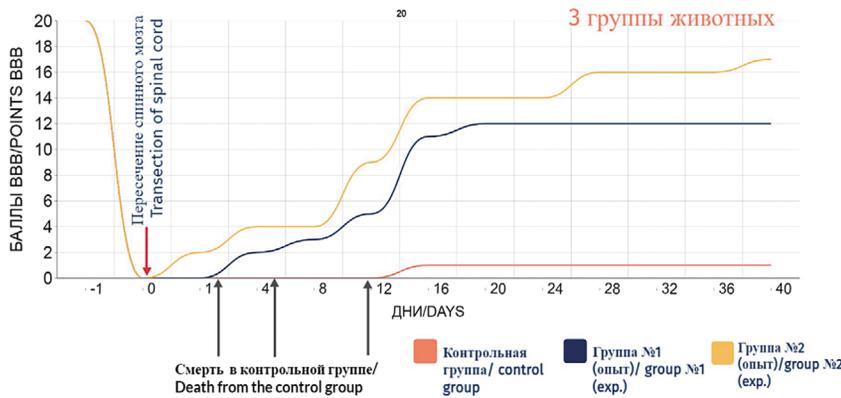


Рисунок 2. Локомоция, чувствительность и тазовые функции по модифицированной шкале BBB. Figure 2. Locomotion, sensitivity and pelvis functions on a modified scale BBB.

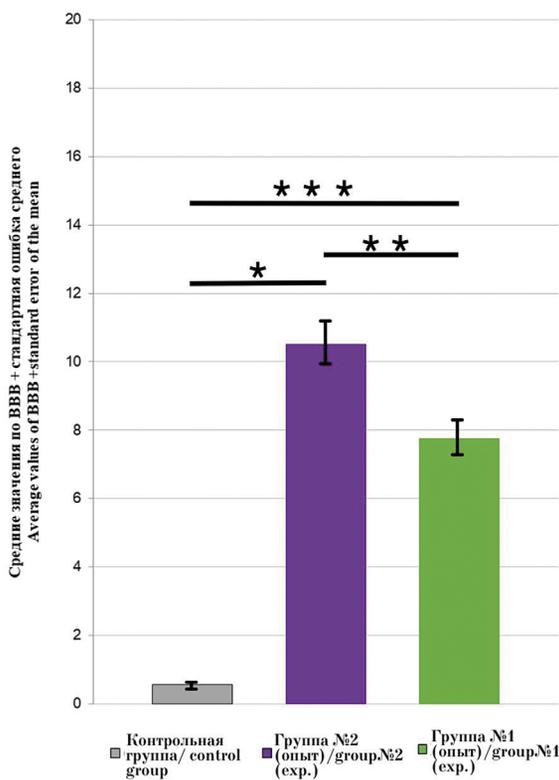


Рисунок 3. Средние значения баллов по модифицированной шкале BBB + стандартная ошибка среднего (SEM). Репрезентативная диаграмма отображает итоговые показатели неврологического дефицита выраженные в средних значениях оценённые по модифицированной шкале BBB в группах 1, 2 и контрольной.

* $p < 0.001$ ($p = 0.000244$) — существенная разница,
 ** $p < 0.001$ ($p = 0.000013$) — существенная разница,
 *** $p < 0.001$ ($p = 0.000007$) — существенная разница.
 Figure 3. Average values of BBB+standart error of mean(SEM). The representative chart displays the final indicators of neurological deficit expressed as average values estimated according to the modified BBB scale in groups 1, 2 and control.

* $p < 0.001$ ($p = 0.000244$) — significant difference.
 ** $p < 0.001$ ($p = 0.000013$) — significant difference,
 *** $p < 0.001$ ($p = 0.000007$) — significant difference.

Баллы критерия Краскела-Уоллиса показали статистически значимые различия между 2-ой группой (комбинированная терапия), 1-ой группой получавшей только фузоген-герметик интраоперационно и контрольной группой. Вычисления производили, опираясь на клинический результат, рассчитанный по шкале BBB за все дни после операции. Данные полученные при расчете корреляции позволяют выявить положительную тенденцию роста показателей по шкале BBB в группе с комбинацией послеоперационного внутривенного введения раствора ПЭГ. Значения достоверно отличались от контроля при $p < 0,001$ ($p = 0,000007$ для 3-х опытных групп, $p = 0,000244$ для сравнения 2-ой и контрольной групп и $p = 0,000013$ для сравнения 1-ой и 2-ой опытных групп).

Гистологическое исследование не производилось, так как эксперимент не подразумевал выведение животных из опыта, и предусматривал только клинические наблюдения.

Обсуждение. Возможности восстановления функций спинного мозга изучены недостаточно, и исследование новых способов репарации нервной ткани является перспективным направлением. В работах Xi Lu и соавт. [7], и ряда других исследователей, изучение и использование фузогенов, как веществ, способствующих слиянию аксональных мембран, показывает подобные клинические результаты. При этом данные полученные в экспериментах с использованием клеточных матриц, коллагеновых трансплантатов и стволовых клеток менее убедительны [6]. Включение в зону травмы новых структур менее физиологично, чем создание оптимальных условий для репаративных процессов в месте травмы, и снижение эффектов вторичного повреждения. Аксон любого нейрона ex vivo способен к росту в случае его повреждения, путём валлеровской регенерации, образования колбы роста. Однако in vivo решающим фактором является микроокружение аксона и процессы, протекающие в месте повреждения. Явления эксайтотоксичности, возникающие сразу после травмы и нарастающие во времени обуславливают вто-

ричные повреждения, приводящие к отёку нервной ткани, грубым нарушениям гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повышению фибробластной и макрофагальной активности. Место травмы претерпевает глиально-фиброзную трансформацию, которая препятствует аксональному росту. Такой каскад процессов с первых секунд создаёт неблагоприятную среду для регенерации, в том числе с использованием нейротрансплантатов.

Фузогены вводимые в место повреждения тормозят каскад цитотоксичности. Эффект восстановления аксонов, под действием фузогенов происходит не по типу валлеровской регенерации, а по типу репарации путём мембранного склеивания разрушенных частей аксона [3]. Причём эффект мембранного слияния происходит крайне быстро. В исследовании Kim C.Y., измерения моторного вызванного потенциала (МВП) показали, что у животных, которым в место травмы спинного мозга вводили ПЭГ, наблюдалось увеличение амплитуды МВП (в среднем 0,081 против 0,156 мВ) уже через 1 час после травмы [10]. Однако, учитывая нарушение ГЭБ, а также локальные ишемические процессы, а также наличие ликвороциркуляции, поддерживать в месте травмы достаточную концентрацию фузогена необходимо, но весьма сложно. При этом имеются сведения, что длительное воздействие на нервную ткань чистого полиэтиленгликоля нежелательно [11]. В нашем исследовании, для интраоперационного введения в место пересечения спинного мозга применена авторская комбинация фузогенов на основе фотосшитого хитозана и полиэтиленгликоля (Нейро-ПЭГ). Применение в группе № 2 раствора ПЭГ для внутривенного введения, мы рассматриваем как фузоген-терапию, способствующую постоянному поддержанию низких доз основного фузоген-субстрата в месте травмы посредством микроциркуляции. Данные, полученные в ходе исследования позволяют утверждать, что имеется корреляция между инфузионной фузоген-терапией в послеоперационном периоде и ускоренным регрессом неврологического дефицита (рис. 2–3). В пользу этого говорят и ранние проявления двигательной активности у кроликов из группы № 2.

Выводы. Выполненное исследование показывает прямую зависимость функциональных изменений спинного мозга после его травмы и интраоперационного введения фузоген-герметика на основе ПЭГ и хитозана. Однако последующая внутривенная инфузионная терапия раствором ПЭГ в послеопера-

ционном периоде существенно улучшила процессы функционального восстановления в экспериментальной группе животных. Клинические показатели двигательной и чувствительной активности напрямую зависели от применения комбинации интраоперационного введения фузоген-герметика и послеоперационной фузоген-терапии. Вероятно, полученный эффект обусловлен пролонгированием действия фузогенов на место травмы через кровоток, посредством микроциркуляции. Данное явление требует дальнейшего морфологического изучения.

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

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

Соблюдение правил биоэтики. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России 12.03.2020 г. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. **Compliance with the rules of bioethics.** The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia on 12.03.2020. The study was performed in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for research and other scientific purposes.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Лебенштейн-Гумовски Михаил Владимирович/
Lebenstein-Gumovski Michael Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-9413-3167>

Жарченко Александр Валерьевич/
Zharchenko Alexander Valerievich
<https://orcid.org/0000-0002-1237-2114>

Расуева Танзила Саид-Магомедовна/
Rasueva Tanzila Said-Magomedovna
<https://orcid.org/0000-0001-9858-2616>

Ковалёв Дмитрий Анатольевич/
Kovalev Dmitrii Anatolievich
<https://orcid.org/0000-0002-9366-5647>

Жиров Андрей Михайлович/
Zhiron Andrey Mikhailovich
<https://orcid.org/0000-0002-7698-7361>

Шатохин Антон Андреевич/
hatohkin Anton Andreevich
<https://orcid.org/0000-0002-4951-8228>

Литература/References

1. Zhang Y, Yang S, Liu C, Han X, Gu X, Zhou S. Deciphering glial scar after spinal cord injury. *Burns Trauma*. 2021 Nov 8;9: tkab035. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkab035>. PMID: 34761050; PMCID: PMC 8576268.
2. Zhou K, Sansur CA, Xu H, Jia X. The Temporal Pattern, Flux, and Function of Autophagy in Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 21;18(2):466. <https://doi.org/10.3390/ijms18020466>. PMID: 28230791; PMCID: PMC 5343998.

3. Canavero S. HEAVEN: The head anastomosis venture Project outline for the first human head transplantation with spinal linkage (GEMINI) Surg. Neurol. Int. 2013; 4: S335–342.
4. Kouhzaei S, Rad I, Mousavidoust S, Mobasheri H. Protective effect of low molecular weight polyethylene glycol on the repair of experimentally damaged neural membranes in rat's spinal cord. Neurol Res. 2013; 35(4):415–423. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000133>
5. Kim C.Y., Sikkema W.K.A., Kim J., et al. Effect of Graphene Nanoribbons (TexasPEG) on locomotor function recovery in a rat model of lumbar spinal cord transection. Neural Regen Res. 2018;13(8):1440–1446. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.235301>
6. Moore D.L., Blackmore M. G., Hu Y., et al. KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability. Science 2009;326(5950):298–301. <https://doi.org/10.1126/science.1175737>
7. Lu X, Perera TH, Aria AB, Callahan LAS. Polyethylene glycol in spinal cord injury repair: a critical review. J Exp Pharmacol. 2018;10:37–49. Published 2018 Jul 27. <https://doi.org/10.2147/JEPS.148944>
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, European Treaty Series — No. 123 Strasbourg, 18.III.1986.
9. Basso D.M., Beattie M. S., Bresnahan J. C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. J. Neurotrauma — 1995; 12:1:21.
10. Kim C. Y. PEG-assisted reconstruction of the cervical spinal cord in rats: effects on motor conduction at 1 h. Spinal Cord. 2016;54(10):910–912. <https://doi.org/10.1038/sc.2016.72>
11. Ren X, Kim CY, Canavero S. Bridging the gap: Spinal cord fusion as a treatment of chronic spinal cord injury. Surg Neurol Int. 2019;10:51. <https://doi.org/10.25259/SNI-19-2019>



ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ ПЛОЩАДИ КОСТНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЧЕШУИ ВИСОЧНОЙ КОСТИ И БОЛЬШОГО КРЫЛА КЛИНОВИДНОЙ КОСТИ ДО ДНА СРЕДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДВУХЛОСКУТНОГО И ТРЕХЛОСКУТНОГО ОРБИТОЗИГОМАТИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ

Мельченко С. А.¹, Черкаев В. А.², Суфианов А. А.^{3,4},
Николенко В. Н.^{4,5}, Голодnev Г. Е.⁴, Гизатуллин М. Р.³, Ласунин Н. В.²,
Шелягин И. С.^{3,4}, Суриков А. А.^{3,4}, Сенько И. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства,
117513, улица Островитянова, 1, стр. 10 Москва, Россия

² Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика
Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, дом 16, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
625032, г. Тюмень, Ул. 4 км. Червишевского тракта, д. 5

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,
19991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

РЕЗЮМЕ. В настоящее время предложено множество модификаций орбитозигоматического доступа (ОЗД), в том числе по количеству костных лоскутов. При выполнении двухлоскутного ОЗД необходимо выполнить резекцию части большого крыла клиновидной и чешуи височной костей. Резекция данных костей сопряжена с риском развития такого достаточно частого и недооцененного косметического осложнения, как височное углубление (*temporal hollowing*). В свою очередь при выполнении трехлоскутного ОЗД, предложенного А. Сампего, создаются условия для уменьшения площади костной резекции на основании черепа, что, вероятно, снижает риск развития височного углубления.

ЦЕЛЬ. Сравнение площади костной резекции чешуи височной кости и наружных отделов большого крыла клиновидной кости при выполнении двухлоскутного и трехлоскутного орбитозигоматических доступов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на 8 сторонах блок-препаратов «голова-шея» трупного материала 6 умерших в возрасте от 45 до 86 лет, смерть которых не была связана с заболеванием центральной нервной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При выполнении трехлоскутного орбитозигоматического доступа удаётся сохранить площадь костей основания черепа в среднем равную 274 мм².

ОБСУЖДЕНИЕ. При сохранении данного фрагмента кости не нарушается конгруэнтность черепа, отсутствует необходимость резекции костей основания черепа, нет необходимости в выпиливании костного бортика для костных пропилов, соединяющих верхнюю и нижнюю глазные щели при формировании орбитозигоматического лоскута. Также, вероятно, снижается риск развития косметического дефекта в виде височного углубления. Однако при этом орбитозигоматический костный лоскут состоит из двух костных фрагментов, в связи с чем возникает необходимость дополнительной костной фиксации при его реконструкции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: орбитозигоматический доступ, трёхлоскутный орбитозигоматический доступ, височное углубление, нейрохирургия, основание черепа

Для цитирования: Мельченко С. А., Черкаев В. А., Суфианов А. А., Николенко В. Н., Голодnev Г. Е., Гизатуллин М. Р., Ласунин Н. В., Шелягин И. С., Суриков А. А., Сенько И. В. Топографо-анатомическое сравнение площади костной резекции чешуи височной кости и большого крыла клиновидной кости до дна средней черепной ямки при выполнении двухлоскутного и трехлоскутного орбитозигоматических доступов. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(2):66–74. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_66.

TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL COMPARISON OF THE AREA OF BONE RESECTION
OF PETROSAL SQUAMOSA AND GREATER SPHENOID WING DOWN TO THE FLOOR
OF MIDDLE CRANIAL FOSSA IN TWO-PIECE AND THREE-PIECE ORBITOZYGOMATIC APPROACHES

S.A. Melchenko¹, V.A. Cherekaev², A.A. Sufianov^{3,4}, V.N. Nikolenko^{4,5},
G.E. Golodnev⁴, M.R. Gizatullin³, N.V. Lasunin², I.S. Sheliagin^{3,4}, A.A. Surikov^{3,4}, I.V. Senko¹

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies (Moscow, Russia)

²Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (Moscow, Russia)

³Federal Centre of Neurosurgery (Tyumen, Russia)

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

⁵M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

SUMMARY. Currently, many modifications of the orbitozygomatic approach (OZA) have been proposed, including the number of bone flaps. When performing a two-flap OZA, it is necessary to perform a resection of a part of the large wing of the sphenoid bone and squama of the temporal bone. Resection of these bones is associated with the risk of such a fairly frequent and underestimated cosmetic complication as temporal hollowing. In turn, when performing a three-flap OZA, proposed by A. Campero, conditions are created for reducing the area of bone resection at the base of the skull, which probably reduces the risk of developing a temporal hollowing.

OBJECTIVE. The objective was to compare a removal rate of the bones of of petrosal squamosa and greater sphenoid wing during two- and three-flap orbitozygomatic approaches.

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted on 8 sides of the head-neck block preparations of cadaverous material of 6 deceased aged 45 to 86 years, whose death was not associated with a disease of the central nervous system.

RESULTS. The usage of three-flap orbitozygomatic approach allows reducing a removal rate of the bones of skull base by 274 mm².

DISCUSSION. When this bone fragment is preserved, the congruence of the skull is not disturbed, there is no need for resection of the bones of the skull base, there is no need to cut out the bone rim for the bone cuts connecting the superior and inferior orbital fissures, during the formation of the orbitozygomatic flap. Also, the risk of developing a cosmetic defect in the form of a temporal hollowing is probably to be reduced. However, the orbitozygomatic bone flap consists of two bone fragments, and therefore there is a need for additional bone fixation during its reconstruction.

KEYWORDS: orbitozygomatic approach, three-piece orbitozygomatic approach, temporal hollowing, neurosurgery, skull base

For citation: S.A. Melchenko, V.A. Cherekaev, A.A. Sufianov, V.N. Nikolenko, G.E. Golodnev, M.R. Gizatullin, N.V. Lasunin, I.S. Sheliagin, A.A. Surikov, I.V. Senko. Topographic and anatomical comparison of the area of bone resection of petrosal squamosa and greater sphenoid wing down to the floor of middle cranial fossa in two-piece and three-piece orbitozygomatic approaches. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2023;15(2):66–74. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_66.

Введение. Однолокутный орбитозигоматический доступ (ОЗД) впервые предложен в 1986 г. A. Nakuba et al. [1]. В последующем предложено множество модификаций ОЗД, в том числе по количеству костных лоскутов. В 1998 г. J. Zabramski et al. [2], представили вариант двухлокутного ОЗД, который наиболее часто используется в настоящее время. При данном ОЗД после диссекции мягких тканей первым этапом выполняют лобно-височно-птериональную краниотомию. Затем вторым этапом выпиливают орбитозигоматический лоскут, для чего необходимо выполнить 6 костных пропилов (рис. 1 А, Б). При выполнении ОЗД следующим образом сохраняются крыша и латеральная стенки глазницы, что в конце операции позволяет восстановить контуры лицевого скелета. При этом в большинстве случаев нет необходимости в дополнительной реконструкции костных структур для предупреждения развития глазодвигательных нарушений и таких косметических дефектов, как экзофтальм и энофтальм. [3, 4] Однако при формировании орбитозигоматического лоскута для выполнения 5 и 6 пропилов, с помощью которых соединяют

верхнюю и нижнюю глазничные щели, а также при необходимости осуществить максимально базальный подхода к структурам средней черепной, подвисочной и крылонебной ямок, необходимо выполнить резекцию части большого крыла клиновидной и чешуи височной костей. Резекция данных костей сопряжена с риском развития такого достаточно частого и недооцененного косметического осложнения, как височное углубление (temporal hollowing) [5].

Височное углубление может развиваться, как в результате процессов, которые провоцируют атрофию височной мышцы — дeваскуляризация, денервация, повреждение и нарушение фиксации мышцы, разрушение жирового тела Биша, так и в следствии костного дефекта, который формируется при подвисочной декомпрессии [6]. В отношении предупреждения атрофии височной мышцы предложены различные варианты диссекции мягких тканей — техника ретроградной диссекции по S. Oikawa (1996) [7], комбинированный поднадкостнично/ кожно-мышечный метод рассечения височной мышцы по A. S. Youssef (2012) [8]. В отношении костного дефекта в височно-птери-

ональной области предложены различные варианты краниопластики — аутокостью, титановой сеткой, костным цементом, комбинацией костного цемента и титановой сетки [9, 10]. Так в работе O. J. Choudhry и соавт. (2013) 98 пациентам после лобно-височной и орбитозигматических трепанаций выполнена реконструкция височно-птерионального дефекта титановыми имплантатами Medpor. Оценка косметического результата выполнялась 90 пациентам, только 3 из которых указывали на значимую деформацию в области височной ямки [11].

В свою очередь A. Samrego и соавт. в 2010 г. предложили вариант трехлокутного ОЗД [12]. Он заключается в том, что после диссекции мягких тканей первым этапом перепиливают скуловую дугу у основания скулового отростка височной кости и у основания височного отростка скуловой кости. Затем височную мышцу смещают вниз вместе со скуловой дугой, после чего производят лобно-височно-птериональную краниотомию. А на третьем этапе краниотомии выпиливают оставшуюся часть скулоглазничного комплекса (рис. 1 В). При таком варианте ОЗД создаются условия для уменьшения площади костной резекции на основании черепа, что, вероятно, снижает риск развития височного углубления (рис 2).

В данной топографо-анатомической работе выполнена сравнительная оценка площади костной резекции чешуи височной кости и большого крыла клиновидной кости до дна средней черепной ямки при выполнении двухлокутного и трехлокутного орбитозигматических доступов, при котором первым этапом выполняется перепиливание скуловой дуги.

Цель исследования. Сравнение площади костной резекции чешуи височной кости и наружных отделов большого крыла клиновидной кости при выполнении двухлокутного и трехлокутного ОЗД на анатомических препаратах.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе микрохирургической лаборатории ФГБУ Федерального центра нейрохирургии МЗ РФ (г. Тюмень) на 8 сторонах блок-препаратов «голова-шея» трупного материала 6 умерших в возрасте от 45 до 86 лет, смерть которых не была связана с заболеванием центральной нервной системы. Блок-препараты были фиксированы в 10 %-растворе формалина. Внутренние сонные и позвоночные артерии всех блок-препаратов были перфузированы окрашенным в красный цвет силиконом, а яремные вены — силиконом, окрашенным в синий цвет. Работа проводилась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, формулирующей этические принципы медицинских исследований с привлечением человека в качестве их субъекта, включая исследование полученных от человека идентифицируемых материалов и данных, а также в соответствии с этическими принципами, утвержденными в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко МЗ РФ (г. Москва) и ФГБУ Федеральном центре нейрохирургии МЗ РФ (г. Тюмень).

Основным критерием включения в исследование была сохранность костных структур анатомического блок-препарата «голова-шея» на стороне, где проводилось топографо-анатомическое исследование. Критерием исключения из исследования было наличие поврежденных костных структур в данной области.

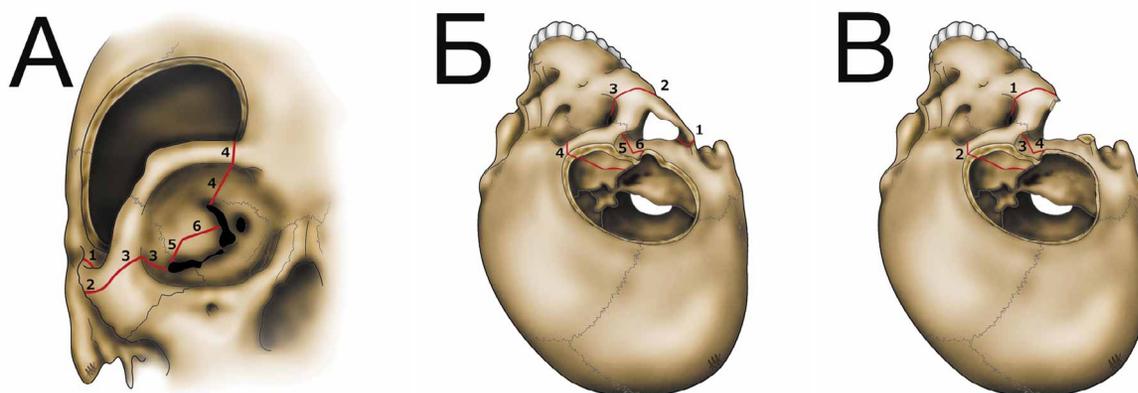


Рисунок 1. Костные пропилов для формирования орбитозигматического лоскута.

А — вид спереди, 6 костных пропилов (указаны цифрами) для формирования скулоглазничного комплекса при выполнении двухлокутного ОЗД, Б — вид сбоку, 6 костных пропилов (указаны цифрами) для формирования скулоглазничного комплекса при выполнении двухлокутного ОЗД, В — вид сбоку, 4 костных пропила (указаны цифрами) для формирования второй части скулоглазничного комплекса при выполнении трехлокутного ОЗД.

Figure 1. Bony cuts that form the orbitozygomatic flap.

А — anterior view, 6 bony cuts (indicated with numbers) to the bone flap in two-piece orbitozygomatic craniotomy.

Б — lateral view, 6 bony cuts (indicated with numbers) to the bone flap in two-piece orbitozygomatic craniotomy. В — lateral view, 4 bony cuts (indicated with numbers) to form the second part of the bone flap in three-piece orbitozygomatic craniotomy.

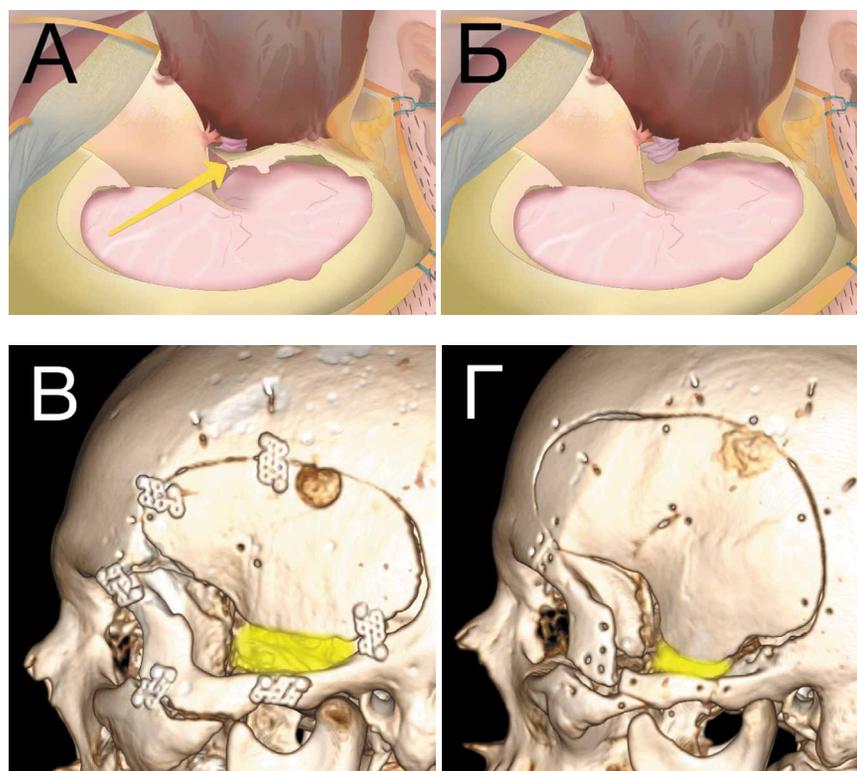


Рисунок 2. А — вид раны после выполненного двухлокутного ОЗД, стрелкой указаны часть большого крыла клиновидной и чешуи височной костей, которые приходится резецировать для осуществления базального подхода к средней черепной ямке, Б — вид раны после выполненного трехлокутного ОЗД, В — трехмерная реконструкция КТ после выполнения двухлокутного ОЗД, на которой визуализирован дефект большого крыла клиновидной кости и чешуи височной кости (выделен желтым цветом), Г — трехмерная реконструкция КТ после выполнения трехлокутного ОЗД, на которой значительно менее выраженный дефект большого крыла клиновидной кости и чешуи височной кости (выделен желтым цветом).

Figure 2. А — view at the completed two-piece orbitozygomatic craniotomy. The arrow indicates a large portion of major sphenoid wing and temporal squamosa that must be resected to approach the floor of middle cranial fossa, Б — view at the completed three-piece orbitozygomatic craniotomy, В — three-dimensional CT reconstruction of a patient who underwent the two-piece orbitozygomatic approach that demonstrates the defect in major sphenoid wing and temporal squamosa (highlighted with yellow), Г — three-dimensional CT reconstruction of a patient who underwent the three-piece orbitozygomatic approach that demonstrates significantly lesser defect in major sphenoid wing and temporal squamosa (highlighted with yellow).

Каждый блок-препарат «голова-шея» фиксировался в жестком головодержателе в положении, имитирующем реальную хирургическую операцию. Диссекцию начинали выполнять макроскопически с использованием стандартных инструментов и фотофиксацией каждого этапа доступа. При выполнении трепанации использовалась высокооборотистая дрель Stryker (США). На каждой стороне выполнялись следующие этапы: диссекция мягких тканей; разметка границ лобно-височной трепанации; перепиливание скуловой дуги; повторная разметка границ лобно-височной трепанации; лобно-височная трепанация; выпиливание второй части скулоглазничного комплекса.

Диссекция мягких тканей.

После фиксации блок-препарата в жестком головодержателе так, чтобы скуловой бугор был наивысшей точкой диссекции, выполнялся разрез кожи, который начинался на 1 см кпереди от козелка на уровне нижнего края скуловой дуги, продолжался вверх

и кпереди, загибаясь по дуге, и заканчивается в точке пересечения зоны роста волос контралатеральной среднерачковой линией (рис. 3). Кожно-апоневротический лоскут отсепаровывали кпереди, при этом выполнялась субфасциальная диссекция височной фасции и субпериостальная диссекция надкостницы в лобной области (рис. 4). Глубокую височную фасцию отсекали в месте ее прикрепления к скуловой дуге и отсепаровывали вместе с надкостницей, покрывающей тело скуловой кости с лобным и височным отростками и скуловые отростки лобной и височной костей (рис. 5). Височную мышцу рассекали с оставлением фасциальной манжетки шириной 7–10 мм у места прикрепления к верхней височной линии и отделяли от кости с использованием техники ретроградной диссекции по S. Oikawa [7]. Данный прием заключается в рассечении височной мышцы вдоль кожного разреза и отделении её распатором от кости по ходу мышечных волокон снизу-вверх, начиная ниже нижней височной линии (рис. 6).

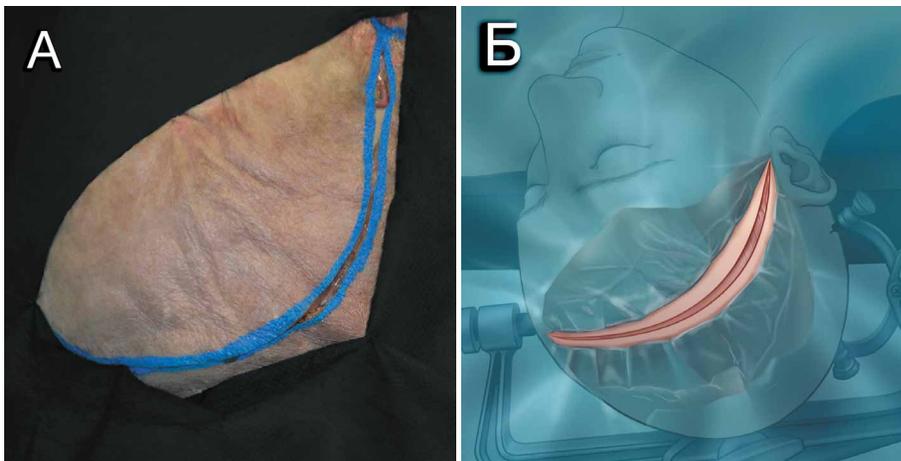


Рисунок 3. Кожный разрез.
А — анатомический препарат,
Б — рисунок.
Figure 3. Skin incision.
А — anatomic specimen,
Б — illustration

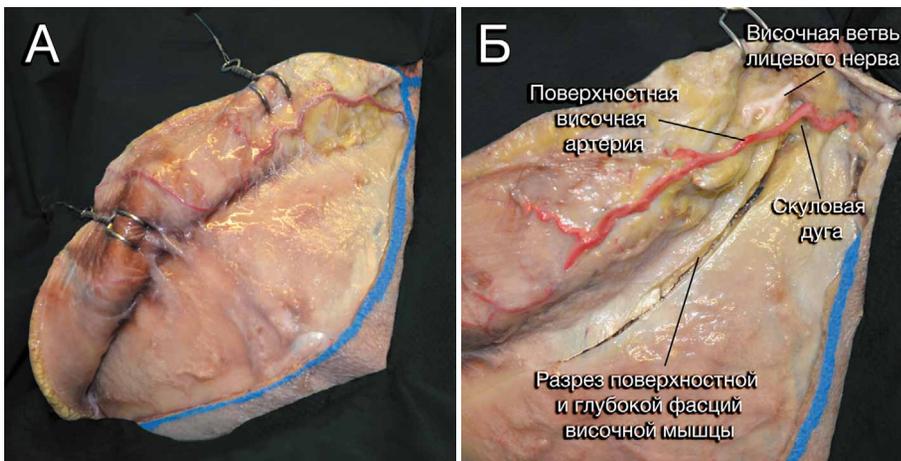


Рисунок 4. Диссекция мягких тканей. А — диссекция лобно-височного кожно-апоневротического лоскута, Б — субфасциальная диссекция с целью сохранения височной ветви лицевого нерва.
Figure 4. Soft tissues dissection. А — fronto-temporal musculocutaneous flap dissection, Б — subfascial dissection to preserve the temporal branch of the facial nerve.

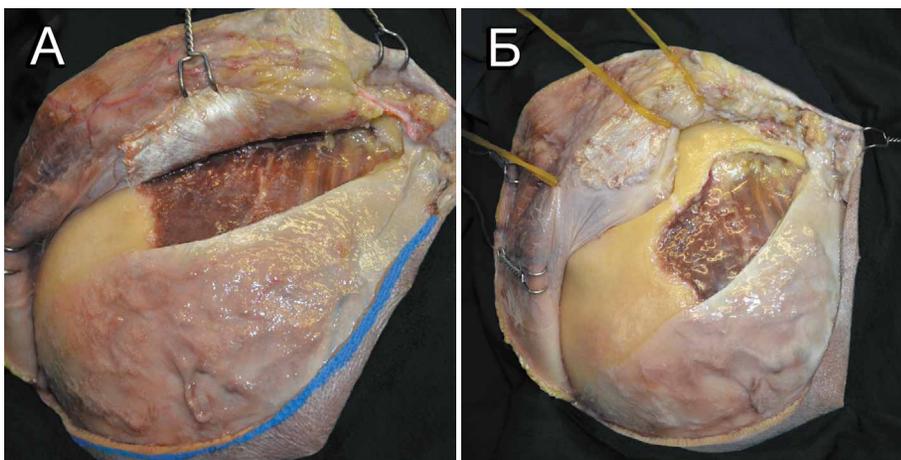


Рисунок 5. Субфасциальная диссекция кожно-апоневротического лоскута с обнажением тела скуловой кости.
А — диссекция кожно-апоневротического лоскута совместно с глубокой и поверхностной фасцией височной мышцы, Б — обнажены тело скуловой кости с лобным и височным отростками, часть лобной кости со скуловым отростком и скуловой отросток височной кости.
Figure 5. Subfascial dissection of musculocutaneous that exposes the body of zygoma.
А — dissection of the musculocutaneous flap and superficial and deep temporalis fasciae, Б — Body of zygomatic bone, its frontal and temporal processes are exposed as well as zygomatic process of frontal bone and partially zygomatic process of temporal bone.

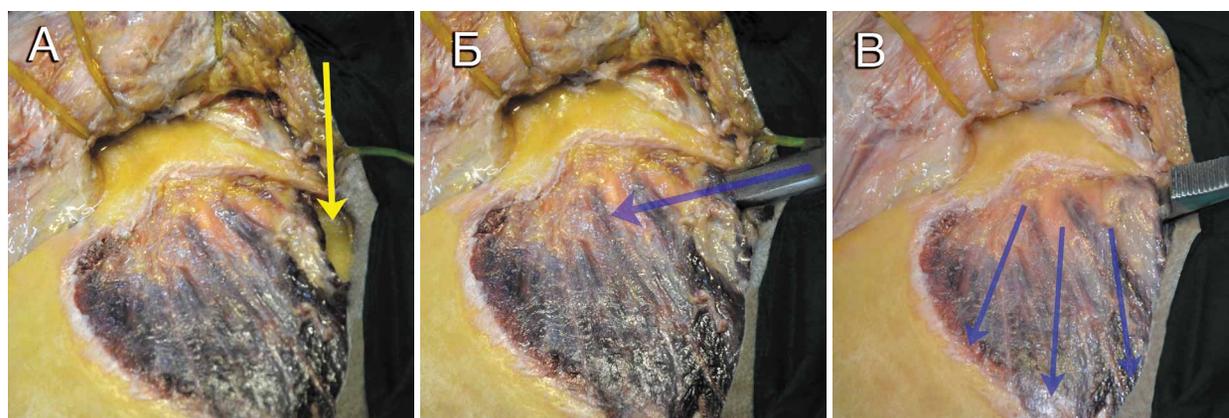


Рисунок 6. Отделение височной мышцы по методу S. Oikawa [15]. А — стрелкой указано место введения распатора, Б — стрелкой указано первоначальное направление движения распатора при диссекции височной мышцы, В — стрелками указано последующее направление движения распатора при отделении височной мышцы

Figure 6. Temporalis muscle is separated as described by S. Oikawa [15]. А — spot where the elevator is inserted under the muscle is indicated by the arrow, Б — initial direction of the elevator when separating the temporalis muscle is indicated by the arrow, В — subsequent direction of the elevator when separating the temporalis muscle is indicated by the arrow.

Перепиливание скуловой дуги.

Затем височная мышца отводилась к основанию и выполнялась разметка контуров лобно-височной трепанации (рис. 7). После чего выполнялось перепиливание скуловой дуги с захватом части тела скуловой кости (рис. 8).

Лобно-височно-птериональная трепанация и измерение площади костного фрагмента, сохраненного после перепиливания скуловой дуги.

После перепиливания скуловой дуги височную мышцу отводили базально и повторно обводили контур лобно-височно-птериональной краниотомии с заходом на базальные отделы чешуи височной кости и большого крыла клиновидной кости (рис. 9А). После чего выполняли лобно-височную краниотомию с помощью краниотома и бора. Затем выполнялось измерение площади костного фрагмента при помощи прозрачной полиэтиленовой палетки с нанесённой на неё квадратной сеткой с делением 1 мм² (рис. 9Б).

Следующим этапом выполнялось выпиливание оставшейся части скулоглазничного комплекса, как при двухлокутном орбитозигматическом доступе (рис. 1В).

Результаты. В нашей работе мы оценили площадь костной резекции чешуи височной кости и большого крыла клиновидной кости до дна средней черепной ямки при выполнении двухлокутного орбитозигматического доступа в сравнении с трехлокутным орбитозигматическим доступом, при котором первым этапом выполняется перепиливание скуловой дуги. При выполнении трехлокутного орбитозигматического доступа удаётся сохранить площадь костей основания черепа в среднем равную 274 мм² (стандартное отклонение — 26,7, медиана — 270 [259;290], минимум 241, максимум — 311) (рис. 10).

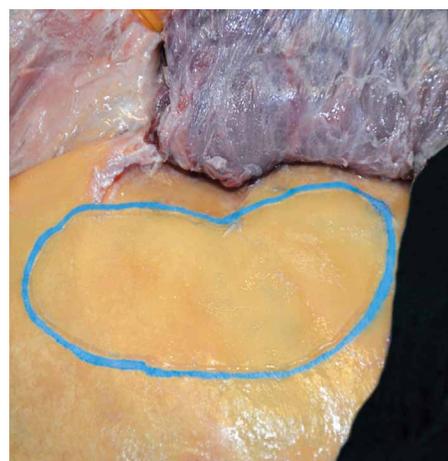


Рисунок 7. Скелетирована лобно-височно-птериональная область, определены контуры лобно-височной краниотомии без перепиливания скуловой дуги.
Figure 7. Fronto-temporal area of the skull is exposed, the fronto-temporal craniotomy is outlined without cutting the zygomatic arch.

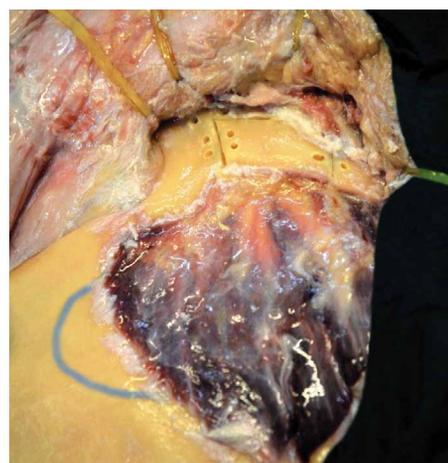


Рисунок 8. Перепиливание скуловой дуги.
Figure 8. Cutting the zygomatic arch

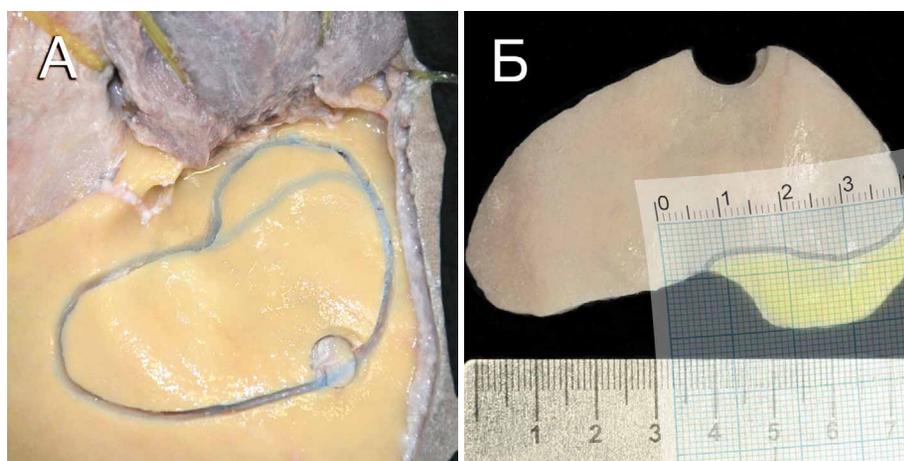


Рисунок 9. Лобно-височно-птериональная краниотомия с измерением «сохраненного» костного фрагмента.

А — лобно-височно-птериональная краниотомия, Б — измерение площади костного фрагмента, который удается сохранить после перепиливания скуловой дуги.

Figure 9. Fronto-temporal craniotomy and measured “preserved” bone fragment. А — fronto-temporal craniotomy, Б — measuring the area of the bone fragment that is preserved when the zygomatic arch is cut

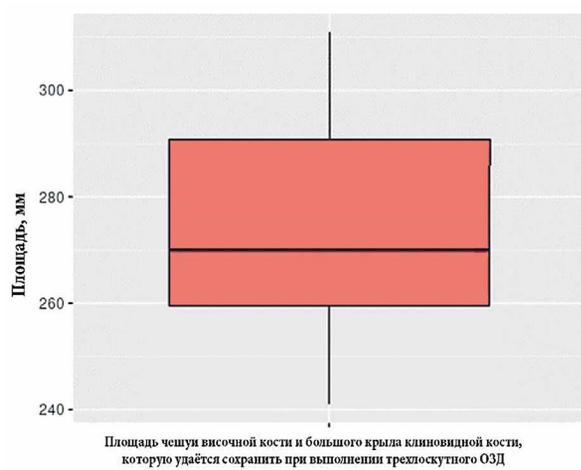


Рисунок 10. Площадь костей основания черепа, сохраненная при выполнении трехлокутного ОЗД.

Figure 10. The area of bones of the skull base that are preserved when performing the three-piece orbitozygomatic approach.

Обсуждение. При выполнении двухлокутного ОЗД, предложенного J. M. Zabramski и соавт. (1998), не резецируются крыша и латеральная стенки орбиты, что в конце операции позволяет восстановить контуры лицевого скелета [2]. В операционной ране после поднятия костных лоскутов представляется доступ к глазнице, структурам передней и средней черепных ямок. При этом, если возникает необходимость в осуществлении максимально базального подхода к структурам основания черепа, а также в подвисочную и крылонебную ямку, то после выполнения двухлокутного ОЗД необходимо резецировать чешую височной кости и наружные отделы большого крыла клиновидной кости до основания средней черепной ямки. Однако, после резекции данных структур остаётся костный дефект, который может быть причиной развития косметического осложнения в виде височного углубления.

Принципиальное отличие трёхлокутного ОЗД, предложенного A. Campelo и соавт. в 2010 г., от двухлокутного, предложенного J. M. Zabramski и соавт. в 1998 г., заключается в том, что перед выполнением лобно-височно-птериональной краниотомии перепиливают скуловую дугу. Данный приём позволяет отвести височную мышцу ниже и обнажить большую часть чешуи височной кости и наружных отделов крыльев клиновидной кости. Благодаря этому, при необходимости выполнить более базальный подход к структурам основания черепа, удается избежать резекции данной части черепа, и создаются условия для включения её в лобно-височно-птериональный костный лоскут.

После выполнения лобно-височно-птериональной краниотомии, включающей в себя базальные отделы чешуи височной кости и большого крыла клиновидной кости вплоть до уровня средней черепной ямки, выпиливают вторую часть скулоглазничного комплекса. Техника формирования второй части скулоглазничного комплекса идентична технике, описанной для двухлокутного ОЗД, начиная с третьего пропила, проходящего через тело скуловой кости. В итоге получается три костных лоскута: лобно-височно-птериональный и представленный двумя лоскутами скулоглазничный комплекс. Височный отросток скуловой кости и скуловой отросток височной кости формируют первую часть, а тело скуловой кости, крыша и латеральная стенка глазницы — вторую часть скулоглазничного комплекса. При закрытии раны обе части скулоглазничного комплекса соединяют между собой костными швами или металлическими пластинами.

Эта же группа авторов в 2014 г. представила другую модификацию трёхлокутного ОЗД [13]. Они предложили первым этапом выполнять лобно-височную краниотомию, а затем перепиливать скуловую дугу. На наш взгляд, при такой последовательности

теряется смысл выполнения трехлокутного ОЗД, поскольку при ней выполняется стандартная костная резекция структур основания черепа.

Таким образом при выполнении трехлокутного ОЗД, при котором первым этапом выполняется перепиливание скуловой дуги, создается возможность для исключения подвисочной резекции и сохранения части чешуи височной кости и большого крыла клиновидной кости. В среднем площадь сохраненного фрагмента кости составляет 274 мм². Вопрос о необходимости сохранения данного участка кости не имеет однозначного ответа.

Ключевым недостатком сохранения данного фрагмента кости является то, что при трехлокутном доступе орбитозигматический костный лоскут состоит из двух фрагментов, в связи с чем возникает необходимость дополнительной фиксации при его реконструкции.

Основными преимуществами при сохранении данного фрагмента кости являются следующие аспекты — не нарушается форма черепа, отсутствует необходимость резекции костей основания черепа, нет необходимости в выпиливании костного бортика для костных пропилов, соединяющих верхнюю и нижнюю глазничные щели при формировании орбитозигматического лоскута, также, вероятно, снижается риск развития височного углубления.

Заключение. При выполнении трехлокутного ОЗД, при котором первым этапом выполняется перепиливание скуловой дуги, создается возможность для исключения подвисочной резекции и сохранения части чешуи височной кости и большого крыла клиновидной кости. В среднем площадь сохраненного фрагмента кости составляет 274 мм².

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors 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

Мельченко Семён Андреевич /
Melchenko Semyon Andreevich
0000-0001-7060-0667

Черкаев Василий Алексеевич /
Cherekaev Vasily Alekseevich
0000-0001-6881-7082

Суфианов Альберт Акрамович /
Sufianov Albert Akramovich
0000-0001-7580-0385

Николенко Владимир Николаевич /
Nikolenko Vladimir Nikolaevich
0000-0001-9532-9957

Голодnev Григорий Евгеньевич /
Golodnev Grigorii Evgenevich
0000-0002-3706-7749

Гизатуллин Марат Римович /
Gizatullin Marat Rimovich
0000-0002-6809-4694

Ласунин Николай Владимирович /
Lasunin Nikolay Vladimirovich
0000-0002-6169-4929

Шелягин Иван Сергеевич /
Shelyagin Ivan Sergeevich
0000-0002-0877-7442

Суриков Артем Анатольевич /
Surikov Artem Anatolievich
0000-0002-7437-6137

Список литературы.

1. Hakuba A, Liu S, Nishimura S. The orbitozygomatic infratemporal approach: a new surgical technique. *Surg Neurol.* 1986;26(3):271–276. doi: 10.1016/0090-3019(86)90161-8.
2. Zabramski JM, Kiriş T, Sankhla SK, Cabiol J, Spetzler RF. Orbitozygomatic craniotomy. Technical note. *J Neurosurg.* 1998;89(2):336–341. doi:10.3171/jns.1998.89.2.0336
3. Пичугин А. А., Алексеев А. Г., Данилов В. И., Пашаев Б. Ю., Попова Т. И. Менингиомы передней и средней черепных ямок: тактика выбора хирургического доступа и результаты 10-летнего хирургического опыта в нейрохирургической клинике ГАУЗ «МКДЦ» // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2022. Vol. 14, № 3. С. 46–56. doi: 10.56618/20712693_2022_14_3_46 [Pichugin A. A., Alekseev A. G., Danilov V. I., Pashaev B. Yu., Popova T. I. Meningiomas of anterior and middle cranial fossae: strategy for the choice of surgical approach and the results of 10-year experience of GAUZ “MKDC” neurosurgical clinic // Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022. Vol. 14, № 3 pp. 46–56. doi: 10.56618/20712693_2022_14_3_46]
4. Черкаев В. А., Гольбин Д. А., Белов А. И., Радченков Н. С., Винокуров А. Г., Бекашев А. Х., Spallone А. Орбитозигматические доступы к опухолям основания черепа, распространяющимся в глазницу, околоносовые пазухи, полость носа, крылонебную и подвисочную ямки. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2015. Т. 79. № 5. С. 5–18. doi:10.17116/neiro20157955–18 [Cherekaev V. A., Golbin D. A., Belov A. I., Radchenkov N. S., Vinokurov A. G., Bekyashev A. H., Spallone A. Orbitozygomatic approaches to tumors of skull base involving orbit, paranasal sinuses, nasal cavity, pterygopalatine fossa and infratemporal fossa. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N. N. Burdenko* 2015. T. 79. № 5. С. 5–18. doi:10.17116/neiro20157955–18]

5. Vaca E.E. et al. Postoperative temporal hollowing: Is there a surgical approach that prevents this complication? A systematic review and anatomic illustration // *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* Elsevier Ltd, 2017. Vol. 70, № 3. P. 401–415. doi: 10.1016/j.bjps.2016.10.008.
6. Gonçalves D.B. et al. Esthetics outcomes in patients submitted to pterional craniotomy and its variants: A scoping review // *Surg. Neurol. Int.* 2021. Vol. 12. P. 461. DOI: 10.25259/SNI_485_2021
7. Oikawa S. et al. Retrograde dissection of the temporalis muscle preventing muscle atrophy for pterional craniotomy. Technical note // *J Neurosurg.* 1996. Vol. 84, № 2. P. 297–299. DOI: 10.3171/jns.1996.84.2.0297
8. Youssef A.S. et al. Combined subgaleal/myocutaneous technique for temporalis muscle dissection // *J. Neurol. Surgery, Part B Skull Base.* 2012. Vol. 73, № 6. P. 387–393. DOI: 10.1055/s-0032-1326778
9. Gordon C.R., Yaremchuk M.J. Temporal augmentation with methyl methacrylate // *Aesthetic Surg. J.* 2011. Vol. 31, № 7. P. 827–833. DOI: 10.1177/1090820X11417425
10. Youssef AS, Willard L, Downes A, Olivera R, Hall K, Agazzi S, et al. The frontotemporal-orbitozygomatic approach: Reconstructive technique and outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:1275–83) doi: 10.1007/s00701-012-1370-9
11. Choudhry O.J. et al. Reconstruction of pterional defects after frontotemporal and orbitozygomatic craniotomy using Medpor Titan implant: Cosmetic results in 98 patients // *Clin. Neurol. Neurosurg.* Elsevier B. V., 2013. Vol. 115, № 9. P. 1716–1720. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.03.014
12. Campero A. et al. Three-Piece Orbitozygomatic Approach // *Oper. Neurosurg.* 2010. Vol. 66. P. onsE 119–onsE 120. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.03.014.
13. Campero A. et al. Three-step anterolateral approaches to the skull base // *J. Clin. Neurosci.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 21, № 10. P. 1803–1807. doi: 10.1016/j.jocn.2014.01.020



ПРИМЕНЕНИЕ УЗ-СКАНИРОВАНИЯ, СОПРЯЖЕННОГО С НЕЙРОНАВИГАЦИЕЙ В ДЕТСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е. В. Федоров, Д. В. Низолин, В. П. Иванов, О. А. Дон,
М. В. Диконенко, А. В. Ким, К. А. Самочерных

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

РЕЗЮМЕ. Практика применения нейронавигационных систем, как и интраоперационного ультразвукового сканирования — неотъемлемый атрибут современной нейрохирургии. Куда реже два метода применяются совместно. Тем не менее даже при сравнительно небольшом описанном опыте такой практики, очевидно, что потенциал данной технологии достаточно большой. Мы представляем первый опыт применения ультразвукового сканирования сопряженного с нейронавигацией в детской нейрохирургии в России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультразвуковая навигация, нейронавигационная система, детская нейрохирургия

Для цитирования: Федоров Е. В., Низолин Д. В., Иванов В. П., Дон О. А., Диконенко М. В., Ким А. В., Самочерных К. А. Применение УЗ-сканирования сопряженного с нейронавигацией в детской нейрохирургии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_75.

THE USE OF ULTRASOUND SCANNING COUPLED WITH NEURONAVIGATION IN PEDIATRIC NEUROSURGERY

E. V. Fedorov, D. V. Nizolin, V. P. Ivanov, O. A. Don, M. V. Dikonenko, A. V. Kim, K. A. Samochernykh

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

SUMMARY. The practice of using neuronavigation systems, as well as intraoperative ultrasound scanning, is an attribute of modern neurosurgery. But use their combination is very rare. Nevertheless, even with the relatively small described experience of such practice, it is obvious that the potential of this technology is large. We present the first experience of using ultrasound scanning coupled with neuronavigation in pediatric neurosurgery in Russia.

KEY WORDS: ultrasound navigation, neuronavigation system, pediatric neurosurgery

For citation: Fedorov E. V., Nizolin D. V., Ivanov V. P., Don O. A., Dikonenko M. V., Kim A. V., Samochernykh K. A. The use of ultrasound scanning coupled with neuronavigation in pediatric neurosurgery. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_75.

Введение. В последние годы нейронавигационные установки стали неотъемлемым аппаратным комплексом, рутинно применяющимся в условиях нейрохирургической операционной по всему миру. Данные технологии позволяют осуществлять максимально точный и бережливый подход к патологическому очагу в центральной нервной системе, с учетом всех индивидуальных особенностей анатомии пациента. Например, в ходе удаления новообразования нейронавигация позволяет точно ориентироваться в зоне хирургического вмешательства, а на этапе подготовки к хирургическому лечению спланировать наиболее оптимальный доступ к опухоли, с учетом всех анатомических структур, лежащих на пути к объемному образованию. С момента появления нейронавигационные системы развива-

лись по двум параллельным направлениям, обусловленным используемой для слежения технологией — оптической (активной или пассивной) или электромагнитной. Однако независимо от технологии, которая лежит в основе функционирования навигационной системы, вся информация, предоставляемая хирургу во время манипуляций, основана на статичных предоперационных изображениях магниторезонансной томографии (МРТ). Следовательно, данные системы не обладают интерактивным откликом на происходящие изменения в зоне интереса в реальном времени хирургической интервенции. Хирургу необходимо учитывать этот недостаток — точность современных нейронавигационных систем максимальна перед трепанацией черепа и значительно снижается по мере проведения хирургиче-

ских манипуляций на структурах ЦНС. Снижение точности нейронавигационных данных связано со сдвигом мозга — «shift-effect», обусловленный пролабированием мозгового вещества за счет отека, вскрытием ликворосодержащих пространств, также к смещению мозгового вещества приводит debulking при резекции опухоли.

Обеспечить интерактивный нейровизуализационный контроль в реальном времени нейрохирургических манипуляций способна простая и уже давно зарекомендовавшая себя опция — ультразвуковой аппарат. Не вызывает сомнений тот факт, что ультразвуковое исследование (УЗИ) является ценным инструментом для обнаружения патологического процесса, а также адаптации подхода к нему и выбора угла хирургической атаки во время операции. Однако ультразвуковая визуализация также не лишена недостатков, она представляет собой двумерное изображение низкого разрешения, а также, что не мало важно, предполагает операторозависимость — интерпретация деталей анатомического изображения, отображаемое на экране УЗ-аппарата, требует значительной подготовки и опыта пользователя.

В статье продемонстрирован наш опыт интеграции ультразвукового аппарата и нейронавигационной станции при удалении опухоли головного мозга у пациента детского возраста. Использование данной технологии позволило интраоперационно в режиме реального времени совмещать изображения сонограммы и предоперационной МРТ.

Клинический пример. Мальчик 15 лет, поступил в нейрохирургическое отделение для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на судорожные приступы, сопровождающиеся потерей сознания. Клиническая манифестация заболевания случилась за 5 месяцев до госпитализации, в виде транзиторного нарушения речи с последующим развитием тонико-клонических су-

дорог. Ребенок прошел обследование у невролога по месту жительства, была назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой, на фоне которой приступы продолжались. Электроэнцефалография (ЭЭГ) выявила региональные эпилептиформные паттерны в правых лобно-височных отведениях. Также пациенту было выполнено МР-исследование головного мозга, по данным которого выявлено объемное образование правой теменной доли размерами 14x17 мм (рис. 1).

На момент госпитализации в отделение нейрохирургии для детей, ведущим в клинической картине заболевания являлся пароксизмальный синдром, с развитием фокальных судорог с переходом на билатеральные тонико-клонические. Очаговая симптоматика была представлена двусторонней пирамидной недостаточности, более выраженной слева. Учитывая наличие объемного образования нижней теменной доли правого полушария, осложненного развитием пароксизмального синдрома в виде структурной эпилепсии, а также особенности локализации патологического очага — конвекситально в субдоминантном полушарии пациента правши, пациенту было показано хирургическое удаление опухоли. В процессе предоперационного планирования нами было принято решение о применении в данном случае интеграции нейронавигационной станции и УЗ-аппарата. Такое техническое решение в первую очередь было обусловлено нейровизуализационными характеристиками опухоли: небольшой по размерам, отчетливо отграниченный, субкортикальнорасположенный патологический очаг. Данные характеристики создавали условия для оптимального применения ультразвукового сканирования совместно с нейронавигацией, такая комбинация из двух взаимодополняющих компонентов интраоперационного аппаратного контроля приводит к взаимному нивелированию недостатков.

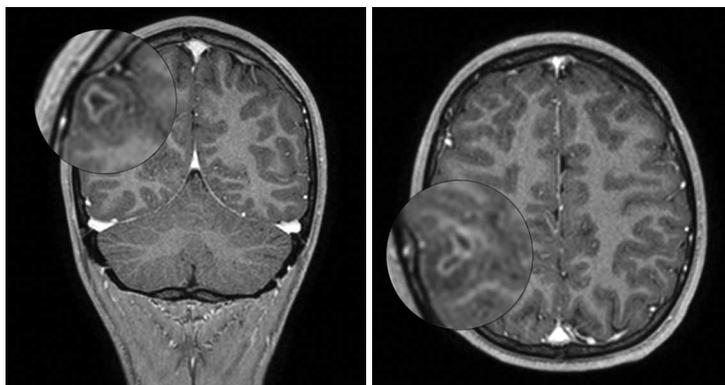


Рис. 1. На предоперационной МРТ с контрастным усилением на коронарном срезе (слева) и аксиальном (справа) увеличена область расположения опухоли правой теменной доли размерами 14x17 мм. В проекции опухоли отмечается участок ремоделирования костной пластинки правой теменной кости.

Fig. 1. On the preoperative MRI with contrast on the coronal (left) and axial (right) sections, the tumor location area of the right parietal lobe was enlarged, 14x17 mm. in size. In the projection of the tumor, there is a site of remodeling of the bone plate of the right parietal bone.



Рис. 2. Линейный датчик автономной УЗ-станции с предустановленным навигационным зондом — Sono Nav M-Turbo.
Fig. 2. The linear sensor of the autonomous ultrasound station with a pre-installed navigation probe is Sono Nav M-Turbo.

Снимки МРТ предварительно были импортированы в навигационную систему Stealth Station S8 Surgical Navigation System в формате DICOM через USB-носитель. Далее для вывода на экран была выбрана последовательность МР-снимков содержащая постконтрастные изображения и толщиной срезов 1 мм. Линейный датчик автономной УЗ-станции с предустановленным навигационным зондом — Sono Nav, вместе со свободным регистрационным зондом (пойнтер) верифицировался навигационной системой через интеграционную раму (рис. 2).

На этапе нейронавигационного планирования, пациент уже находился на операционном столе с жестко фиксированной головой в скобе Mayfield. Далее проводилась стандартная процедура поверхностной регистрации операционного поля в системе нейронавигационной станции с точностью регистрации 1,5 мм. В ходе проведения оперативного лечения, при помощи оптической нейронавигации была определена проекция и граница краниотомии, относительно зоны интереса — опухоли. После удаления костного лоскута и рассечения твердой мозговой оболочки отмечалось незначительное выбухание мозгового вещества в трепанационное окно, при идентификации мозговых структур пойнтером ожидаемо стала

отмечаться незначительная погрешность в данных нейровизуальной станции (до 2 мм). При помощи УЗ-навигации было уточнено расстояние от поверхности мозгового вещества до патологического очага, а также определен угол хирургической атаки. Две нейровизуализационные картины: на основании импортированных в систему предоперационных МР-изображений и данных УЗ-навигации, в реальном времени отображались и совмещались на экране навигационной системы (рис. 3).

Ориентируясь на релевантную нейровизуализационную картину (совмещение статичного МР-изображения и динамической нейросонограммы на экране), этап резекции опухоли проводился с минимальной травматизацией структур головного мозга, окружающих бластоматозный процесс. По ходу удаления нами отмечался эффект over-blending — чрезмерное смещение зоны резекции по данным ультрасонографии, относительно исходной МР-картины. В результате было достигнуто максимальное удаление патологической ткани по данным контрольной интраоперационной УЗ-визуализации, также о достигнутом результате свидетельствовали данные послеоперационного МР-исследования (рис. 4).

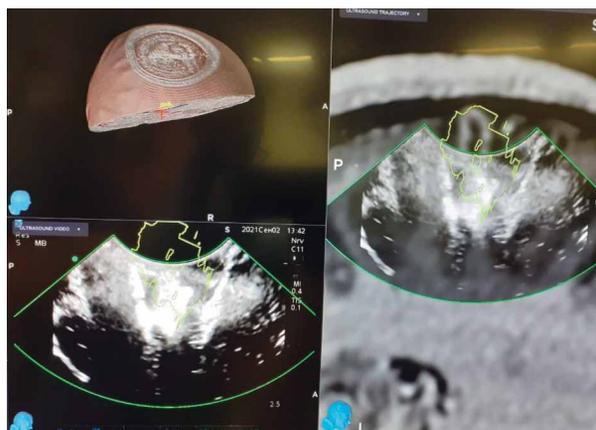


Рис. 3. Результат совмещения данных нейронавигационной станции и интраоперационного УЗ-сканирования. Оранжевой стрелкой показан предварительно отмеченный контур опухоли (контур салатого цвета).

Fig. 3. The result of combining the data of the neuronavigation station and intraoperative ultrasound scanning. The orange arrow shows marked contour of the tumor (light green contour).

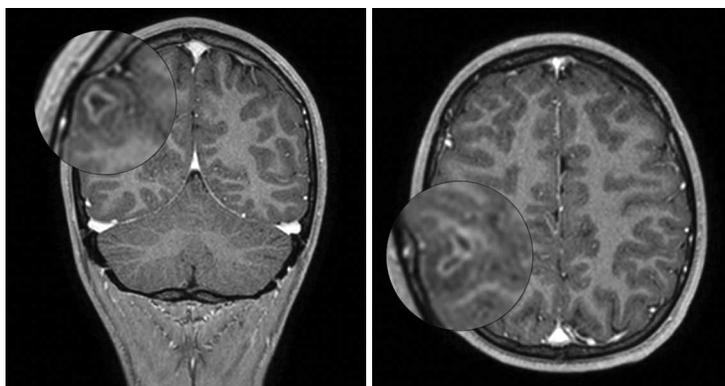


Рис. 4. На послеоперационной МРТ на аксиальном (слева) и коронарном (справа) срезах отмечается послеоперационная полость (область увеличена), заполненная ликвором. МР-признаков остаточной опухолевой ткани не обнаружено.

Fig. 4. On the postoperative MRI on the axial (left) and coronal (right) sections, a postoperative cavity is noted (the area is enlarged), filled with cerebrospinal fluid. MRI signs of the tumor were not found.

По результатам патоморфологического исследования операционные образцы ткани были верифицированы как пилочитарная астроцитома Grade 1. При выписке в клинической картине пациента не отмечалось какого-либо неврологического дефицита. В отдаленном послеоперационном периоде хирургическое лечение позволило добиться положительного клинического эффекта — пароксизмальный синдром регрессировал.

Обсуждение. В последнее время встречается всё больше сообщений об успешном применении интраоперационного ультразвукового сканирования. Однако, как отмечают исследователи, данный метод имеет ряд ограничений. Один из наиболее частых — отсутствие необходимой квалификации у хирурга, позволяющей предельно точно ориентироваться в УЗ-изображении. Данное ограничение успешно преодолевается сопряженным использованием УЗ-сканирования и нейронавигации.

В крупном исследовании (59 пациентов) показано, что УЗ-сканирование в реальном времени сопряженное с нейронавигацией позволяет достичь хороших результатов и значительно выгоднее экономически, чем другие методы визуализации. Авторы также отмечают, что успешная ориентировка достигается при уровне первоначальной ошибки регистрации не более 2 мм [1]. I-A Rasmussen Jretal. Также сообщают о возможности коррекции так называемого «сдвига мозга» (brainshift) при УЗ-сканировании в реальном времени сопряженном с нейронавигацией [2].

Общеизвестно, что в зависимости от специфических акустических свойств пересекаемых тканей волны могут либо поглощаться, либо рассеиваться, либо отражаться; это определяет различный коэффициент затухания любой ткани. В кадаверном исследовании Kremkau et al обнаружили, что среднее затухание ультразвукового импульса при пересечении белого и мозгового вещества на частоте 1 МГц составило 0,87 дБ / см., в трактах данный показатель составил 0,97 дБ / см., в изолированной коре головного мозга –0,75 дБ. [3]. Данные свойства обеспечивают различную и приемлемую степень яркости структур головного мозга для интраоперационной ориентировки [3,4].

Liang C. Сообщили об успешном применении данного метода при удалении серии глиом. По мнению авторов метод служил хорошим способом контроля резекции и позволял ориентироваться в расположении трактов относительно опухоли [5]. Хорошего результата с применением УЗ-сканирования в реальном времени сопряженного с нейронавигаци-



Рис. 5. Общий вид станции нейронавигации Stealth Station S8 Surgical Navigation System и аппарата для УЗ-сканирования Sonosite M-turbo(слева).

Fig. 5. General view of the Stealth Station S8 Surgical Navigation System neuronavigation station and the Sonosite M-turbo ultrasound scanner (left).

ей добились Saß B. Etal. В серии пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Ramy A. Zeineldin et al сообщили о способе полной коррекции шифта мозга с применением алгоритма, основанного на больших массивов данных [6]. Это сообщение говорит о том, что описываемый способ интраоперационной навигации может в скором времени стать основным.

В исследовании Zi-xiao Lietal. приводится опыт использования УЗ-сканировании в реальном времени сопряженном с нейронавигацией на 12 пациентах детского возраста. Отмечается успешное применение данного метода как в базовой навигации, так и, что более важно, в качестве инструмента контроля резекции.

Использование навигационных систем имеет огромный потенциал и позволяет совмещать данные различных модальностей [7]. Тщательное предоперационное планирование, в том числе с использованием описанной нами методики, может значительно снизить частоту осложнений при проведении биопсии [8].

Выводы. Нами была впервые в России использована цифровая интеграция ультразвукового аппарата и нейронавигационной станции при удалении опухоли головного мозга у пациента детского возраста. В результате интраоперационного использования данной технологии в режиме реального времени нам удалось совместить изображение сонограммы и предоперационной МРТ, что значительно улучшило интерпретацию общей нейровизуализационной картины, сделав ее максимально полной, а также позволило нивелировать недостатки и значимо усилить преимущества каждого из методов визуализации.

Потенциал применения УЗ-навигации в настоящее время нельзя считать реализованным. Возможно, в будущем использование аналитических алгоритмом позволит идентифицировать мозговые структуры на основании физических показателей, таких как, например, среднее затухание ультразвукового им-

пульса, а применение больших массивов данных позволит в режиме реального времени корректировать так называемый «brain-shift».

Также не лишено перспектив применение МР-изображений с предварительно реконструированными трактами белого вещества в качестве основы для станции нейронавигации с интегрированным датчиком УЗ-сканирования.

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

Федоров Евгений Вадимович/
Fedorov Evgeniy Vadimovich
<https://orcid.org/0000-0001-7862-9341>

Низолин Дмитрий Владимирович/
Nizolin Dmitriy Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0001-8719-0342>

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

Дон Олег Анатольевич/Don Oleg Anatol'evich

Диконенко Михаил Викторович/
Dikonenko Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-8701-1292>

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

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

Литература/References

- Prada F, Del Bene M, Mattei L, Lodigiani L, DeBenedictis S, Kolev V, Vetrano I, Solbiati L, Sakas G, DiMeco F. Preoperative magnetic resonance and intraoperative ultrasound fusion imaging for real-time neuronavigation in brain tumor surgery. *Ultraschall Med.* 2015 Apr;36(2):174–86. doi: 10.1055/s-0034-1385347. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25429625.
- Rasmussen IA Jr, Lindseth F, Rygh OM, Berntsen EM, Selbekk T, Xu J, NagelhusHernes TA, Harg E, Håberg A, Unsgaard G. Functional neuronavigation combined with intra-operative 3D ultrasound: initial experiences during surgical resections close to eloquent brain areas and future directions in automatic brain shift compensation of preoperative data. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(4):365–78. doi: 10.1007/s00701-006-1110-0. Epub 2007 Feb 19. PMID: 17308976.
- Kremkau FW, Barnes RW, McGraw CP. Ultrasonic attenuation and propagation speed in normal human brain. *J Acoust Soc Am* 1981;70:29–38. 10.1121/1.386578
- Xiao J, Xiao M, Wang B, Huang Z, Peng K. Acoustic field simulation method for arbitrarily shaped transducer with dynamically refined sub-elements. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8:1084–94. 10.21037/qims.2018.12.07
- Liang C, Li M, Gong J, et al. A new application of ultrasound-magnetic resonance multimodal fusion virtual navigation in glioma surgery. *Ann Transl Med* 2019;7:736
- Saß B, Carl B, Pojskic M, Nimsky C, Bopp M. Navigated 3D Ultrasound in Brain Metastasis Surgery: Analyzing the Differences in Object Appearances in Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *Applied Sciences.* 2020; 10(21):7798. <https://doi.org/10.3390/app10217798>

7. 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.)]
8. Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Сафаров Б.И., Пустовой С.В., Улитин А.Ю., Песков В.А., Лавровский П.В., Яковенко И.В., Кондаков Е.Н., Олюшин В.Е., Себелев К.И., Берснев В.П. Анализ геморрагических осложнений при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Safarov B. I., Pustovoi S. V., Ulitin A. Yu., Peskov V. A., Lavrovsky P. V., Yakovenko I. V., Kondakov E. N., Olyushin V. E., Sebelev K. I., Bersnev V. P. Analysis of hemorrhagic complications in stereotaxic biopsy of brain tumors. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT (In Russ.)



ЗНАК «НЕСООТВЕТСТВИЯ» T2/FLAIR КАК НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЙ МАРКЕР ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

В. В. Раменский, А. Ю. Улитин, В. Я. Кальменс, М. В. Диконенко,
В. Е. Трофимов, М. А. Мижурко, Е. В. Андреев

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

РЕЗЮМЕ. Определение наличия знака «несоответствия» в режиме T2/FLAIR при МРТ исследовании — неинвазивный способ предоперационной идентификации молекулярных подтипов глиом низкой степени злокачественности, который может быть полезен для хирургического планирования, определения тактики лечения и прогнозирования исхода заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Оценить достоверность знака «несоответствия» T2/FLAIR в качестве предиктора генетического профиля глиом низкой степени злокачественности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проанализированы дооперационные МР-изображения 57 пациентов, проходивших хирургическое лечение в РНХИ им. проф. Поленова А. Л. в период 2019–2022 года с подтвержденным гистологическим диагнозом «диффузная астроцитома» либо «олигодендроглиома». Анализ данных дооперационного МРТ проводился двумя квалифицированными нейрорентгенологами в г. Санкт-Петербург. МРТ изображения рассматривались в T2 и T2-FLAIR режимах. Пациенты были включены в основную группу только в случае единого мнения специалистов о наличии/отсутствии знака несоответствия T2/FLAIR, после чего проводилась оценка гистологического профиля удаленных опухолей и интерпретация с полученными данными.

РЕЗУЛЬТАТЫ знак «несоответствия» интенсивности сигнала в режимах T2 и T2/FLAIR был выявлен у 28 % пациентов. Из них в 92 % случаев генетический профиль опухоли был IDH+ и 1p/19q- и лишь в 8 % случаев IDH- и 1p/19q-. Средний возраст у пациентов с выявленным знаком «несоответствия» был достоверно ниже и составил 38,6 года (двусторонний t-тест для независимых групп, $p = 0,000214$). Знак «несоответствия» T2/FLAIR был в значительной степени (92 %) связан с молекулярным подтипом IDH-mutant 1p/19q Noncode1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Знак «несоответствия» T2/FLAIR можно рассматривать в качестве высокоспецифичного неинвазивного нейровизуализационного маркера для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH+ 1p/19q — глиом низкой степени злокачественности. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику хирургического лечения пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: знак «несоответствия» T2/FLAIR, предиктор генетического профиля, неинвазивный нейровизуализационный биомаркер глиом низкой степени злокачественности, диффузная астроцитома IDH-mutant.

Для цитирования: В. В. Раменский, А. Ю. Улитин, В. Я. Кальменс, М. В. Диконенко, В. Е. Трофимов, М. А. Мижурко, Е. В. Андреев. Знак «несоответствия» T2/FLAIR как нейровизуализационный маркер генетического профиля глиом низкой степени злокачественности. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):81–87. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_81.

T2/FLAIR “MISMATCH” SIGN AS A NEUROIMAGING MARKER OF THE GENETIC PROFILE OF LOW-GRADE GLIOMAS

V. V. Ramensky, A. Yu. Ulitin, V. Ya. Kalmens, M. V. Dikonenko, V. E. Trofimov, M. A. Mizhurko, E. V. Andreev.

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

SUMMARY. T2/FLAIR mismatch sign identification is a non-invasive method of preoperative identification of molecular subtypes of low-grade gliomas that may be useful for surgical planning, choosing of the optimal treatment strategy and outcome prediction.

PURPOSE OF THE STUDY. To assess the validity of the T2/FLAIR mismatch sign as a genetic profile marker of low-grade gliomas.

MATERIALS AND METHODS: preoperative MRI images of 57 patients that subsequently underwent surgical treatment in the Russian neurosurgical institute (Saint-Petersburg) in the period 2019–2022 were analyzed. Diagnosis of «diffuse astrocytoma» or «oligodendroglioma» were histologically confirmed in all cases. The analysis of preoperative MRI

data was carried out by two qualified neuroradiologists in St. Petersburg, who checked the presence of the T2 and T2/FLAIR mismatch sign in case of homogeneity in the T2 mode. Patients were included in the main group only in case of a consensus of specialists, further, the histological profile of the removed tumors was assessed and interpreted with the data obtained.

RESULTS. T2/FLAIR “mismatch” sign was detected in 28 % of patients. In 92 % of these cases the genetic profile of the tumor was IDH+ and 1p/19q noncodeleted and only in 8 % of cases IDH- and 1p/19q-. The mean age was significantly lower in the group with the T2/FLAIR “mismatch” sign and was 38.6 years ($p = 0.000214$). The T2/FLAIR “mismatch” sign was strongly (92 %) associated with the IDH-mutant Noncodelet molecular subtype.

CONCLUSION. The T2/FLAIR “mismatch” sign can be considered as a highly specific non-invasive neuroimaging marker for identifying the molecular genetic subgroup of IDH1+ 1p/19q codeleted low-grade gliomas. This simple analysis of MR data can improve preoperative diagnosis and optimize the tactics of surgical and adjuvant treatment of patients.

KEY WORDS: T2/FLAIR mismatch sign, genetic profile predictor, non-invasive neuroimaging biomarker for low-grade gliomas, IDH-mutant diffuse astrocytoma.

For citation: V. V. Ramensky, A. Yu. Ulitin, V. Ya. Kalmens, M. V. Dikonenko, V. E. Trofimov, M. A. Mizhurko, E. V. Andreev. T2/FLAIR “mismatch” sign as a neuroimaging marker of the genetic profile of low-grade gliomas. Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova. 2023;15(2):81–87. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_81.

Введение.

Глиомы низкой степени злокачественности представляют собой инфильтративные новообразования головного мозга, которые включают гистологические классы астроцитом и олигодендроглиом. В 2021 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала очередную классификацию опухолей ЦНС, где глиомы низкой степени злокачественности диагностируются по гистопатологическим и молекулярным признакам, таким как мутация генов изоци-

тратдегидрогеназы (IDH) и коделеции хромосом 1p и 19q [1,2]. IDH-mutant присутствуют в диффузных (ДА) и анапластических астроцитомах (АА) с частотой 60–90 %, во вторичных глиобластомах (ГБ) — 62–84 % [24]. В олигодендроглиомах наличие мутации в генах IDH1/IDH2 как правило связано с присутствием сочетанной делеции 1p19q. IDH-mutant астроцитомы несут мутацию IDH, но не коделецию 1p19q, а астроцитомы IDH-wild type не содержат ни одной из них (рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм постановки диагноза глиальных опухолей ЦНС в соответствии с классификацией ВОЗ

Fig. 1. Diagnostic algorithm for low grade glial tumors of the CNS in accordance with the WHO classification

В исследовании М. Sanson и соавт. (2009 г.) мутации в гене IDH1 глиом низкой степени злокачественности рассматривались как прогностический фактор, связанный с увеличением общей продолжительности жизни (ОПЖ), но не безрецидивным периодом (БП) [22]. В другой же работе, в основе которой лежал анализ пациентов с ОДГ и ДА, мутация IDH описана как положительный прогностический маркер как для БП, так и для ОПЖ [23]. Олигодендроглиомы имеют наибольшую чувствительность к химиотерапии и более благоприятный клинический исход, чем глиомы без коделеции 1p19q [3–6]. Астроцитомы IDH-wildtype связаны с худшим клиническим исходом, чем глиомы с мутацией изоцитратдегидрогеназы. IDH-mutant астроцитомы имеют промежуточный клинический результат [5,6]. Попытки определить принадлежность глиом к тому или иному подклассу на основании методов нейровизуализации предпринимались и ранее. Так, в работах Sun Z. L. и соавт. (2015 г.), Lai A. и соавт. (2011 г.) локализация опухоли в лобной доле без распространения за срединные структуры соответствовала большей частоте выявления IDH-mutant глиом [18, 19], а в работе Куканова К.К. и соавт. (2019 г.), при оценке степени распространённости неопластического процесса, локализация патологического процесса перивентрикулярно и/или в мозолистом теле при сохранности базальных ганглиев и таламуса в 80 % случаев соответствовало диагнозу — глиобластома [27]. Кроме того, было установлено, что глиомы IDH-mutant при МР-исследовании имеют более четкие границы, гомогенный сигнал и реже накапливают контрастный препарат [19, 20]. Однако, все эти признаки являются субъективными, неточными и могут носить лишь ориентировочный характер.

Знак «несоответствия» T2/FLAIR, определяемый как наличие гиперинтенсивных сигналов на T2-взвешенном изображении и относительно гипоинтенсивный сигнал на FLAIR (за исключением гиперинтенсивного периферического ободка) был предложен как высокоспецифичный признак, определяющий маркер IDH-mutant астроцитом со специфичностью до 100 % [7,8]. S. H. Patel и соавт. (2017 г.) одни из первых проанализировали 125 МР-изображений пациентов с глиальными опухолями GII/GIII и в 12 % случаев обнаружили «несоответствие» интенсивности МР-сигнала на изображениях в режимах T2 и T2-FLAIR. При морфогенетическом анализе препаратов опухолей у пациентов со знаком «несоответствия» было выявлено, что представленные снимки принадлежали пациентам с IDH mutant nonCodel 1p/19q. (M.P.G. Vroen и соавт., 2018 г.) провели аналогичное исследование, включив в изучаемую группу только глиомы Grade I/II и получили 100 % специфичность признака «несоответствия» T2/FLAIR. Несмотря на заявленную прогностическую значимость знака «несоответствия», некоторые работы выявили возможность ложных результатов. Juratli T.A. и соавт.

(2019 г.) в своём исследовании выявили 28,5 % случаев, в которых признак T2/FLAIR не соответствовал генетической картине [24–26].

Знак «несоответствия» T2/FLAIR можно рассматривать в качестве высокоспецифичного неинвазивного нейровизуализационного маркера для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH1+ 1p/19q — глиом низкой степени злокачественности. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику хирургического лечения пациентов.

Цель работы. Оценить достоверность знака «несоответствия» T2/FLAIR в качестве предиктора генетического профиля глиом низкой степени злокачественности.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы дооперационные МР-изображения 57 пациентов, проходивших хирургическое лечение в РНХИ им. проф. Поленова А.Л. в период 2019–2022 года с подтвержденным гистологически диагнозом «диффузная астроцитома» либо «олигодендроглиома» WHO Grade II. Анализ данных дооперационного МРТ проводился двумя квалифицированными нейрорентгенологами в г. Санкт-Петербург. МРТ изображения рассматривались в T2 и T2-FLAIR режимах. Пациенты были включены в основную группу только в случае единого мнения специалистов о наличии/отсутствии знака несоответствия T2/FLAIR, после чего проводилась оценка гистологического профиля удаленных опухолей и интерпретация с полученными данными. Все изображения были анонимизированы.

Оценивались режимы T2 и T2-FLAIR в каждом исследовании по бинарной системе по параметрам:

- 1) отсутствие подобного паттерна на T2-ВИ (гиперинтенсивный сигнал от центра и периферии образования);
- 2) на T2-FLAIR-ВИ гипоинтенсивный сигнал от центральных отделов и гиперинтенсивный сигнала от периферии образования;
- 3) неоднородность сигнала, обусловленная особенностями строения опухоли: кистозный компонент, зоны некроза и т.д. (неоднородность сигнала не является критерием исключения);
- 4) относительно четкие границы новообразования.

МРТ-заключение было доступно в 46 случаях с гистологически подтвержденной глиомой низкой степени злокачественности.

11 случаев были исключены по следующим критериям: 1) при МРТ-исследовании отсутствовала последовательность T2WI или FLAIR ($n = 1$); 2) недоступное предрезекционное МРТ-обследование ($n = 3$); 3) инфратенториальное расположение глиом низкой степени злокачественности ($n = 2$); 4) статус IDH и 1p/19q был недоступен ($n = 5$).

В итоге, для этого анализа было включено, в общей сложности, 46 случаев глиом низкой степени злокачественности.

Анализ изображений.

МРТ-исследования были проанализированы двумя независимыми нейрорентгенологами различных организаций (Филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» — РНХИ им. проф. А. Л. Поленова; СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»). Нейрорентгенологи изучили представленные снимки без информации о гистопатологическом и молекулярном заключении. В случае разногласий два рецензента обсуждали выводы до достижения консенсуса. Были определены следующие МР-характеристики глиом низкой степени злокачественности:

- 1) наличие или отсутствие однородной интенсивности сигнала на T2WI;
- 2) наличие или отсутствие полного/почти полного гиперинтенсивного сигнала на T2WI и относительно гипоинтенсивного сигнала на FLAIR, за исключением гиперинтенсивного периферийного обода («несоответствие» T2/FLAIR);
- 3) края поражения четкие/ нечеткие;
- 4) наличие или отсутствие перитуморального отека.

Гистопатологическая классификация

Гистологическое исследование проводилось квалифицированным патоморфологом после окраски препаратов гематоксилин-эозином и подсчета индекса пролиферативной активности. Окончательный диагноз устанавливался на основании совокупности морфологических и молекулярно-генетических исследований. Материалом для исследования послужили 46 биопсийных материалов от операций, проведенных в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова у пациентов с подтвержденным диагнозом «диффузная астроцитома/олигодендроглиома» WHO Grade II. Материал был фиксирован в 10 % растворе нейтрального формалина и залит в парафин. Для установки мутационного статуса гена IDH1, был использован метод ПЦР. Всем группам был выполнен пересмотр гистологических препаратов от операций. Материалом для морфологического и иммуногистохимического исследований служила опухолевая ткань, которая бралась интраоперационно. Число фрагментов составило от 3 до 5 кусочков из одного опухолевого

узла, в зависимости от локализации опухоли, размеров новообразования и объема выполняемой циторедукции. Образцы оценивались на клеточность, отек, гемосидерин, микрокисты, муцин, вакуолизацию и изменения структуры сосудов.

Результаты. После обработки полученных данных, исключения из исследования пациентов не удовлетворяющих условию, окончательный список составил 46 пациентов (80,7 %) с глиомами низкой степени злокачественности, в том числе 37 (80,4 %) с диффузной астроцитомой и 9 (19,6 %) с олигодендроглиомой. Средний возраст пациентов в общей группе составил 43,7 года (варьировал от 20 до 75 лет). В общей группе было 24 женщины и 22 мужчин. IDH-mutant была выявлена в 37 случаях (80,4 %), не выявлена в 9 случаях (19,6 %). Коделеция 1p/19q была исследована в 9 (19,5 %) случаях и была выявлена у 7 (77,7 %) пациентов и не обнаружена у 2 (22,3 %) пациентов. Среди всех пациентов, которым проводилось тестирование статуса мутации IDH и коделеции 1p/19q, генетический профиль опухоли IDH1+ и 1p/19q- был выявлен в 37 случаях. При исследовании МР-изображений 46 пациентов знак «несоответствия» интенсивности сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR был выявлен у 13 (28 %) пациентов (рис. 1, 2). Во всех остальных случаях подобного «несоответствия» не наблюдалось, либо оно было неубедительным. В 12 случаях генетический профиль опухоли был IDH+ и 1p/19q- (92 %) и лишь в 1 (8 %) IDH- и 1p/19q-. При сравнении возраста пациентов в общей группе и в подгруппе с верифицированным по данным МРТ знаком «несоответствия» T2 и T2-FLAIR было установлено, что в данной подгруппе средний возраст был достоверно ниже и составил 38,6 года (двусторонний t-тест для независимых групп, $p = 0,000214$). В подгруппе было 5 женщин и 8 мужчин, различия не достигали статистической достоверности (тест χ^2 двусторонний для сравнения пропорций в двух независимых группах $\chi^2(1) = 0,637$, $p = 0,425$). Знак «несоответствия» T2/FLAIR был в значительной степени (92 %) связан с молекулярным подтипом IDH-mutant Noncodel.

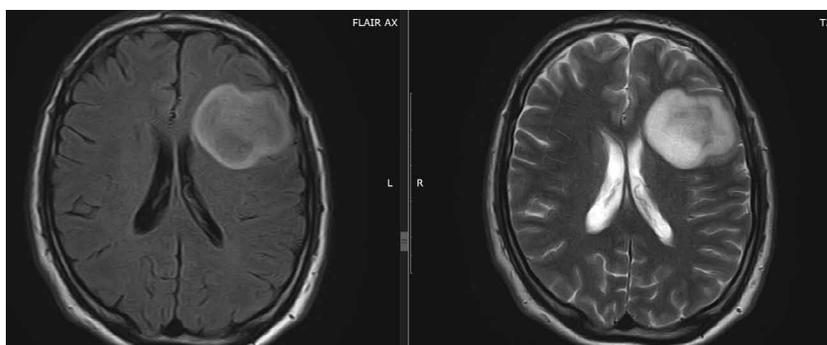


Рис. 2. Пример знака «несоответствия» T2/FLAIR. Пациент с IDH-mutant астроцитомой в левой лобной доле. Справа показано изображение, взвешенное по T2, а слева — изображение FLAIR.

Pic. 2. Example of T2/FLAIR mismatch. The patient with an IDH-mutant astrocytoma in the left frontal lobe. T2-weighted image is shown on the right and the FLAIR image is shown on the left.

Обсуждение. Полученные результаты показали, что среди глиом низкой степени злокачественности знак «несоответствия» T2/FLAIR представляет собой специфический маркер для молекулярного подтипа IDH-mutant Noncode1 глиом. Развитие радиогеномных знаков в глиомах низкой степени злокачественности прогрессирует в последние годы [10]. Так, в работе Lee, M. K. и соавт. (2019 г.), на примере 231 пациента было продемонстрировано то, что коэффициент диффузии коррелирует со статусом мутации IDH [9,11]. Установлено, что IDH-wildtype глиомы имеют значительно более высокий показатель локального объема крови, чем IDH-mutant. В работе Chong Hyun, S. и соавт. (2018 г.), была продемонстрирована роль МР-спектроскопии, как специфического метода для диагностики IDH-mutant глиом [8–12]. Знак «несоответствия» T2/FLAIR, по данным ряда авторов (Goyal, A., M.P.G. Broen, Patel, S. H. и соавт.), это один из радиогеномных маркеров, который наиболее специфичен для глиом низкой степени злокачественности в 100 % для предоперационной диагностической визуализации IDH-mutant астроцитом [7,8,13]. M.P.G. Broen и соавт. [14] в своих работах сообщают о высокой встречаемости названного признака — 25 %. Еще более высокий процент встречаемости признака в группе IDH-mutant астроцитом Grade II получен в работе S. Deguchi и соавт. [18] и составил 45 %. В нашем исследовании частота изучаемого признака оказалась несколько ниже и составила 28 % у пациентов пролеченных в РНХИ им. проф. Поленова А. Л. В период 2019–2022 г. При этом в нашей когорте знак «несоответствия» T2/FLAIR представлял собой высокоспецифичный маркер визуализации для IDH-mutant астроцитом со специфичностью 92 %.

Причина, по которой фенотипы на FLAIR-изображении различаются в одних и тех же IDH-mutant астроцитомах, остается неясной. Patel S. H. и соавт. (2017 г.) предположили, что знак «несоответствия» T2/FLAIR может быть связан с повышенным уровнем белка рапамицина у млекопитающих. Однако, их данные были лишь предварительными и не нашли подтверждения при лабораторном исследовании данного белка. Гистологический анализ 30 случаев IDH-mutant астроцитом работе Patel S. H., и соавт., (2017 г.) выявил наличие большого количества микрокист опухоли, коррелирующего со знаком «несоответствия» T2/FLAIR в сравнении с отрицательным результатом ($p = 0,128$) [7]. В нашей когорте в половине случаев IDH-mutant астроцитом не удалось выявить знака «несоответствия» T2/FLAIR, что согласуется с предыдущими работами [7,8]. T. A. Juratli и соавт. (2019 г.) в своей работе выявили знак «несоответствия» T2/FLAIR в 73 % случаев (для сравнения: в работе S. H. Patel — в 12 %), при этом у 29 % пациентов со знаком «несоответствия» T2/FLAIR молекулярно-генетический анализ опухоли выявил и мутацию IDH1, и коделецию 1p/19q [16], продемонстрировав 100 % положительную прогностическую значимость (ни у

одного из данной когорты пациентов не была обнаружена опухоль с IDH-wildtype). A. Goyal и соавт. (2019 г.) провели метаанализ нескольких исследований, посвященных изучению знака «несоответствия» T2/FLAIR и на клиническом материале, выполненный у 746 пациентов, установили, что данный МР-признак обладает высокой специфичностью (98,5 %) и низкой чувствительностью (33,7 %) для выявления генотипа IDH1+ и 1p/19q-. Авторы заявляют о том, что знак «несоответствия» T2/FLAIR — высокоспецифичный маркер с низкой чувствительностью для выявления мутации IDH, но не коделеции 1p/19q [20].

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, ретроспективный характер анализа связан с предвзятостью при отборе пациентов. В частности, мы исключили пациентов без соответствующей МРТ с FLAIR и T2-взвешенным изображением или молекулярной информацией о статусе мутации IDH1 и коделеции 1p19q в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. Во-вторых, у некоторых пациентов в исследованиях наблюдались различия в параметрах визуализации, что может повлиять на оценку МРТ. Наконец, исследование включало относительно небольшое количество случаев глиом низкой степени злокачественности. Наш вывод о том, что знак «несоответствия» T2/FLAIR идентифицирует молекулярное подмножество глиом с гораздо более благоприятным прогнозом для выживаемости, чем глиома IDH-wildtype, что может предоставить полезную информацию клиницистам в первоначальной диагностической оценке пациентов.

Заключение. Знак «несоответствия» T2/FLAIR можно рассматривать в качестве высокоспецифичного неинвазивного нейровизуализационного биомаркера для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH1+ 1p/19q — глиом низкой степени злокачественности. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику хирургического лечения 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

Раменский Владислав Владимирович/
Ramenskiy Vladislav Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-6869-5078>

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

Кальменс Вячеслав Яковлевич/
Kaltmens Vyacheslav Yakovlevich
<https://orcid.org/0000-0002-3500-5325>

Диконенко Михаил Викторович/
Dikonenko Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-8701-1292>

Трофимов Валерий Евгеньевич/Trofimov Valery Evgenievich
<https://orcid.org/0000-0003-3572-743X>

Мижурко Мария Алексеевна/Mizhurko Maria Alekseevna
<https://orcid.org/0009-0000-2238-1746>

Андреев Евгений Валерьевич/Andreev Evgeny Valerievich
<https://orcid.org/0000-0003-3495-9036>

Литература/ References

- Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1215–1217. doi: 10.1093/neuonc/noab120. PMID: 34185090; PMCID: PMC8328017.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
- Shaw, E. G. et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, 3065–3070, <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.8598> (2012).
- van den Bent, M. J. et al. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 97, 1276–1284, <https://doi.org/10.1002/cncr.11187> (2003).
- Suzuki, H. et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nature Genetics* 47, 458, <https://doi.org/10.1038/ng.3273> (2015).
- Brat, D. J. et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 372, 2481–2498, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121> (2015).
- Patel, S. H. et al. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 23, 6078–6085, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-17-0560> (2017).
- Broen, M. P. G. et al. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro Oncol* 20, 1393–1399, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy048> (2018).
- Lee, M. K. et al. Advanced imaging parameters improve the prediction of diffuse lower-grade gliomas subtype, IDH mutant with no 1p/19q codeletion: added value to the T2/FLAIR mismatch sign. *European radiology*, <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06395-2> (2019).
- Juratli, T. A. et al. Radiographic assessment of contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign in lower grade gliomas: correlation with molecular groups. *J Neurooncol* 141, 327–335, <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03034-6> (2019).
- Leu, K. et al. Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II–III diffuse gliomas. *J Neurooncol* 134, 177–188, <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2506-9> (2017).
- Chong Hyun, S. et al. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data. *Neuro Oncol* 20, 1573–1583, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy113> (2018).
- Goyal, A. et al. The T2-FLAIR-mismatch sign as an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in diffuse low-grade gliomas: a systematic review with a Bayesian approach to evaluation of diagnostic test performance. *Neurosurg Focus* 47, E13, <https://doi.org/10.3171/2019.9.Focus19660> (2019).
- Broen M.P.G., Smits M., Wijnenga M. M.J., Dubbink H. J., Anten M. H.M.E., Schijns O. E.M.G., Beckervordersandforth J., Postma A. A., Van den Bent M. J. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH1-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: A validation study. *Neuro-Oncol.* 2018; 20 (10): 1393–1399. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy048>
- Deguchi S., Oishi T., Mitsuya K., Kakuda Y., Endo M., Sugino T., Hayashi N. Clinicopathological analysis of T2- FLAIR mismatch sign in lower-grade gliomas. *Scientific Reports.* 2020; 10 (1).
- Juratli T.A., Tummala S. S., Riedl A., Daubner D., Hennig S., Penson T., Zolal A., Thiede C., Schackert G., Krex D., Miller J. J., Cahill D. P. Radiographic assessment of contrast enhancement and T2-FLAIR mismatch sign in lower grade gliomas: correlation with molecular groups. *J NeuroOncol.* 2019; 141 (2): 327–335.
- Goyal A., Yolcu Y. U., Goyal A., Kerezoudis P., Brown D. A., Graffeo C. S., Goncalves S., Burns T. C., Parney I. F. The T2-FLAIR-mismatch sign as an imaging biomarker for IDH1 and 1p/19q status in diffuse low-grade gliomas: A systematic review with a Bayesian approach to evaluation of diagnostic test performance. *Neurosurg. Focus.* 2019; 47 (6): 1–7. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19660>
- Sun Z.L., Chan A. K.Y., Chen L. C., Tang C., Zhang Z.Y., Ding X.J., Wang Y., Sun C. R., Ng H. K., Yao Y., Zhou L. F. TERT promoter mutated WHO grades II and III gliomas are located preferentially in the frontal lobe and avoid the midline. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (9): 11485–11494.
- Lai A., Kharbanda S., Pope W. B., Tran A., Solis O. E., Peale F., Forrest W. F., Pujara K., Carrillo J. A., Pandita A., Ellingson B. M., Bowers C. W., Soriano R. H., Schmidt N. O., Mohan S., Yong W. H., Seshagiri S., Modrusan Z., Jiang Z., Phillips, H. S. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (34): 4482–4490.
- Reyes-Botero G., Dehais C., Idbaih A., Martin-Duverneuil N., Lahutte M., Carpentier C., Letouzé E., Chinot O., Loiseau H., Honnorat J., Ramirez C., Moyal E., Figarella-Branger D., Ducray F.; POLA Network. Contrast enhancement in 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendro gliomas is associated with 9p loss, genomic instability, and angiogenic gene expression. *Neuro-Oncol.* 2014; 16 (5): 662–670. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not235>
- Molenaar R.J. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone / R. J. Molenaar, D. Verbaan, S. Lamba //

- Neuro-Oncology.— 2014. — Vol. 16.— № 9. — P. 1263–1273.
22. Sanson M. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas /M. Sanson, Y. Marie, S. Paris // *Journal of Clinical Oncology*.— 2009. — Vol. 27.— № 25. — P. 4150–4154
 23. Metellus P. Prognostic impact of O6-methylguanine-DNA methyltransferase silencing in patients with recurrent glioblastoma multiforme who undergo surgery and carmustine wafer implantation: a prospective patient cohort / P. Metellus, B. Coulibaly, I. Nanni // *Cancer*.— 2009. — Vol. 115.— № 20. — P. 4783–4794.
 24. Johnson D.R., Kaufmann T.J., Patel S.H., Chi A.S., Snuderl M., Jain R. There is an exception to every rule-T2-FLAIR mismatch sign in gliomas. *Neuroradiology*. 2019; 61 (2): 225–227. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2148-4>
 25. Onishi S, Amatya VJ, Kolakshyapati M, Takano M, Yonezawa U, Taguchi A, et al.. T2-FLAIR mismatch sign in dysembryoplasticneuroepithelial tumor. *Eur J Radiol* 2020; 126: 108924. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108924
 26. Juratli TA, Tummala SS, Riedl A, Daubner D, Hennig S, Penson T, et al. Radiographic assessment of contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign in lower grade gliomas: correlation with molecular groups. *J Neurooncol* 2019; 141: 327–35. doi: 10.1007/s11060-018-03034-6
 27. Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Сафаров Б.И., Пустовой С.В., Улитин А.Ю., Песков В.А., Лавровский П.В., Яковенко И.В., Кондаков Е.Н., Олюшин В.Е., Себелев К.И., Берснев В.П. Анализ геморрагических осложнений при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Safarov B. I., Pustovoi S. V., Ulitin A. Yu., Peskov V.A., Lavrovsky P. V., Yakovenko I. V., Kondakov E. .N., Olyushin V.E., Sebelev K.I., Bersnev V.P. Analysis of hemorrhagic complications in stereotaxic biopsy of brain tumors. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*.2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT (In Russ.)]

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_88
УДК 616.133.33/.145.11/.161-089.819.5



ММР9 КАК ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМ DE NOVO В ГРУППЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ С АВМ-АССОЦИИРОВАННЫМИ АНЕВРИЗМАМИ

Л. В. Рожченко¹, Н. В. Дрягина¹, С. А. Горощенко¹, Н. В. Рожченко²,
К. А. Самочерных¹, А. Е. Петров¹

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» — филиал РНХИ им. проф. А. Л. Поленова,
Санкт-Петербург, 191014

² ФБГОУ ВО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова, кафедра рентгенологии,
Санкт-Петербург, 195067

РЕЗЮМЕ. Своевременная полноценная диагностика АВМ-ассоциированных аневризм необходима для предотвращения риска внутричерепного кровоизлияния. АВМ-ассоциированные аневризмы обнаруживаются у 12–46 % больных с АВМ, что многократно выше частоты церебральных аневризм в популяции. В том случае, если АВМ сочетается с аневризмой, риск кровоизлияния составляет 9,8 % в год, увеличивая риск повторного внутричерепного кровоизлияния до 53,6 %, тогда как при отсутствии такого сочетания кровоизлияния встречаются только у 1,7 % больных с АВМ в год. В настоящее время нет единого представления относительно тактики ведения пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 287 больных с церебральными АВМ, получавших хирургическое лечение в отделении хирургии сосудов мозга РНХИ им проф. А. Л. Поленова с 2010 по 2020 г. Проводилась оценка выключения АВМ ассоциированных аневризм на фоне многоэтапного эндоваскулярного лечения а также появление АВМ ассоциированных аневризм de novo. Определяли уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) в сыворотке крови до и через 24 часа после каждого этапа эндоваскулярной эмболизации с использованием иммуноферментного анализа (Personal Lab, “Adaltis”, Italy) при каждом этапе эндоваскулярного лечения. У 68 (23,7 %) пациентов из 287 пациентов выявлены до операции ассоциированные с АВМ аневризмы (1 группа). Перенесли внутричерепное кровоизлияние 56 (82,3 %) из 68 больных. 219 пациентов с АВМ без аневризм (2 группа) демонстрировали геморрагический тип течения в 116 (52,9 %) наблюдениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Было выявлено, что 29 % частично эмболизированных АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами, с высоким базовым уровнем ММР9, формирует аневризмы de novo, а нарастающий в динамике уровень ММР9 является предиктором этого риска. Патогенез образования АВМ-ассоциированных аневризм при АВМ до конца неясен. Высокий базовый уровень ММР9, нарастающий на фоне многоэтапной эмболизации может быть легко определяемым предиктором риска формирования АВМ-ассоциированных аневризм de novo в АВМ, у которых до начала лечения выявлено наличие АВМ-ассоциированных аневризм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериовенозная мальформация, АВМ-ассоциированные аневризмы, ангиогенез,

Для цитирования: Рожченко Л. В., Дрягина Н. В., Горощенко С. А., Рожченко Н. В., Самочерных К. А., Петров А. Е. ММР9 как вероятный предиктор формирования аневризм de novo в группе церебральных артериовенозных мальформаций с АВМ-ассоциированными аневризмами. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(2):88–97. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_88.

ММР9 AS A LIKELY PREDICTOR OF DE NOVO ANEURYSM FORMATION IN A GROUP OF CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS WITH AVM-ASSOCIATED ANEURYSMS

L. V. Rozhchenko¹, N. V. Dryagina¹, S. A. Goroshchenko¹, N. V. Rozhchenko², K. A. Samochernykh¹, A. E. Petrov¹

¹ Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 191014

² First Pavlov State Medical University, Department of Radiology, St. Petersburg, 195067

SUMMARY. Timely and complete diagnosis of AVM-associated aneurysms is essential to prevent the risk of intracranial haemorrhage. AVM-associated aneurysms are found in 12–46 % of patients with AVMs, which is many times the incidence of cerebral aneurysms in the population. When an AVM is combined with an aneurysm, the risk of haemorrhage is 9.8 % per year, increasing the risk of recurrent intracranial haemorrhage to 53.6 %, whereas when there is no such combination, haemorrhage occurs in only 1.7 % of patients with an AVM per year. Currently, there is no consensus on the management tactics for patients with AVM-associated aneurysms.

MATERIALS AND METHODS. The study included 287 patients with cerebral AVMs who received surgical treatment in the Department of Brain Vascular Surgery at the A. L. Polenov Russian Research Institute for Cardiovascular Surgery from 2010 to 2020. We assessed AVM-associated aneurysms shutdown against the background of multistage endovascular treatment as well as the occurrence of AVM-associated aneurysms de novo. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) were determined before and 24 hours after each stage of endovascular embolization using an enzyme immunoassay (Personal Lab, Adaltis, Italy) at each stage of endovascular treatment. Sixty-eight (23.7 %) of 287 patients were found to have preoperatively associated AVM aneurysms (Group 1). Intracranial hemorrhage occurred in 56 (82.3 %) of 68 patients. 219 patients with AVMs without aneurysms (Group 2) showed hemorrhagic course in 116 (52.9 %) cases.

CONCLUSIONS. It was found that 29 % of partially embolized AVM-associated aneurysms with high baseline MMP9 levels form de novo aneurysms, and increasing MMP9 levels over time is a predictor of this risk. The pathogenesis of AVM-associated aneurysms in AVMs is unclear. High baseline MMP9 levels increasing with multistage embolisation may be an easily identifiable predictor of the risk of de novo AVM-associated aneurysms in AVMs identified prior to treatment.

KEYWORDS: arteriovenous malformation, AVM-associated aneurysms, angiogenesis, MMP9.

For citation: Rozhchenko L. V., Dryagina N. V., Goroshchenko S. A., Rozhchenko N. V., Samochernikh K. A., Petrov A. E. MMP9 as a likely predictor of de novo aneurysm formation in a group of cerebral arteriovenous malformations with AVM-associated aneurysms. *Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova.* 2023;15(2):88–97. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_88.

Введение.

АВМ-ассоциированные аневризмы обнаруживаются у 12–46 % больных с АВМ, что многократно выше частоты церебральных аневризм в популяции. В том случае, если АВМ сочетается с аневризмой, риск кровоизлияния составляет 9,8 % в год, увеличивая риск повторного внутричерепного кровоизлияния до 53,6 %, тогда как при отсутствии такого сочетания кровоизлияния встречаются только у 1,7 % больных с АВМ в год [1,2]. Gross BA, с соавт. (2012), сравнили возможности выявления потоковых АВМ-ассоциированных аневризм с помощью МСКТ-АГ, МРТ, МР-АГ с выявлением их во время эндоваскулярной операции. Авторы показали, что выявляемость аневризм при МСКТ-АГ составила 88 % и 27 % при МР-АГ, а в подгруппе интранидальных аневризм с чувствительностью 63 % для МСКТ-АГ по сравнению с 0 % для МРТ и МРА [3]. Chandran A. с соавт., (2016) впервые представили два случая выявления интранидальной аневризмы на 4D-СТА (4D-СТА исследования проводились на 320-детекторном компьютерном томографе (Aquilion One, Toshiba Medical System, Япония), что было подтверждено цифровой субтракционной ангиографией. Авторы предлагают 4D-СТА как потенциальную альтернативу ДСА при оценке острого разрыва АВМ, так как возможность выбора оптимальной фазы контрастирования из динамического набора данных КТ-ангиографии с временным разрешением является преимуществом в диагностике интранидальных аневризм, поскольку фаза может быть выбрана для оптимального баланса артериального и нидального наполнения [4]. В то же время, в работе Rose Fluss (2020) отмечено, что ДСА может выявить источник кровоизлияния в 15 % случаев при отрицательных результатах КТА и, соответственно, чрезмерное доверие к КТ-ангиографии может быть потенциально опасным [5]. Таким образом, на дооперационном этапе получить полноценную и достоверную информацию о наличии внутри компартмента АВМ интранидальных аневризм, представляющих угрозу внутричерепного кровоизлия-

ния, возможно не всегда. Это обстоятельство может существенно изменить во время операции запланированную тактику хирургического вмешательства.

В работе R. Chapot была сформулирована необходимость проведения детального микроангиографического суперселективного картирования всех компартментов АВМ для определения очередности выключения и показаний к выполнению «pressure cooker technique» [6]. Тем не менее, эта практика при эндоваскулярной операции на АВМ (особенно гигантских) выполняется не всегда из-за большого расхода контрастного вещества, значительного увеличения времени операции, повышения рисков ранения афферентов микропроводником и лучевой нагрузки на персонал и пациента. Своевременное прогнозирование высокого риска появления АВМ ассоциированных аневризм de novo на фоне лечения позволит провести их верификацию и выключение с помощью первоочередной суперселективной эмболизации компартмента АВМ, содержащего интранидальные аневризмы.

Цель. Выявить прогностически значимый предиктор формирования АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне проведения многоэтапной эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций (АВМ) для дооперационной их детекции и выключения.

Материалы и методы.

В проспективное исследование включены 287 больных с церебральными АВМ и 33 здоровых добровольца. Диагноз установлен на основании данных нейровизуализации — МРТ головного мозга, СКТ — ангиографии и церебральной ангиографии. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол заседания ЛЭК № 10–20 от 19 октября 2020 года). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Пациенты проходили лечение в отделении хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им проф А. Л. Поленова — филиале ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» МЗ РФ.

В исследование не включались пациенты, имеющие другие цереброваскулярные заболевания (спонгиозные церебральные аневризмы, артериосинусные соустья, с гемодинамически значимыми стенозами прецеребральных артерий атеросклеротического генеза), а также пациенты с верифицированными онкологическими заболеваниями, злоупотреблением алкоголем, с текущей беременностью.

Все пациенты с церебральными АВМ были оценены в соответствии с международной классификацией Spetzler and Martin (1986). Оценивался тип клинического течения заболевания (геморрагический, эпилептический и случайное выявление АВМ при обследовании по поводу головной боли). Всем пациентам проводилась эндоваскулярная эмболизация церебральных АВМ с использованием клеевой (гистаакрил) и неадгезивной композиции (ONYX), эмболизации осуществлялись как из трансартериального, так и из трансвенозного доступов. 287 пациентам проведено от 2 до 7 этапов внутрисосудистого лечения. Средний возраст пациентов составил $34,1 \pm 1,4$ года (от 18 до 64 лет), из них мужчины — 59 %; женщины — 41 %. а здоровых добровольцев $33,9 \pm 2,5$ года (от 25 до 52 лет), из них мужчины — 62 %; женщины — 38 %.

Оценка первичного уровня ММР-9 проводилась перед оперативным лечением (в день операции) и в динамике через 1 сутки после проведения эндоваскулярного вмешательства. Кровь пациентов забиралась из вены натошак в вакуумную пробирку с активатором 14 свертывания. Затем пробирка с материалом отправлялась в биохимическую лабораторию, где после центрифугирования при 2700 об/мин в течение 20 минут получали сыворотку, которая после аликвотирования отправлялась на хранение при температуре — 20 °С до исследования. Исследование концентрации ММР-9 проводилось на иммуноферментном анализаторе планшетного типа Personal Lab, Adaltis (Италия). Для определения ММР-9 применялись тест-системы Invitrogen (США). Предоставленные в инструкции производителем тест-систем референсные значения уровня ММР9 169–705 нг/мл (в среднем 436 нг/мл) принятые за контрольные, в сыворотке крови коррелировали с полученными нами данными в группе 33 здоровых добровольцев — средний уровень ММР9 составил $432,52 \pm 48,42$ нг/мл. Поскольку полученные нами данные об уровне ММР9 у здоровых добровольцев совпали с диапазоном референсных значений, полученных производителем тест систем, эти значения приняты нами в качестве нормальных. Факт превышения уровня факторов ангиогенеза в крови определялся по выходу пределов стандартного отклонения от результатов, полученных в группе здоровых добровольцев.

При планировании хирургического лечения проведен анализ данных нейровизуализации, на основании анализа пациенты разделены на 2 группы:

1 группа — у 68 (23,7 %) из 287 пациентов с АВМ обнаружили до операции АВМ-ассоциированные

аневризмы (17 больных с интранидальными аневризмами (от 1 до 19 аневризм) и 51 пациент с 63 проксимальными или дистальными потоковыми аневризмами). из них перенесли внутрочерепное кровоизлияние 56 (82,3 %) из 68 больных (1 группа АВМ+А). 68 больным первой группы проведено 149 операции, перед проведением эмболизации всем пациентам выполняли микроангиографическое детальное картирование АВМ (раздельная катетеризация с проведением суперселективной ангиографии с целью выявления компартмента АВМ, содержащего интранидальные аневризмы). Первым этапом выключались выявленные проксимальные потоковые аневризмы (проведена эмболизация спиралью 46 аневризм и выключение 11 аневризм потребовало применения баллон- и стент-ассистенции) и при наличии интранидальных аневризм, первым этапом операции осуществлялось выключение неадгезивной композицией фрагмента АВМ, содержащего интранидальные аневризмы. При проведении повторных этапов операции также выполняли микроангиографическое детальное картирование АВМ.

2 группа — 219 пациентов с церебральными АВМ, у которых не выявлены АВМ ассоциированные аневризмы, демонстрировали геморрагический тип течения в 116 (52,9 %) наблюдениях (2 группа АВМ), то есть переносили кровоизлияние достоверно реже (52,9 % против 82,3 %, $p=0,006$). 219 пациентам второй группы выполнено 432 этапа операций (эмболизации неадгезивной композицией).

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего (m) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы и квартилей. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. На основе полученных таким образом данных многомерного анализа отбирали характеристики изучаемых явлений для проведения одномерного анализа

Определение концентрации ММР9 проводили на иммуноферментном анализаторе планшетного типа Personal Lab, Adaltis (Италия). Для определения ММР9 использовали тест-системы Invitrogen (США). Предоставленные в инструкции производителем тест-систем референсные значения уровня ММР9 169–705 нг/мл (в среднем 436 нг/мл) принятый за нормальный, в сыворотке крови коррелировали с полученными нами данными в группе 33 здоровых добровольцев — средний уровень ММР9 составил $432,52 \pm 48,42$ нг/мл. Факт превышения уровня ММР9 в крови определяли по выходу пределов стандартного отклонения от результатов, полученных в группе здоровых добровольцев.

Таблица 1. Базовый уровень MMP9 у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами

Table 1. Baseline MMP9 levels in patients with AVM-associated aneurysms

Аневризмы		Интракраниальные		Проксимальные		Дистальные	
S-M	Число больных	MMP9 норма	MMP9 повышенный	MMP9 норма	MMP9 повышенный	MMP9 норма	MMP9 повышенный
II	3		1	1		1	
III	19	2	3	5	4	3	2
IV	22	2	2	4	6	5	3
V	24	3	4	6	4	3	4
	68	7	10	16	14	12	9

Результаты.

1 группа АВМ+А. Проанализирована динамика MMP9 на фоне лечения у 68 больных с АВМ и АВМ-

ассоциированными аневризмами, которые были распределены в соответствии с классификацией Spetzler — Martin (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что в группе больных с АВМ и АВМ ассоциированными аневризмами большинство пациентов (45 (66 %) из 68 пациентов) наблюдались в группах с большими и гигантскими мальформациями (по классификации Spetzler — Martin IV и V). До первой операции (базовый уровень) был повышен уровень MMP9 у 33 (48,5 %) из 68 пациентов, у 35 (51,5 %) пациентов из 68 до операции уровень MMP9 был в норме. Достоверных различий между группами больных с интракраниальными проксимальными и дистальными аневризмами с нормальным и повышенным уровнем MMP9 не выявлено, только в группе с наличием интракраниальных аневризм несколько чаще встречались пациенты с базовым повышенным уровнем MMP9. В связи с этим, мы высказываем предположение, что точка приложения MMP9 в патогенетическом механизме формирования аневризм, возможно, является универсальной для всех типов АВМ ассоциированных аневризм.

Геморрагический тип течения выявлен у 56 (82,3 %) из 68 пациентов. Не у всех пациентов (только у 33 (59 %) из 56 больных) с перенесенным в анамнезе внутричерепным кровоизлиянием был отмечен повышенный уровень MMP9. Эпилептический тип течения и случайное выявление АВМ при обследовании по поводу головной боли демонстрировали 12 (17,6 %) из 68 больных 1 группы, и среди этих пациентов нормальный базовый уровень MMP9 до первой операции регистрировался у 11 (92 %) из 12 больных и только у 1 (8 %) пациента был повышенным, в то время как из 56 пациентов, с геморрагическим типом течения нормальный базовый уровень MMP9 определялся у 24 (42,9 %) больных, а повышенный у 32 (57,1 %). То есть, нормальный базовый уровень MMP9 в группе больных, перенесших кровоизлияние, регистрировался более чем в 2 раза реже (42,9 % против 92 %, $p=0,001$) (табл. 2), что соответствует существующему представлению о том, что MMP9 может повышаться уже после перенесенного кровоизлияния [7].

Таблица 2 Динамика MMP9 у больных с АВМ-ассоциированными аневризмами на фоне лечения

Table 2 Dynamics of MMP9 in patients with AVM-associated aneurysms during treatment

АВМ+АА n=68	Геморрагический тип течения n=56		Эпилептический тип течения n = 12	
	MMP9 норма	MMP9 повышенный	MMP9 норма	MMP9 повышенный
Базовый уровень	24 442,3±32,4 нг\мл	32 627,17±67,2 нг\мл	11 428,52±46,16 нг\мл	1 533 нг\мл
После 1 этапа операции (частичное выключение)	19 451,3±47,1 нг\мл	37 764,3±71,3 нг\мл	8 439,8±37,9 нг\мл	4 712,7±61,6 нг\мл
После 2–4 этапа операции (частичное выключение)	0	39 985,4±64,3 нг\мл	0	5 898,4±79,8 нг\мл
После 2–4 этапа операции (тотальное выключение)	17 468,3±32,7 нг\мл	0	7 441,7±41,6 нг\мл	0

68 больным 1 группы проведено 149 операции, первым этапом выключались проксимальные потоковые и интранидальные аневризмы. В результате лечения достигнуто тотальное выключение аневризм и АВМ из кровотока у 24(35,2 %) больных: из них 8 имели базовый нормальный уровень MMP9 и на фоне лечения этот показатель не повышался, у 9 пациентов базовый нормальный уровень на фоне лечения повысился и после тотального выключения нормализовался, у 7 пациентов нормализовался базовый повышенный уровень MMP9. Таким образом, полноценное выключение АВМ и АВМ ассоциированных аневризм без осложнений сопровождалось нормализацией MMP9 и после многоэтапной эмболизации нормальный уровень MMP9 в 1 группе отмечался только у больных с тотально выключенной АВМ.

После первого этапа частичной эмболизации АВМ повышенный уровень MMP9 выявлен у 41(60 %) из 68 больных, а дальнейший рост уровня MMP9 после многоэтапных операций был установлен у 44(64,7 %) пациентов, то есть у всех не долеченных пациентов, как с геморрагическим, так и с эпилептическим типом течения. Стратегически эндovasкулярное лечение АВМ в нашей клинике, сфокусировано на первоочередном выключении АВМ ассоциированных аневризм и компартмента тела АВМ, имеющего интранидальную аневризму. Рисунок 1 демон-

стрирует МРТ и интраоперационные ангиографии с частичной эмболизацией АВМ с интранидальными аневризмами.

После частичной эмболизации кровоизлияние в первые сутки после операции произошло у 4 больных. У всех этих пациентов с АВМ градации SMV верифицировано церебро-субарахноидальное кровоизлияние с образованием внутримозговой и внутрижелудочковой гематомы из содержащих не выключенные первым этапом множественные интранидальные аневризмы в силу невозможности радикально одновременно выключить все компартменты АВМ с множественными интранидальными аневризмами. Все эти пациенты имели высокий базовый уровень MMP9, а после операции уровень MMP9 повысился в 2–3 раза (в среднем с $587,17 \pm 57,9$ нг/мл до $1438 \pm 183,5$ нг/мл). Следует отметить, что из 44 больных с базовым повышенным уровнем MMP9 у 39 (88,4 %) пациентов он продолжал нарастать в динамике на фоне многоэтапного эндovasкулярного лечения. Рост этого показателя не всегда был обусловлен послеоперационным кровоизлиянием, и это повышение вероятно обусловлено, в большей степени, гемодинамическими перестройками после частичной эмболизации, создающей условия для инициации дальнейшей прогрессии ангиогенеза в АВМ.

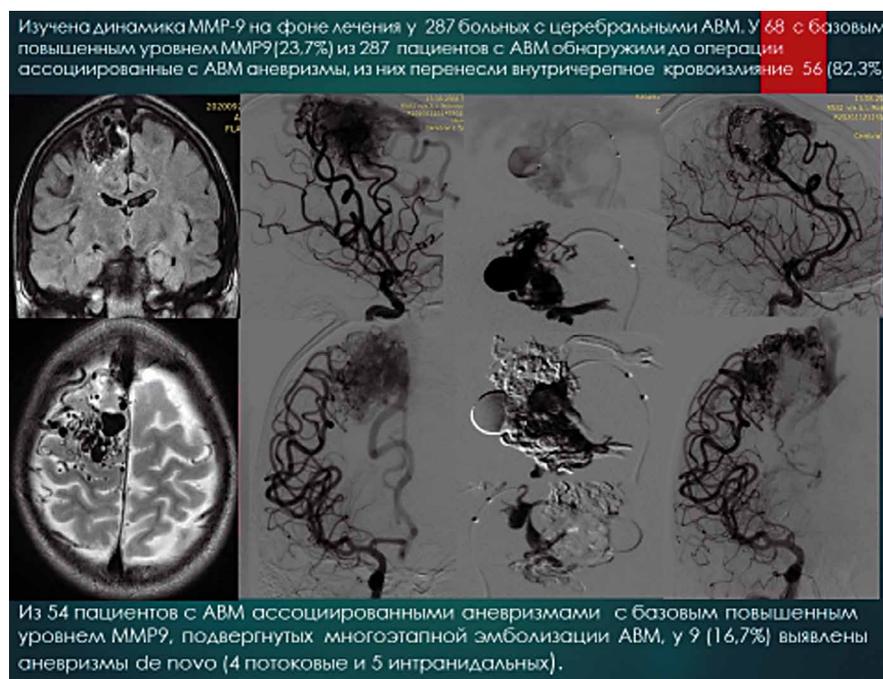


Рис. 1. Эмболизация множественных крупных интранидальных АВМ ассоциированных аневризм неадгезививной композицией. а) АВМ правой лобной доли. Визуализация одной интранидальной АВМ-ассоциированной аневризмы при МР томографии, б) Каротидные ангиограммы справа до операции (детализации аневризм нет), в) интраоперационные суперселективные ангиограммы, визуализирующие 2 крупные интранидальные аневризмы г) Контрольная каротидная ангиография справа — частичная эмболизация АВМ с выключением, компартмента АВМ, содержавшего множественные интранидальные аневризмы

Fig. 1. Embolization of multiple large intranidal AVM-associated aneurysms with a non-adhesive composite. a) Right frontal lobe AVM. Visualization of a single intranidal AVM-associated aneurysm on MR imaging, b) Preoperative right carotid angiograms (no aneurysm detail), c) Intraoperative super-selective angiograms visualizing 2 large intranidal aneurysms d) Control right carotid angiography — partial AVM embolization with shutdown, AVM compartment containing multiple intranidal aneurysms

По нашим данным, в 1 группе (АВМ+АА) из 68 больных на фоне многоэтапного лечения тотальная эмболизация достигнута у 24 пациентов, у 44 пациентов многоэтапное лечение было еще не завершено к моменту начала анализа нашего материала. Проанализировано 33 пациента с базово повышенным уровнем ММР9: у 7 больных с тотально эмболизированными АВМ отмечено возвращение уровня ММР9 к показателям, принятым за нормальные, у 26 больных с нерадикально выключенной АВМ уровень ММР9 продолжал нарастать на фоне многоэтапного эндоваскулярного лечения АВМ (из них 4 пациента перенесли внутримозговое кровоизлияние в послеоперационном периоде). А у 6 (27,3 %) из 22 пациентов в этой когорте были выявлены аневризмы de novo (2 проксимальные потоковые, 1 дистальная потоковая и 3 интранидальные) через 8–21 месяц после первого этапа операции (рис. 2).

Все 6 новообразованных аневризм выявлены у пациентов с большими и гигантскими АВМ: две

АВМ были отнесены к IV градации по классификации Spetzler-Martin и четыре — к V градации. Новообразованные интранидальные аневризмы выявлены в трех наблюдениях у пациентов с АВМ ассоциированными множественными интранидальными и проксимальными потоковыми аневризмами. Одна дистальная потоковая аневризма de novo выявлена у пациентки с проксимальной потоковой аневризмой, выключенной спиралями на первом этапе лечения. Обе проксимальные потоковые аневризмы de novo выявлены у пациентов с АВМ ассоциированными множественными проксимальными и дистальными аневризмами. Таким образом, новообразование интранидальных аневризм обнаружено у всех пациентов с АВМ, в структуре которых изначально имелись интранидальные аневризмы, в то время как проксимальные и дистальные потоковые аневризмы de novo формировались на афферентах АВМ, изначально имевших аневризмы.

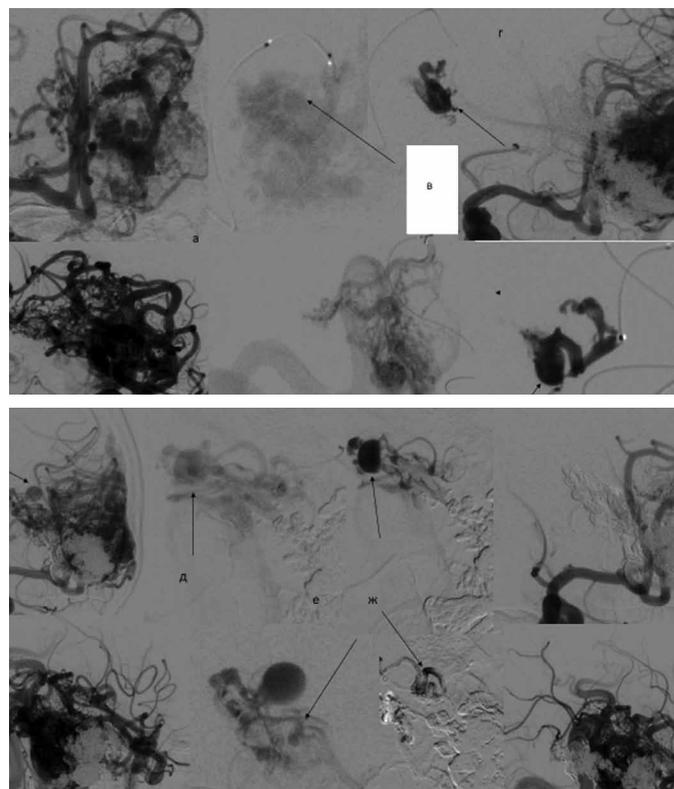


Рис. 2. Каротидная ангиография. АВМ левой височной доли с крупной интранидальной аневризмой. а, б) до операции прямая и боковая проекции (ММР-9–748,6 ng/mL (N 432,5 ± 48,4 ng/mL), в) катетеризация афферента заполняющего часть компартмента АВМ, содержащего интранидальную аневризму и эмболизация его неадгезивной композицией, г) боковая проекция после частичной эмболизации АВМ. Интранидальная аневризма не заполняется, д) через 11 месяцев после первого этапа операции — выявлено появление интранидальной аневризмы de novo операции (ММР-9–926,7 ng/mL (N 432,5 ± 48,4 ng/mL), е) катетеризация афферента заполняющего часть компартмента АВМ, содержащего интранидальную аневризму и ж) эмболизация интранидальной аневризмы неадгезивной композицией, з) боковая проекция после второго этапа частичной эмболизации АВМ, аневризмы не заполняются.

Fig.2. Carotid angiography. Left temporal lobe AVM with large intranidal aneurysm. а, б) preoperative direct and lateral projections (MMP-9–748.6 ng/mL (N 432.5 ± 48.4 ng/mL), с) catheterization of afferent filling part of AVM compartment containing intranidal aneurysm and its embolization with non-adhesive composition, д) lateral projection after partial AVM embolization. Intranidal aneurysm was not filled, е) 11 months after the first stage of the operation — the appearance of intranidal aneurysm de novo operation (MMP-9–926.7 ng/mL (N 432.5 ± 48.4 ng/mL), ф) catheterization of afferent filling part of the AVM compartment, containing intranidal aneurysm and г) embolization of intranidal aneurysm with non-adhesive composition, h) lateral projection after the second stage of partial embolization of AVM, aneurysms are not filled.

Ни у одного пациента с новообразованными аневризмами не было внутрочерепного кровоизлияния между этапами госпитализации. Все выявленные при повторном поступлении АВМ ассоциированные аневризмы de novo были выключены из кровотока по время очередного этапа эмболизацию. Важно отметить, что среди 35 пациентов из 1 группы с АВМ ассоциированными аневризмами и с базовым нормальным уровнем MMP9 не выявлено формирования АВМ-ассоциированным аневризм de novo.

2 группа АВМ без АА. Проанализирована динамика MMP9 на фоне лечения у 219 больных с АВМ без аневризм, у 116 (53 %) больных из 219 был выявлен геморрагический тип течения. У 103 (47 %) пациентов данных за кровоизлияние не было (эпилептический тип течения и случайные находки при обследовании по поводу головной боли). При этом повышенный базовый уровень MMP9 продемонстрировали 96(43,8 %) из 219 пациентов, то есть статистически не значимо ($p>0,7$) отличавшийся от больных 1 группы (48,5 % больных с базовым повышенным уровнем MMP9) (табл. 3).

У 116 больных с геморрагическим типом течения базовый уровень MMP9 был в норме у 51 (44 %) из 116, а повышенный — у 65 (56 %) из 116 больных. Все больные были оперированы, выполнено 432 этапа эндоваскулярных операций. После первого этапа операции в группе пациентов с геморрагическим типом течения нормальный уровень MMP9 сохранялся у 37 из 51 больного, а число пациентов с повышенным уровнем выросло с 65 до 79. В даль-

нейшем, после следующих этапов число пациентов с повышенным уровнем MMP9 достигло 86. Среди 103 пациентов без кровоизлияния нормальный уровень MMP9 был у 72 (69,9 %) больных из 103 пациентов и повышенный — у 31 (30 %) из 103 пациентов. В результате многоэтапного лечения MMP9 оказался повышенным уже у 56 (54 %) и рост также составил 20 %. В результате выполнения этапных эмболизаций АВМ повышенный уровень отмечался уже 144 (65,8 %) пациентов. Нормальный уровень MMP9 сохранился у 75(34,2 %) из 219 больных, из них 63 пациента с тотальным выключением АВМ и 12 пациентов с частичным выключением АВМ. Из 63 тотально выключенных АВМ нормальный базовый уровень MMP9 не повышался на фоне лечения и остался нормальным у 28 больных, у 22 пациентов базово повышенный уровень MMP9 при достижении тотального выключения АВМ нормализовался, и у 13 пациентов нормальный базовый уровень повышался после 1 и 2 этапов операции и только при тотальном выключении полностью нормализовался). То есть, полноценное выключение АВМ сопровождается нормализацией MMP9 также и во 2 группе.

Внутричерепные кровоизлияния, выявленные по данным СКТ головного мозга (субарахноидальные и внутримозговые гематомы) после эмболизации во 2 группе были выявлены у 22 (10 %) больного (базовый уровень MMP9 у 8 больных был нормальный и у 14 — повышенный) и после кровоизлияния резко вырос уровень MMP9 (в среднем с $538\pm 34,1$ нг/мл до $1399\pm 147,2$ нг/мл) (табл. 4).

Таблица 3. Динамика уровня MMP9 у больных с АВМ с разным типом течения

Table 3. Dynamics of MMP9 levels in patients with AVMs with different course types

АВМ n=219	Геморрагический тип течения n=116		Эпилептический тип течения n=103	
	MMP9 Норма	MMP9 Повышенный	MMP9 Норма	MMP9 Повышенный
Базовый уровень	51 437,8±41,7 нг/мл	65 541±48,7 нг/мл	72 429,7±36,5 нг/мл	31 525±47,4 нг/мл
После 1 этапа частичного выключения	35 441,9±32,6 нг/мл	79 586±49,9 нг/мл	50 431,9±38,9 нг/мл	52 529±46,9 нг/мл
После 1 этапа тотального выключения	2 436,3±11,2 нг/мл	0	1 427,9 нг/мл	0
После 2–4 этапа частичного выключения	2 448,4±48,2 нг/мл	86 611±54,5 нг/мл	12 437,6±39,3 нг/мл	56 537±51,2 нг/мл
После 2–4 этапа тотального выключения	26 454,5±42,7 нг/мл	0	34 443,1±39,3 нг/мл	0

Таблица 3. Динамика MMP9 после частичной эмболизации в зависимости от осложнений

Группы больных	АВМ+АА 1 группа n=68		АВМ без АА 2 группа n=219	
	n=44	Уровень MMP9 после операции	n=156	Уровень MMP9 после операции
ВЧК + после частичной эмболизации	5 (7,3 %)	1438±183,5 нг/мл	22 (10 %)	1399±147,2 нг/мл
ВЧК – после частичной эмболизации	39 (57,4 %)	782±72,8 нг/мл	134(61 %)	526±69,1 нг/мл

По нашим данным, во 2 группе АВМ без АА из 219 больных на фоне многоэтапного лечения вылечено 63 пациента (у 22 из них имелся базово повышенный уровень MMP9). Из остальных 156 пациентов с еще не завершенным лечением, у 144 пациентов фиксировался повышенный уровень MMP9, важно отметить, что 76 (52,8 %) из них имели базово повышенный уровень MMP9. Таким образом, во 2 группе только у 22 (15,3 %) из 144 пациентов с базово повышенным после многоэтапной эмболизации уровнем MMP9, резкий рост этого показателя был обусловлен послеоперационным кровоизлиянием, а у остальных 122 (84,7 %) больных это повышение обусловлено, в большей степени, гемодинамическими перестройками после частичной эмболизации (в большинстве описываемых наблюдений частичная эмболизация не была достаточно эффективна, зачастую заключалась в выключении афферента адгезивном эмболизатом и не сопровождалась достаточным объемом выключения АВМ), создающей условия для инициации дальнейшей прогрессии ангиогенеза в АВМ и возможного новообразования аневризм. Однако, во второй группе ни у одного пациента не выявлено новообразования АВМ ассоциированных аневризм.

Таким образом, и в 1 группе (59 % больных с базово повышенным уровнем MMP9 и продолжающим нарастать после многоэтапного лечения) и во 2 группе (56 % больных) продолжающий нарастать после многоэтапного лечения уровень MMP9 на фоне лечения не обусловлен послеоперационным кровоизлиянием, то есть, обе группы должны были бы быть подвержены риску инициации ангиогенеза и образования аневризм *de novo* в одинаковой степени. Тем не менее, во 2 группе из 219 больных АВМ ассоциированные аневризмы *de novo* не выявлены вообще.

Таким образом, риск формирования АВМ — ассоциированных аневризм имеют пациенты 1 группы с базовым повышенным уровнем MMP9, как перенесшие кровоизлияние, так и без него. То есть, почти каждая третья частично эмболизированная АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами, демонстрирующая до начала лечения высокий уровень MMP9 на фоне многоэтапного лечения, включавшем обязательное выключение обнаруженных АВМ-ассоциированных аневризм, имеет аневризмы *de novo*. Из наших данных следует, что выявление базового повышения уровня MMP9 и нарастающего в послеоперационном периоде уровня MMP9 (продолжающегося между этапами лечения) может быть информативным маркером повышающегося риска новообразования АВМ-ассоциированных аневризм, особенно интранидальных, на фоне выраженной гемодинамической постэмболизационной перестройки в тех АВМ, которые изначально были ассоциированы с аневризмами [9,21].

Можно предположить, что несмотря на одинаковую частоту встречаемости дальнейшего роста

уровня MMP9 на фоне многоэтапной эмболизации в 1 и 2 группах, инициирующего неангиогенез в АВМ в совокупности с повышенными факторами роста (WEGF, PDGF, TGF, ANG2), именно группа пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами, имеющая базовый повышенный и продолжающий нарастать от этапа к этапу уровень MMP9, является группой повышенного риска по формированию аневризм *de novo* и такие пациенты должны быть в обязательном порядке подвергнуты тщательному микроангиографическому картированию перед повторными эмболизациями с целью своевременной детекции аневризм.

Обсуждение.

Развитие АВМ-ассоциированных аневризм связано с шунтирующим процессом в мальформации, и чаще встречаются при наличии высокопоточковых фистул, что позволяет предположить, что они являются приобретенными и их формирование является результатом длительной гемодинамической перегрузки кровотоком сосудистой стенки на фоне существующей генетической предрасположенности [7]. Перестройка кровотока после эмболизации АВМ с увеличением размеров высокопоточковых артериальных приводящих сосудов и сдвигом внутрипросветного напряжения потока крови в неэмболизированной порции АВМ, стимулирует экспрессию VEGF, TGF, MMP-9, ENG в клетках эндотелия АВМ [7,8,9]. Важным звеном в передаче сигналов VEGF и ANG-2, инициирующим ангиогенное разрастание и разрыв АВМ, являются матриксные металлопротеиназы (MMP). Это протеолитические ферменты, которые деградируют перичеллюлярные вещества и базальную мембрану, запуская процесс ангиогенеза. Starke et al. [12], обнаружили, что уровни MMP-9 в плазме у больных с рваными АВМ до операции значительно выше по сравнению с АВМ без разрыва, и значительно увеличивались сразу после операции.

Однако, MMP обладают также способностью участвовать в запускающем механизме образования церебральных аневризм. Макрофаги, проникающие в зону образования аневризмы, продуцируют металлопротеиназы, которые разрушают коллагеновый матрикс стенки артерии, запуская образование аневризм *de novo*, а их активность регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназы (TIMP), способными связываться с экстрацеллюлярным матриксом, локально угнетая действие MMP9 [10]. При этом, MMP-9 обнаруживаются в более высоких концентрациях в сыворотке крови пациентов с аневризмами, а экспрессия TIMP снижена [10,11,13], что приводит к увеличению разрушения белков матрикса, в том числе коллагена и эластина, ослаблению стенки сосуда и повышению восприимчивости стенки артерии к гемодинамическому напряжению и, как следствие, к прогрессированию аневризмы и ее возможному разрыву. Это особенно важно учитывать, так как на фоне гемодинамической перестройки после частичной эмболизации АВМ изменяющееся на-

пряжение сдвига потока крови на морфологически измененную и неполноценную к гемодинамическим нагрузкам стенку сосудов мальформации создаются условия для развития АВМ-ассоциированных аневризм [14,15,16,17,18]. И, если верификация при СКТ-АГ до операции образовавшихся потоковых аневризм de novo на афферентах обычно не представляет сложности, то детекция de novo интранидальных аневризм требует сложного полноценного суперселективного микроангиографического картирования всех афферентов АВМ (что особенно сложно при крупных и гигантских АВМ).

Следует отдельно отметить, что при выполнении эндоваскулярного вмешательства в структуре мальформаций выявляются интранидальные аневризмы, о существовании которых до момента операции, было неизвестно (они не были диагностированы на предоперационной ангиографии и МР-ангиографии, и были обнаружены только при интраоперационной суперселективной ангиографии непосредственно перед началом эмболизации). Кроме того, определить точное количество интранидальных аневризм, расположенных в структуре АВМ, зачастую невозможно до селективной катетеризации всех афферентов. Это обусловлено, с одной стороны, трудностями дифференцирования аневризм от патологических изгибов сосудов или варикоза вен до тех пор, пока все имеющиеся афференты отдельно не контрастированы [9]. Патогенез образования АВМ-ассоциированных аневризм при АВМ до конца не ясен и, связан с механизмами генетической и эпигенетической регуляции синтеза и ремонта коллагена в стенке артерии, подвергающейся риску формирования аневризмы, а повышение MMP9 является следствием работы этих сложных регуляторных механизмов. Тем не менее, MMP9 может быть легко определяемым предиктором формирования АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне многоэтапной эмболизации АВМ в группе больных с АВМ, уже имеющими до начала лечения АВМ-ассоциированные аневризмы. По нашим данным, в этой группе пациентов базовый высокий уровень MMP9 и его дальнейшее повышение на фоне лечения является у трети больных фактором риска новообразования АВМ-ассоциированных аневризм [21].

Заключение: Впервые нами был описан феномен появления АВМ ассоциированных аневризм de novo на фоне проведения эндоваскулярного лечения церебральных АВМ. При проведении поиска литературных источников нами обнаружено описание этого феномена только у педиатрических пациентов на фоне проведения радиохирургического лечения [19,20]. MMP9 может быть легко определяемым предиктором формирования АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне многоэтапной эмболизации АВМ в группе больных с АВМ, уже имеющими до начала лечения АВМ-ассоциированные аневризмы. Этот выявленный нами предиктор должен насторожить нейрохирурга и привести к проведению

детального микроангиографического картирования АВМ с целью выявления аневризм de novo. В связи с этим объем эмболизации не следует ограничивать только афферентом АВМ, так как при этом полностью сохраняется тело АВМ и перестройка гемодинамики после выключения одного афферента заключается в перераспределении нагрузки между остающимися сосудами АВМ, восстанавливая объем шунтирующейся крови через мальформацию. Возникающая при этом перегрузка может быть особенно опасна при высоких значениях MMP9, создающих условия для развития аневризм.

Работа выполнена в рамках государственного задания: разработка персонализированного подхода к эндоваскулярному лечению церебральных артериовенозных мальформаций на основе изучения молекулярных механизмов неоангиогенеза (егису 121031100282–3)

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

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

ORCID авторов / ORCID of authors

Рожченко Лариса Витальевна /
Rozhchenko Larisa Vitalyevna
ORCID: 0000-0002-0974-460X

Петров Андрей Евгеньевич /
Petrov Andrey Evgenyevich
ORCID: 0000-0002-3112-6584

Горощенко Сергей Анатольевич /
Goroshchenko Sergey Anatolyevich
ORCID: 0000-0001-7297-3213

Рожченко Надежда Витальевна /
Rozhchenko Nadezhda Vitalyevna
ORCID: 0000-0002-8927-6235

Самочерных Константин Александрович /
Samochnikh Konstantin Aleksandrovich
ORCID: 0000-0003-0350-0249

Дрягина Наталья Владимировна /
Dryagina Natalia Vladimirovna
ORCID: 0000-0001-8595-6666

Список литературы

- Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Oct;15(9):1601–5
- Amin-Hanjani S: ARUBA results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation. *Stroke*. 2014; 45:1539–1540. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002696>
- Gross BA, Frerichs KU, Du R. *J Clin. Sensitivity of CT angiography, T2-weighted MRI, and magnetic resonance angiography in detecting cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms. Neurosci*. 2012 Aug;19(8):1093–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.11>
- Chandran A, Radon M, Biswas S, Das K, Puthuran M, Nahser H.J. Novel use of 4D-CTA in imaging of intranidal aneurysms in an acutely ruptured arteriovenous malformation: is this the way forward? *Neurointerv Surg*. 2016 Sep;8(9): e36 <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011784>
- Fluss R, Rahme R. How reliable is CT angiography in the etiologic workup of intracranial hemorrhage? A single surgeon's experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jan; 188: 105602. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105602>
- Chapot R., Stracke P., Velas A., Nordmeyer H., Heddier M., Stauder M., et al. The pressure cooker technique for the treatment of brain AVMs. The Effect of Flow-Related Aneurysms on Hemorrhagic Risk of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery. J Neuroradiol*. 2014 Mar; 41(1):87–91. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2013.10.001>
- Hung AL, Yang W, Jiang B, Garzon-Muvdi T, Caplan JM, Colby GP, Coon AL, Tamargo RJ, Huang J. The Effect of Flow-Related Aneurysms on Hemorrhagic Risk of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*. 2019 Oct 1;85(4):466–475 <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy360>
- El-Abtah ME, Pettitt JC, Kashkoush A, Achey R, Bain MD, Moore NZ. Endovascular Management of Arteriovenous Malformation-Associated Intracranial Aneurysms: A Systematic Literature Review. *World Neurosurg*. 2022 Aug;164:257–269. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.05>
- Рожченко Л.В., Петров А.Е., Горощенко С.А., Бобинов В.В. Самочерных К.А. Эндоваскулярное лечение аневризм, ассоциированных с церебральными артериовенозными мальформациями. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2022;86(2): 25–35 [Rozhchenko L. V., Petrov A. E., Goroshchenko S. A., Bobinov V. V. Samocherny`x K.A. E`ndovaskulyarnoe lechenie anevrizm, associirovanny`x s cerebral`ny`mi arteriovenozny`mi mal`formაციями. «Voprosy` nejroxirurgii» imeni N.N. Burdenko. 2022;86(2): 25–35]
- Xu M, Xu H, Qin Z, Zhang J, Yang X, Xu F. Increased expression of angiogenic factors in cultured human brain arteriovenous malformation endothelial cells. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(1):443–437 <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9937-0>
- Bicer A, Guclu B, Ozkan A, Kurtkaya O, Koc DY, Necmettin P, Kilic T. Expressions of angiogenesis associated matrix metalloproteinases and extracellular matrix proteins in cerebral vascular malformations. *J Clin Neurosci*. 2010;17:232–236. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.06.008>
- Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Hahn DK, Otten ML, Hickman ZL. Systemic expression of matrix metalloproteinase-9 in patients with cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2010;66:343–348.
- Рожченко Л.В., Дрягина Н.В., Панунцев В.С., Кондратьев А.Н., Размологова О.Ю. Исследование факторов ангиогенеза при церебральных артериовенозных мальформациях с различным клиническим течением. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2014;4(1):35–41. [Rozhchenko LV, Dryagina NV, Panuntsev VS, Kondratyev AN, Razmologova OYu. Investigation of angiogenesis factors in cerebral arteriovenous malformations with different clinical pattern. Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. prof. A.L. Polenova. 2014;4(1):35–41. (In Russ.)].
- Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tada Y, Tsou TL, van Rooijen N, Lawton MT, Young WL, Liang EI, Nuki Y, Hashimoto T. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. *Stroke*. 2011. Vol.42. P. 173–178. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.590976>
- Sun B, Qiu H, Zhao F, Qiao N, Fan W, Lu D. The rs9509 polymorphism of MMP-9 is associated with risk of hemorrhage in brain arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2012;19:1287–1290. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.09.036>
- Gao Y., Zhao Ch, Wang J., Li H, Bo Yang B. The potential biomarkers for the formation and development of intracranial aneurysm. *J Clin Neurosci*. 2020 vol.81 (11).P.270–278. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.09.072>
- Morgan MK, Alsahli K, Wiedmann M, et al. Factors associated with proximal intracranial aneurysms to brain arteriovenous malformations: a prospective cohort study. *Neurosurgery* 2016 Jun;78(6):787–92. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001114>
- Flores B.C., Klinger D.R, Rickert K.L, Barnett S.L, Welch, Jonathan A White B.G., Batjer H.H., Samson D.S. Management of intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations *Neurosurg Focus*. 2014 Sep;37(3): E11. <https://doi.org/10.3171/2014.6.FOCUS.14165>
- Koch MJ, Mahal BAV, Hadzipasic M, Fehnel KP, Chapman PH, Loeffler JS, Orbach DB, Smith ER. Dynamic Changes in Arteriovenous Malformations (AVMs): Spontaneous Growth and Resolution of AVM-Associated Aneurysms in Two Pediatric Patients. *Pediatr Neurosurg*. 2019;54(6):394–398. <https://doi.org/10.1159/000501041>
- Akai T, Torigoe K, Fukushima M, Iizuka H, Hayashi Y. De Novo Aneurysm Formation Following Gamma Knife Surgery for Arteriovenous Malformation: A Case Report. *J Neurol Surg Rep*. 2015 Jul;76(1): e105–8. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549223>
- Способ прогнозирования формирования аневризм de novo в церебральных артериовенозных мальформациях у больных с аневризмами, сочетающимися с артериовенозными мальформациями, при многоэтапной эндоваскулярной эмболизации Рожченко Л.В. Дрягина Н.В. Патент № 2783901 от 21.11.2022 [Sposob prognozirovaniya formirovaniya anevrizm de novo v cerebral`ny`x arteriovenozny`x mal`formაციях u bol`ny`x s anevrizmami, sochetayushhimisya s arteriovenozny`mi mal`formაციями, pri mnogoe`tapnoj e`ndovaskulyarnoj e`mbolizacii Rozhchenko L.V. Dryagina N.V. Patent № 2783901 ot 21.11.2022]

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_98
УДК 577.25



МЕМБРАННО-СВЯЗАННЫЙ БЕЛОК ТЕПЛОВОГО ШОКА mHSP70 КАК МАРКЕР ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Р. Б. Тагаева^{1,2}, Д. Е. Бобков^{1,2}, А. С. Нечаева², Е. В. Федоров², М. В. Диконенко²,
Н. М. Юдинцева^{1,2}, К. А. Самочерных², А. В. Ким², М. А. Шевцов^{1,2}

¹ФГБУН Институт цитологии РАН Министерства науки и высшего образования России,
Тихорецкий пр., д. 4, Санкт-Петербург, 194064

²НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341

РЕЗЮМЕ. Мембранно-связанный белок теплового шока mHsp70 избирательно экспрессируется на поверхности опухолевых клеток, но не на соответствующих нормальных клетках; это делает его перспективной мишенью для терапии злокачественных новообразований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: прижизненно визуализировать mHsp70-положительные клетки в злокачественных новообразованиях головного мозга человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проводился интраоперационный забор образцов гистологического материала от 7 пациентов со злокачественными опухолями и от 3 пациентов с очагами эпилептической активности. С помощью прижизненной конфокальной микроскопии определяли локализацию Hsp70. Для выявления межгрупповых различий в интенсивности зеленых пикселей (Hsp70) применяли критерий Краскела–Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработана методика прижизненной окраски образцов опухолей и регистрации изображений с помощью метода лазерной сканирующей конфокальной микроскопии. Была выявлена повышенная экспрессия Hsp70 в опухолевых клетках по сравнению с контрольными клетками ткани мозга пациентов с эпилепсией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Впервые была проведена прижизненная визуализация mHsp70-положительных клеток в злокачественных опухолях головного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о возможном использовании Hsp70 в качестве маркера опухолевых клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мембранно-связанный белок теплового шока mHsp70, опухоль головного мозга, прижизненная конфокальная микроскопия.

Для цитирования: Тагаева Р. Б., Бобков Д. Е., Нечаева А. С., Федоров Е. В., Диконенко М. В., Юдинцева Н. М., Самочерных К. А., Ким А. В., Шевцов М. А. Мембранно-связанный белок теплового шока mHsp70 как маркер злокачественных опухолей головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):98–101. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_98.

MEMBRANE-BOUND HEAT SHOCK PROTEIN mHSP70 AS A MARKER FOR MALIGNANT BRAIN TUMORS

R. B. Tagaeva^{1,2}, D. E. Bobkov^{1,2}, A. S. Nechaeva², E. V. Federov², M. V. Dikonenko², N. M. Yudincheva^{1,2},
K. A. Samochernykh², A. V. Kim², M. A. Shevtsov^{1,2}

¹Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences (RAS), Ministry of Science and Higher Education of Russia,
4, Tikhoretskiy av., Saint Petersburg, 194064, Russia

²Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia,
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia

SUMMARY. The membrane-bound heat shock protein mHsp70 is selectively expressed on the surface of tumor cells, but not on normal cells; it makes mHsp70 a promising target for theranostics of malignant tumors.

OBJECTIVE: *in vivo* visualization of mHsp70-positive cells in malignant human brain tumors.

MATERIALS AND METHODS: intraoperative sampling of histological material was carried out from 7 patients with malignant tumors and from 3 patients with epilepsy. Localization of Hsp70 was determined using live confocal microscopy. To identify intergroup differences in the intensity of green pixels (Hsp70), the Kruskal-Wallis test was applied.

RESULTS. A method for intravital staining of tumor samples and image registration by the laser scanning confocal microscopy was developed. High expression of mHsp70 was found in tumor cells compared to control cells in the brain tissue of patients with epilepsy.

CONCLUSION. For the first time, *in vivo* visualization of mHsp70-positive cells in malignant brain tumors was performed. The results indicate the possibility of using mHsp70 as a marker of tumor cells.

KEY WORDS: membrane-bound heat shock protein mHsp70, brain tumor, live confocal microscopy.

For citation: Tagaeva R. B., Bobkov D. E., Nechaeva A. S., Federov E. V., Dikonenko M. V., Yudincheva N. M., Samochernykh K. A., Kim A. V., Shevtsov M. A. Membrane-bound heat shock protein mHsp70 as a marker for malignant brain tumors. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(2):98–101. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_98.

Введение.

Белки теплового шока Hsp70 представляют собой семейство высоко консервативных белков с молекулярной массой около 70 кДа. Индуцибельная форма белка Hsp70 (HSPA1A) сверхэкспрессируется в опухолевых клетках различного происхождения [1]. Она защищает их от апоптоза, способствует пролиферации и миграции, опосредует устойчивость к терапии [2]. Помимо внутриклеточной локализации индуцибельная форма Hsp70 была обнаружена в плазматической мембране различных опухолевых клеток, но не на соответствующих нормальных клетках [3]. Такая мембранно-связанная форма Hsp70 (mHsp70) может служить перспективной опухоль-ассоциированной мишенью для тераностики злокачественных новообразований.

Специфические агенты, нацеленные на mHsp70 (моноклональные антитела, Fab-фрагменты, пептиды), успешно применяются для визуализации и терапии опухолей в доклинических исследованиях [4,5]. Однако большая часть исследований проводится на моделях опухолей, образованных из клеточных линий, которые, как известно, отличаются по своему генотипу и фенотипу от клеток опухоли *in vivo*. Поэтому для дальнейшего использования mHsp70 в качестве мишени и проведения возможных клинических исследований необходимо показать его специфическую локализацию в злокачественных опухолях человека.

Цель исследования: прижизненно визуализировать mHsp70-положительные клетки в злокачественных новообразованиях головного мозга человека.

Материалы и методы: для детектирования mHsp70-положительных опухолевых клеток в злокачественных новообразованиях головного мозга проводили интраоперационный забор образцов гистологического материала из трех зон опухоли — контраст-накапливающей, перифокальной и некротической (по данным МРТ головного мозга) (Рисунок 1).

Критерии выбора гистологического материала для последующего исследования включали:

- 1) глиальные опухоли головного мозга III и IV степени злокачественности;
- 2) злокачественные эмбриональные опухоли головного мозга;
- 3) отсутствие лучевого и химиотерапевтического воздействия на опухоль до проведения операции.

В контрольную группу вошли пациенты с фармакорезистентной эпилепсией, которым было выполнено хирургическое удаление очагов эпилептической активности.

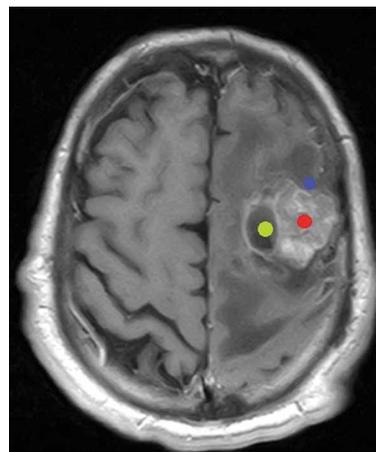


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента с опухолью головного мозга (T1-взвешенные изображения после введения контрастного вещества). Зоны образцов опухоли: красная зона — контраст-накапливающая, синяя — перифокальная, зеленая — зона некроза.

Figure 1. MRI of the brain tumor patient (T1-weighted images following the injection of contrast agent). Zones of tumor specimens: red zone — contrast-accumulating, blue — perifocal, green — necrosis.

Клинический диагноз подтверждался выполнением МРТ головного мозга с контрастным усилением и без него в режимах T1, T2, FLAIR. Всего был исследован материал от 11 пациентов (таблица 1).

Таблица 1. Гистологический материал от пациентов.
Table 1. Histological material from patients.

№ пациента	Клинический диагноз
1	Мультиформная глиобластома NOS (Grade IV)
2	Эпендимомы (Grade II)
3	Мультиформная глиобластома с мелкоклеточным компонентом без мутации в гене IDH1 (Grade IV)
4	Классическая медуллобластома WNT/nonShh — подгруппа без экспрессии p53 (Grade IV)
5	Мультиформная глиобластома (Grade IV)
6	Анапластическая эпендимомы (Grade III)
7	Анапластическая медуллобластома (Grade IV)
8	Фокальная кортикальная дисплазия
9	Фокальная кортикальная дисплазия
10	Фокальная кортикальная дисплазия

После забора материал доставлялся в лабораторию для проведения микроскопии. Материал прижизненно (без предварительной фиксации и пермеабиллизации) окрашивали флуоресцентно меченными Alexa Fluor 488 антителами к Hsp70 (Thermo Fisher, США) и красителем Hoechst33342 (Thermo Fisher, США) для выявления ДНК клеточных ядер. Для подтверждения жизнеспособности часть материала окрашивали метиловым эфиром тетраметилродамина (TMRM) (Thermo Fisher, США), выявляющим мембранный потенциал активных митохондрий. После окраски материал исследовали методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии с помощью микроскопа Leica TCS SP8 (Германия).

На полученных прижизненных конфокальных изображениях тканей (N = 297) анализировали средние значения интенсивностей зелёных пикселей, характеризующих окраску антителами к Hsp70. В исследуемую группу вошел материал опухолей от 6 пациентов. За норму принимали усреднённый сигнал от 3 образцов ткани, полученных в ходе хирургиче-

ских операций по удалению очагов эпилепсии (пациенты 8, 9, 10). В качестве отрицательного контроля использовали ткань опухоли (пациент 5), окрашенную флуоресцентно меченными вторичными антителами Alexa Fluor 488 (Thermo Fisher, США) без применения каких-либо специфических первичных антител. Для выявления межгрупповых различий был применен критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты. Для оценки уровня экспрессии Hsp70 была разработана методика прижизненной окраски образцов опухолей и регистрации изображений с помощью метода лазерной сканирующей конфокальной микроскопии. Методика позволяет изучать особенности организации опухоли на клеточном и субклеточном уровнях, анализировать подвижность клеток без предварительной ферментативной диссоциации, фиксации и пермеабиллизации материала.

С помощью разработанного метода был исследован материал от 7 пациентов с злокачественными опухолями и 3 пациентов с эпилепсией. Пример полученных изображений показан на рисунках 2 и 3.

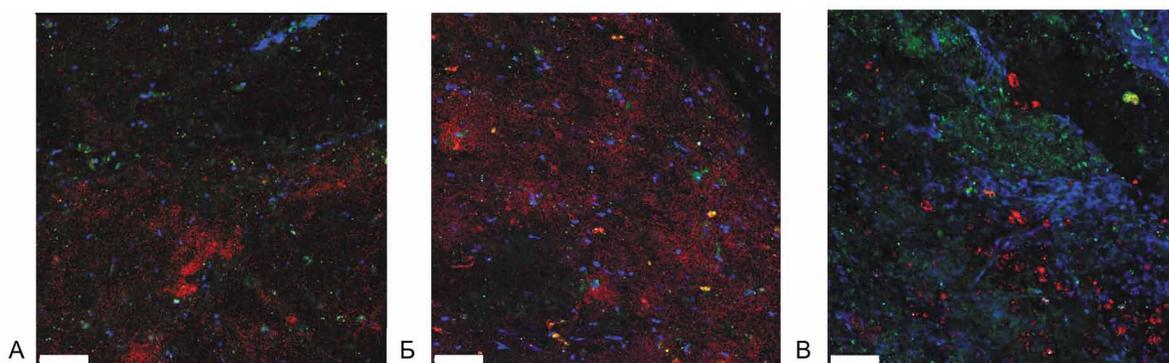


Рисунок 2. Прижизненные конфокальные изображения мультиформной глиобластомы (Grade IV).

Hsp70 — зелёный, TMRM — красный, ДНК — синий. А: контраст накапливающая зона, Б: перифокальная зона; В: некротическая зона; шкала 75 мкм.

Figure 2. Intravital confocal images of the multiforme glioblastoma (Grade IV) 1. Hsp70 — green, TMRM — red, DNA — blue. A: contrast accumulating zone, B: perifocal zone, B: necrotic zone; scale bar 75 μ m.

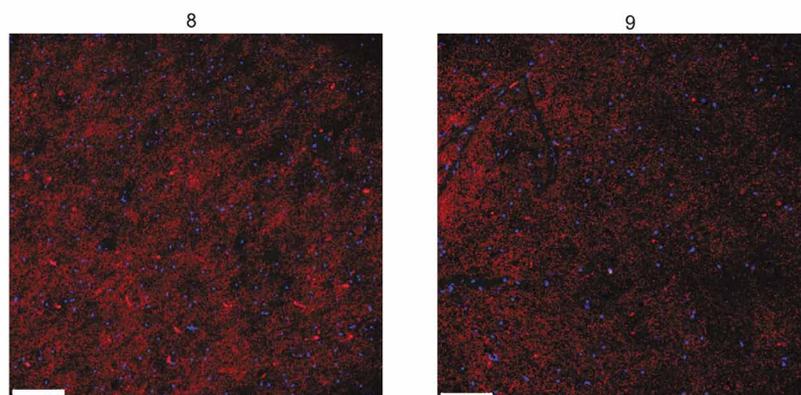


Рисунок 3. Прижизненные конфокальные изображения ткани головного мозга пациентов 8 и 9 с фокальной кортикальной дисплазией. Hsp70 — зелёный, TMRM — красный, ДНК — синий; шкала 100 мкм.

Figure 3. Live confocal microscopy images of the brain tissue of patients 8 and 9 with focal cortical dysplasia.

Hsp70 — green, TMRM — red, DNA — blue; scale bar 100 μ m.

Для сравнения уровня экспрессии Hsp70 в образцах опухолевого материала провели анализ изображений по интенсивности зеленых пикселей (Hsp70). Результаты теста Краскела–Уоллиса для значений интенсивностей показали, что между исследуемой и контрольной группами имеются существенные отличия (Рисунок 4). Данные результаты свидетельствуют о высоком уровне экспрессии Hsp70 в опухолевых клетках по сравнению с контролем.

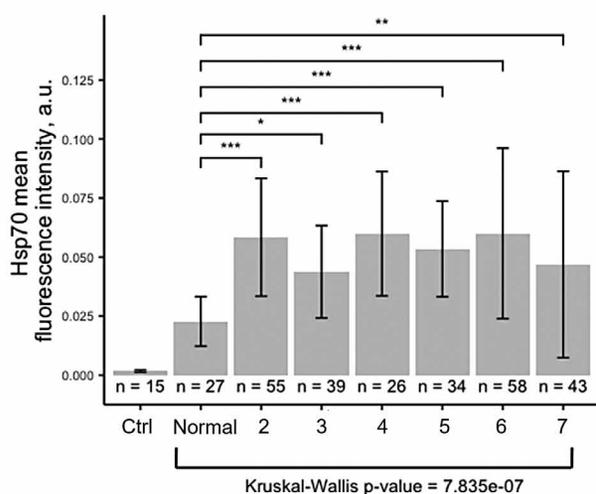


Рисунок 4. Значения интенсивностей зелёных пикселей (Hsp70) на прижизненных конфокальных изображениях опухоли. Значения столбцов представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Статистическая значимость представлена как ns – $p \geq 0.05$, * – $p \leq 0.05$, ** – $p \leq 0.01$, *** – $p \leq 0.001$.

Figure 4. Green pixel intensities (Hsp70) on live confocal microscopy images of brain tumors. Column values are presented as mean \pm standard deviation. Statistical significance is presented as ns – $p \geq 0.05$, * – $p \leq 0.05$, ** – $p \leq 0.01$, *** – $p \leq 0.001$.

Заключение. Впервые была проведена прижизненная визуализация mHsp70-положительных клеток в злокачественных опухолях головного мозга. Была выявлена внутриядерная, цитоплазматическая и поверхностная окраска на Hsp70. Интенсивное окрашивание клеток TMRM свидетельствует об их жизнеспособности.

на материале от 6 пациентов была выявлена повышенная экспрессия Hsp70 в опухолевых клетках по сравнению с контрольными клетками ткани мозга пациентов с эпилепсией. Полученные результаты свидетельствуют о возможном использовании Hsp70 в качестве маркера опухолевых клеток.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075–15–2022–301).

Financing. This research was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075–15–2022–301).

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

Тагаева Руслана Батыровна/Tagaeva Ruslana Batoryovna
<https://orcid.org/0000-0001-8347-7274>

Бобков Данила Евгеньевич/Bobkov Danila Evhenjevich
<https://orcid.org/0000-0002-0358-9266>

Нечаева Анастасия Сергеевна/
Nechaeva Anastasiia Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0001-9898-5925>

Федоров Евгений Вадимович/Fedorov Evgeny Vadimovich
<https://orcid.org/0000-0001-7862-9341>

Диконенко Михаил Викторович/
Dikonenko Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-8701-1292>

Юдинцева Наталья Михайловна/
Yudinzeva Natalia Mikhailovna
<https://orcid.org/0000-0002-7357-1571>

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

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

Шевцов Максим Алексеевич/Shevtsov Maxim Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0002-8539-2239>

Литература/References

- Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, Ciocca DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem. Sci.* 2006; 31:164–172. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.01.006>
- Shevtsov M, Huile G, Multhoff G. Membrane heat shock protein 70: a theranostic target for cancer therapy. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2017;373:20160526. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0526>
- Thorsteinsdottir J, Stangl S, Fu P, Guo K, Albrecht V, Eigenbrod S, Erl J, Gehrmann M, Tonn JC, Multhoff G, Schichor C. Overexpression of cytosolic, plasma membrane bound and extracellular heat shock protein 70 (Hsp70) in primary glioblastomas. *J. Neurooncol.* 2017;135:443–452. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2600-z>
- Stangl S, Gehrmann M, Dressel R, Alves F, Dullin C, Themelis G, Ntziachristos V, Staebelin E, Walch A, Winkelmann I. In vivo imaging of CT26 mouse tumours by using cmHsp70.1 monoclonal antibody. *J. Cell Mol. Med.* 2011;15:874–887. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01067.x>
- Shevtsov M, Stangl S, Nikolaev B, Yakovleva L, Marchenko Y, Tagaeva R, Sievert W, Pitkin E, Mazur A, Tolstoy P, Galibin O, Ryzhov V, Steiger K, Smirnov O, Khachatryan W, Chester K, Multhoff G. Granzyme B Functionalized Nanoparticles Targeting Membrane Hsp70-Positive Tumors for Multimodal Cancer Theranostics. *Small.* 2019;15: e1900205. <https://doi.org/10.1002/sml.201900205> (EDN: BZAHNZ)

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_102
УДК 616.831-006-053-089.874



РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ В СОЗНАНИИ ПРИ УДАЛЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

М. В. Талабаев, А. Ю. Соловьева, Г. В. Забродец, Н. В. Чурило, К. Ф. Венегас

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

РЕЗЮМЕ. В данной статье описан персональный опыт применения и проведения операций в сознании у детей при удалении новообразований, расположенных в функционально значимых отделах коры головного мозга.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: внедрить методику проведения нейрохирургических операций в сознании («awake surgery») у пациентов детского возраста и оценить ее эффективность и безопасность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: в статье приведен анализ опыта проведения операций в сознании у детей в период с 2016 по 2022, проведенных в РНЦ неврологии и нейрохирургии. Всего 17 пациентам выполнено 20 операций в сознании по методике сон-пробуждение-сон. Из них было 8 мальчиков и 9 девочек. Возраст пациентов составил от 8,2 до 17,6 лет, медиана возраста 14,5 лет. Минимальный возраст мальчика — 8,2 года, девочки — 9 лет. Трое пациентов оперировано дважды. Срок наблюдения с момента хирургического лечения составил 2,93 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты исследования показали высокие показатели сохранения качества жизни, только у 4 (23,5 %) в раннем послеоперационном периоде развился новый неврологический дефицит, который в большинстве случаев полностью регрессировал. Достичь радикальности удаления новообразования удалось у 76,5 % пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наш опыт проведения операций в сознании, пациентам детского возраста, показал, что при тщательной предварительной подготовке и планировании каждого этапа операции, хирургия в сознании достаточно безопасна, позволяет сохранить качество жизни пациента, значительно снизить число пациентов, страдающих эпилепсией, связанной с новообразованием, при этом не снижая показателей радикальности удаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функционально значимые отделы головного мозга, осложнения, новообразования, операции в сознании, афазия.

Для цитирования: Талабаев М. В., Соловьева А. Ю., Забродец Г. В., Чурило Н. В., Венегас К. Ф. Результаты операции в сознании при удалении новообразований головного мозга у детей. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):102–108. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_102.

RESULTS OF AWAKE SURGERY FOR ELOQUENT BRAIN TUMORS RESECTION IN CHILDREN

M. V. Talabaev, H. Y. Salauyeva, G. V. Zabrodzets, N. V. Churila, K. F. Venegas

Republican Research and Clinical Center for Neurology and Neurosurgery
24 F. Skoriny, Minsk, Republic of Belarus, 220114

SUMMARY. This article demonstrates the personal experience of using and performing awake surgery with eloquent brain area tumors in children.

PURPOSE OF THE STUDY: to introduce the technique of performing neurosurgical operations in consciousness («awake surgery») in children's patients and evaluate its effectiveness and safety.

MATERIALS AND METHODS: the article presents an analysis of the experience of performing neurosurgical operations in children in the period from 2016 to 2022, carried out in the RRCS of Neurology and Neurosurgery. 17 patients underwent 20 operations in consciousness using the sleep-wake-sleep technique. There were 8 boys and 9 girls. The age of the patients ranged from 8.2 to 17.6 years, the median age was 14.5 years. The minimum age of a boy is 8.2 years old, a girl is 9 years old. Three patients were operated twice. The follow-up period was 2.93 years.

RESULTS. The results of the study demonstrated high indicators of the quality of life, only 4 (23.5 %) developed a temporary neurological deficit in the early postoperative period, which in most cases completely regressed. It was possible to achieve gross total resection of the tumor in 76.5 % cases.

CONCLUSION. Our experience of performing awake operations in children's patients has shown that with careful preliminary preparation and planning of each stage of the operation. Operation in consciousness is safe enough, allows preserving the quality of life of the patient, significantly reducing the number of patients suffering from epilepsy associated with tumor, while not reducing number of patients with the gross total resection.

KEYWORDS: eloquent brain area, complications, tumors, awake surgery, aphasia.

For citation: Talabaev M. V., Salauyeva H. Y., Zabrodzets G. V., Venegas K. F. Results of awake surgery for eloquent brain tumors resection in children. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):102–108. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_102.

Введение.

Проведение операций в сознании с использованием непосредственной электрической стимуляции головного мозга, с целью снижения риска развития стойкого неврологического дефицита, набирает все большую популярность в нейрохирургии у взрослых пациентов [1, 3, 6, 9, 15, 16, 17]. Технология применяется при удалении низкозлокачественных опухолей (НЗО), глиом высокой степени злокачественности (ВЗО), кавернозных ангиом (КМ), а также в хирургии эпилепсии [16, 17, 18]. Работ, посвященных результатам у пациентов детского возраста сегодня немного и обобщают они единичные случаи и небольшие серии [16, 17, 18, 19]. Минимальный возраст пациента детского возраста, опубликованный в литературе, составил восемь лет [19]. Функциональные результаты, полученные в исследованиях на взрослых пациентах достаточно оптимистичны, не получено увеличения числа хирургических осложнений [3, 4, 10, 12]. Вопросы безопасности и эффективности хирургии в сознании у детей, функциональные исходы, влияние на радикальность удаления и другие параметры в настоящее время изучаются.

Цель исследования. Внедрить методику проведения нейрохирургических операций в сознании («awake surgery») у пациентов детского возраста и оценить ее эффективность и безопасность.

Материалы и методы.

В статье приведен анализ опыта проведения операций в сознании у детей в период с 2016 по 2022, проведенных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Всего 17 пациентам выполнено 20 операций в сознании по методике сон-пробуждение-сон. Из них было 8 мальчиков и 9 девочек. Возраст пациентов составил от 8,2 до 17,6 лет, медиана возраста 14,5 лет. Минимальный возраст мальчика — 8,2 года, девочки — 9 лет. Трое пациентов оперировано дважды. Срок наблюдения с момента хирургического лечения составил 2,93 (1,88–5) года. Показаниями к хирургии в сознании были новообразования, расположенные в проекции первичных и дополнительных двигательных центров, речевых и зрительных отделах коры головного мозга (ГМ).

Гистологически новообразования были представлены низко-злокачественными глиальными и смешанными нейронально-глиальными новообразованиями у 15 (88,2 %), у одного (5,9 %) пациента высокозлокачественной опухолью — глиобластомой и у одного (5,9 %) кавернозной мальформацией. НЗО были представлены: в 8 (53,3 %) случаях дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухолью (ДНЭО); в четырех (26,7 %) ганглиоглиомой (ГГ); в трех (20 %) пилоцитарной астроцитомой (ПА).

Для оценки выраженности гемипареза, использовалась стандартная оценка мышечной силы, в которой нормальной силе и полному объему движений соответствует 5 баллов, а отсутствию произвольных движений, параличу — соответствует ноль баллов. Динамика течения эпилепсии, связанной с новообра-

зованием, оценивалась по шкале исходов хирургического лечения эпилепсии Engel. Отсутствием судорог считался исход по Engel I класса, т. е. отсутствие приступов, отрицательно влияющих на качество жизни.

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОНМ) выполнялся на аппарате ISIS IOM system (Inomed Medizintechnik GmbH). Нейрофизиологический контроль речевой функции осуществлялся 10 пациентам, движения — 8, зрения — одному.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась на томографе GE Discovery 750W 3T. 176 структурных T1-изображений мозга были получены с помощью последовательности BRAVO (TR/TE/FA — 1800 мс / 2,3 мс / 9°), функциональные T2-изображения были получены с помощью последовательности EPI (TR/TE/FA — 3000 мс / 30 мс / 90°, размер матрицы 64×64, воксел 3×3×3 мм, 30 аксиальных срезов; всего 248 функциональных объемов. Оценка радикальности удаления проводилась на основании результатов МРТ исследования до и после контрастирования выполненной в течение первых 24–48 часов после операции. Под тотальным удалением понималось — отсутствие остаточной опухоли по данным МРТ. Кроме того, с целью «поиска» новообразования и интраоперационной оценки радикальности удаления применялось ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате «ARIETTA V70», с использованием линейного датчика для интраоперационного контроля модели L53K, частотой от 15 до 3 МГц и областью сканирования 20 мм.

Подготовка пациента к операции в сознании.

После установления показаний к проведению хирургии в сознании с каждым пациентом проводилось нейропсихологическое тестирование на стрессоустойчивость, общую и ситуативную тревожность, субклиническую депрессию, а также работа с родителями пациента по подготовке к операции в сознании. Обязательным этапом подготовки была тренировка («проигрывание») пациента детского возраста выполнения всего комплекса заданий, которые ему придется выполнять во время операции в сознании в палате, у части пациентов, в том числе, в условиях операционной.

Нейровизуализация. Стандартом предоперационной визуализации во всех случаях была структурная МРТ до и после контрастирования, а также МРТ диффузно-тензорные изображения (МРТ ДТИ), с помощью которых проводилось построение диффузно-тензорных трактограмм (МРТ ДДТ). В 12 (70,6 %) случаях выполнена функциональная МРТ (фМРТ). Все пациенты готовились к фМРТ согласно специально разработанного алгоритма, а пациенты, целью исследования которых было выявление речевых отделов коры, готовились с использованием оригинальных русскоязычных парадигм. С помощью T1 изотропных изображений с контрастом проводилось построение 3D модели коры ГМ с сосудами, расположение которых учитывалось при планировании хирургического доступа.

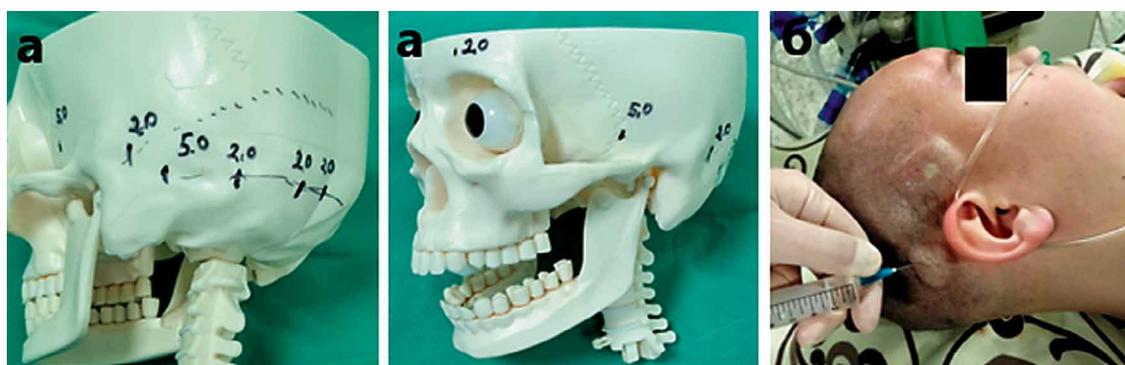


Рисунок 1. Особенности анестезии: а — муляж головы с обозначение точек введения и дозы анестетика; б — пациент во время анестезии скальпа. Figure 1. Features of anesthesia: a — the headform with markers of the injection points and the dose of the anesthetic; b — the patient during the anesthesia of the scalp.

Особенности анестезии. Перед подачей в операционную всем пациентам вводился диазепам в возрастной дозировке. До начала фиксации головы в скобе Мейфилда пациенту вводился пропофол с фentanолом в соответствующих возрастных дозировках, и он спал. После этого проводилась тотальная анестезия мягких тканей головы из 12 «стандартных» точек, дополнительно вводился анестетик в точки фиксации скобы Мейфилда и в область предполагаемого разреза мягких тканей (Рисунок 1). В качестве местного анестетика применялся бупивакаин. Кроме того, анестетик вводился в основание лоскута твердой мозговой оболочки (ТМО) непосредственно перед её вскрытием. Местная анестезия проводилась на фоне внутривенного введения фentanола и пропофола. Во всех случаях, перед началом операции, голову пациента фиксировали в скобе Мейфилда и выполняли регистрацию пациента в навигационной станции. Перед вскрытием ТМО пациент пробуждался и когда он мог хорошо общаться с нейрофизиологом и нейропсихологом, вскрывалась ТМО. Длительность фазы бодрствования составила от 30 до 110 минут, в среднем 61,2 минуты. После окончания основного этапа удаления новообразования, пациенту дополнительно внутривенно вводился пропофол и он спал.

Интраоперационная нейронавигация. Разметка кожного разреза и места трепанации во всех случаях осуществлялась с использованием оптической нейронавигации. При планировании нейрохирургического доступа учитывалось: расположение новооб-

разования и функционально значимых отделов (ФЗО) коры ГМ, установленных с помощью структурной МРТ, МРТ ДТТ и фМРТ; расположение крупных сосудов, в первую очередь венозных. Учитывалось, также и то, что вскрытие ТМО не должно проходить в проекции крупных корковых вен (в первую очередь верхней и нижней анастоматических вен) и желательнее вне проекции ФЗО коры.

Особенности хирургической техники. Стандартно, всем пациентам проводилась предоперационная антибиотикопрофилактика. Во всех случаях размер трепанации был достаточный для полного удаления патологического процесса, как правило, край «окна» в ТМО не далее 1,0 см. от предполагаемой границы новообразования, т.е. избегали большой краниотомии. Мы руководствовались тем, что действительно важно определить расположение ФЗО коры мозга непосредственно в области предполагаемой кортикотомии. Расположение корковых функций за пределами этого поля не имеет значения.

После вскрытия ТМО дополнительно выполнялась ультразвуковая навигация и границы новообразования выделялись цветной нитью (Рисунок 2). После этого проводилось функциональное картирование коры мозга в области предполагаемой энцефалотомии. Удаление новообразования проводили методом субпиальной/эндопиальной резекции в пределах функциональных границ. Удаление новообразования проводили от менее функционально значимых отделов к более значимым.

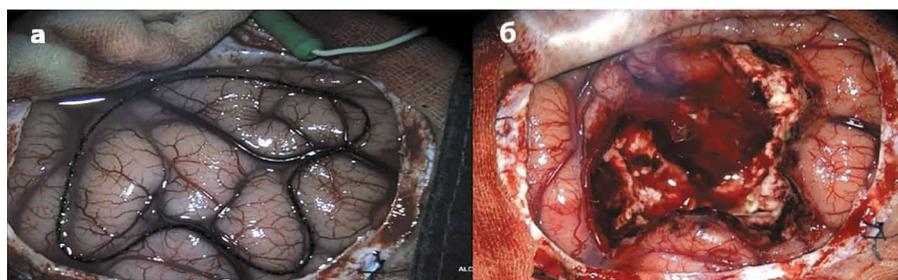


Рисунок 2. Процесс удаления: а — границы опухоли определены с помощью УЗИ и обозначены нитью; б — состояние после субпиального удаления.

Figure 2. Removal process: a — tumor limits determined by ultrasound and marked by thread; b — view after sub-pial resection.

Интраоперационный нейромониторинг. Непосредственное выполнение интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) и интерпретация данных осуществлялись врачами неврологами центра, прошедшими специальное обучение и подготовку по данному профилю. Функциональное картирование речевых отделов коры головного мозга в процессе «awake surgery». Ассистент (психолог или невролог) выполняет с пациентом тесты на артикуляционный, фонологический и семантический аспекты речи. При удовлетворительном уровне сознания выполняется последовательное стимуляционное картирование по Пенфилду (Penfield) биполярным зондом по типу «вилка» с межэлектродным расстоянием 5 мм с силой тока от 2 до 15 мА, частота 50 Гц, длительность стимула 300–500 мкс. При отсутствии ответной реакции сила тока увеличивается пошагово на 1–2 мА, а при необходимости длительность стимула может достигать максимума в 1000 мкс. Длительность воздействия на одну «точку» 2 секунды для артикуляционной и фонологической составляющей речи (счет от 1 до 20 и более) и 3–4 секунды для семантической (своевременная демонстрация образов предметов и действий). Обязательным является одновременное с тестированием выполнение пациентом движений в кисти (сжатие-разжатие кулака), а также запись электрокортикографии (четырёх канальным электродом-полоской) по краю картируемой зоны для выявления паттернов эпилептических разрядов и исключения ложно положительного ответа при тестировании.

В процессе удаления новообразования выполнялась попеременная стимуляция биполярным электродом (bipolar probe) и монополярным электродом (зонд-аспиратор). Кроме того, в процессе удаления, проводилась стимуляция белого вещества в плоскости резекции с целью идентификации функционально значимых проводящих путей, отвечающих за функцию речи и движения. Также на этапе субкортикальной стимуляции в процессе удаления опухоли в зонах близких к пирамидным трактам в случаях, когда наличие пациента в сознании не требовалось, применялась и short-train technique (Taniguchi): серии (train) 5–7 импульсов длительностью 300–500 мкс с межстимульным интервалом 4–5 мкс и частотой 1 Гц.

Картирование (стимуляция) зрительной коры, проводилась биполярным зондом по типу «вилка» с межэлектродным расстоянием 5 мм с силой тока 2–10 мА, пачками из 4–5 стимулов (длительность каждого стимула 500 мкс, межстимульный интервал 4 мс) с частотой 1 Гц, время проведения стимуляции одной «точки» 2–3 секунды, при отсутствии зрительных феноменов производится пошаговое повышение силы тока на 1–2 мА., при появлении простых зрительных феноменов регистрировалась проекция первичной зрительной коры.

Отделы коры ГМ при стимуляции, которых получены функциональные ответы, выделяют ватниками

и/или цветными нитями, для исключения их из зоны резекции в процессе операции. Пациенты, у которых контролировалась речевая функция, тестирование проводилось на тех языках, на которых он разговаривает или изучает в школе. Пятерым (55,6 %) из 9 пациентам речевое тестирование выполнялось на двух языках: на родном (русском) и английском. Самым младшим пациентом был мальчик 8 лет.

Установить расположение ФЗО коры во время непосредственной кортикальной стимуляции удалось у 8 (47,1 %) пациентов. У 5 с процессом в проекции двигательной коры, двоих в речевых отделах и у одного в зрительной коре. В двух случаях зарегистрированы ответы при стимуляции кортикоспинальных трактов.

Влияние ИОНМ на хирургию. В случаях, когда на стимуляцию коры ГМ регистрируется «ответ» в виде прекращения ритмичных действий или тонического напряжения определенной мышечной группы при картировании двигательных отделов коры ГМ или остановка, или другое расстройство речи при речевом картировании — это место на коре помечается ватником определенной формы (например, треугольный ватник означает функцию речи, а квадратный — функцию движения), то место планируемой кортикотомии изменяется (Рисунок 3).

Если получаем моторный ответ при подкорковой монополярной стимуляции (стимуляция проводящих путей) при силе тока менее 3–5 мА, что указывает на близость к кортико-спинальным или речевым трактам в пределах приблизительно 3–5 мм, то это могло привести к изменению плана операции, например, к выполнению более ограниченной резекции в определенном месте.

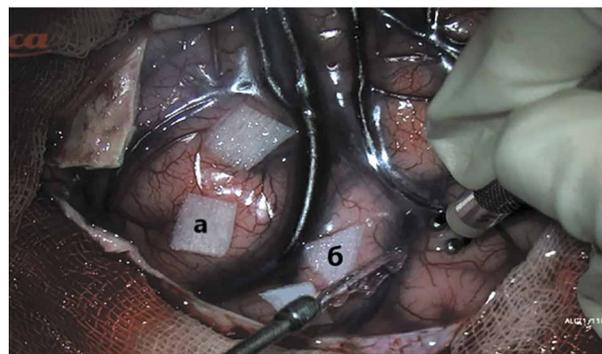


Рисунок 3. Выделение ватниками ФЗО коры ГМ:

а — квадратные ватники (двигательная кора (лицо, кисть));
б — треугольные (речевая кора).

Figure 3. Distinguish EBATs: a — square tags (motor area (face, brush)); b — triangular (speech area).

Интраоперационное УЗИ исследование. Отличительной особенностью НЗО у детей, является их очевидная схожесть со здоровой тканью мозга. В нашей группе пациентов у 14 (82,4 %) кора мозга была не изменена или эти изменения были крайне сложно уловимы, операционный микроскоп использовался

во всех случаях. Поэтому, кроме оптической навигации, с целью поиска новообразования, а затем и контроля радикальности удаления мы использовали аппарат УЗИ с линейным датчиком модели L53K, частотой от 15 до 3 МГц и областью сканирования 20 мм. Из 17 пациентов тотальное удаление новообразований выполнено 13 (76,5 %). Достигнутая радикальность соответствует современным опубликованным данным [2]. Нерадикальное удаление выполнено четверым (23,5 %) из них у троих (17,6 %) объем удаления был ограничен ответами в процессе ИОНМ и только в одном случае (5,9 %) у пациента с ПА не радикальное удаление показала послеоперационная МРТ.

Особенностями операций в сознании было в одном (5 %) случае, на этапе анестезии скальпа, у пациента развился судорожный припадок (пациент в это время спал), который купирован внутривенным введением диазепама. В одном случае (5 %) при удалении опухоли инсулярной области, во время субкортикальной стимуляции и получения двигательного ответа с мышц языка, развился судорожный припадок, который купирован орошением коры «ледяным» физиологическим раствором. В двух случаях (10 %), на этапе пробуждения, после вскрытия ТМО, отмечалось выбухание мозга, что в одном случае потребова-

ло введения осмодиуретиков. Во всех этих наблюдениях операции продолжены в штатном режиме, других осложнений или особенностей течения операции и послеоперационного периода не было. Болевая реакция при выделении вены Labbe, имела место у одной пациентки, внутривенного введения фентанила и вмешательства психолога было достаточно.

Преходящий неврологический дефицит диагностирован после 4 (20 %) операций из 20, у 4 (23,5 %) пациентов из 17 оперированных. У троих пациентов с новообразованиями в зоне Вернике на следующий день после операции, развилось расстройство речи, которое мы можем объяснить развитием послеоперационного отека и ишемии в проекции аркуатного пучка. Нарушение речи было классифицировано, как артикуляционный адиадохокнез, который характерен для повреждения аркуатного пучка, соединяющего зону Брока с Верника. Послеоперационная МРТ в режиме diffusion-weighted imaging (DWI) показала небольшие очаги ишемии в проекции аркуатного пучка. Во всех случаях речевая функция полностью восстановилась в течение 2–3 недель. У одного пациента (5 %), после повторной операции развился гемипарез, который регрессировал до легкого в кисти в течение трех месяцев (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов. Table 1. Characteristics of patients.

№	Пол	Локализация	Гистология	Дополнительный язык тестирования	Объем резекции опухоли	Ответы при ИОНМ	Ухудшение	Регресс	Эпилепсия до операции	Энгель I
1	М	Инсула	ГБ		Субтотал	+ с коры	нет		+	да
2	Ж	Постцентральная извилина	ГГ		Тотал	+ с коры	нет		+	да
3	Ж	Вернике	ГГ		Тотал	нет	Афаз тракт	да	+	да
4	Ж	Прецентральная извилина+СМА	ДНЭО		Субтотал	+ с коры	гемипарез	да	+	нет
5	М	Вернике+ПБ4.6	ПА		Тотал	нет	нет		+	да
6	Ж	Брока	ПА		Субтотал	нет	нет		+	да
7	М	Брока	ДНЭО		Тотал	нет	нет		+	да
8	Ж	Вернике	ДНЭО	Английский	Тотал	+ с коры	Афаз тракт	да	+	да
9	М	Вернике	ДНЭО	Английский	Тотал	+ с коры	нет		+	да
10	М	Вернике	ДНЭО	Английский	Тотал	нет	нет		+	да
11	Ж	Вернике	ГГ	Английский	Тотал	нет	нет		+	да
12	М	Прецентральная извилина	ДНЭО		Тотал	+ с коры и ПП	нет		+	да
13	Ж	Зрительная кора	ДНЭО		Тотал	+ с коры	Зрение		+	да
14	М	Брока	КМ	Английский	Тотал	нет	нет		+	да
15	Ж	Инсула	ПА		Субтотал	+ с коры и ПП	Гемитракты	нет	+	нет
16	Ж	Инсула	ДНЭО		Тотал	нет	нет		+	да
17	М	Вернике	ГГ		Тотал	нет	Афаз тракт	да	+	да

Радикальность удаления. Окончательная оценка радикальности удаления проводилась на основании данных МРТ исследования в первые 24 часа после операции для всех пациентов. Послеоперационная МРТ показала наличие небольшой остаточной опухоли у 4 (23,5 %), т.е. радикальное удаление удалось выполнить 13 (76,5 %) пациентам.

Течение эпилепсии. У всех 17 пациентов, которым выполнялась операция в сознании, заболевание проявило себя эпилептическими припадками. Изучив течение эпилепсии после удаления новообразования, установлено, что результат Энгель 1 получен у 15 (88,2 %) пациентов и отменены антиэпилептические препараты у 9 (52,9 %).

Результаты. Возрастание интереса в нейрохирургической среде к проведению операций в сознании, а также увеличение количества пациентов в детской возрастной группе с показаниями к данному виду операций, диктуют условия для разработки и внедрения «awake» технологии в детской нейрохирургии. Однако возрастные особенности детской психики, повышенная психологическая хрупкость и более высокие риски, по сравнению со взрослой популяцией, увеличивают вероятность развития психологических побочных реакций во время операции с последующим нейрокогнитивным дефицитом, усложняя применение Awake у детей [11]. Учитывая отсутствие на сегодняшний день четких рекомендаций пред и послеоперационной нейропсихологической оценки пациентов детского возраста, нами был использован индивидуальный алгоритм подготовки каждого пациента и его семьи. Психологическая оценка и подготовка проводились сертифицированным психологом во время предоперационных встреч, кроме того проводилась интраоперационная психологическая поддержка пациентов. Особое внимание уделялось оценке реактивной (ситуативной) и личностной тревожности, отношению к боли и склонности к депрессии, а также проводилось проигрывание интраоперационных заданий для правильного их выполнения пациентом при пробуждении. Хирургия в сознании рассматривалась, как потенциально травмирующее событие и как возможная причина развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), а также причина развития депрессии в более старшем возрасте [11, 15]. Послеоперационная оценка пациентов проводилась в ближайшем послеоперационном периоде, а также у 15 (91,7 %) пациентов через 6–12 месяцев.

В ближайшем послеоперационном периоде все пациенты не имели каких-либо негативных воспоминаний, связанных с операцией. Тестирование в отдаленном послеоперационном периоде, также не показало наличия ПТСР и признаков депрессии. Более того, 7 из 15 опрошенных охотно делились воспоминаниями о пережитом событии и испытывали чувство гордости за то, что с ними произошло. Все 15 пациентов сообщили, что при необходимости они снова готовы перенести операцию в сознании, поскольку у них нет неприятных воспоминаний, они чувствуют себя под-

готовленными к этому и уверены в предстоящем результате, а также могут рекомендовать awake другим детям в случае необходимости. В послеоперационном периоде ни один из пациентов не принимает психотропных препаратов. Особое внимание и опасения вызвала девушка 16 лет с признаками поведенческого расстройства. У нее было большое количество татуировок на теле и конечностях, в том числе на наиболее чувствительных частях тела и множественные характерные для суицидальной попытки рубцов на внутренней поверхности левого предплечья. Поведенческие расстройства могли быть предпосылкой для непредсказуемого поведения во время операции, а также явиться базисом для развития депрессии в более старшем возрасте. Ключевыми факторами, позволившими предложить проведение операции в сознании, явились низкий уровень ситуативной тревожности и ее спокойное отношение к боли.

Интересен также факт, что проще всего операцию перенес самый молодой из пациентов, мальчик 8 лет. Предиктором принятия решения о проведении операции в сознании являлось то, насколько спокойно он мог находиться в замкнутом пространстве, во время проведения фМРТ и легко выполнял парадигмы при проведении исследования, что, по нашему мнению, связано с индивидуальной стрессоустойчивостью ребенка и удачно проведенной работой психолога. Во многом успех операции в сознании зависит от качества взаимодействия пациента и медицинского персонала. Участие психолога на этапе подготовки и проведения таких операций сегодня является стандартным [11, 12, 14].

Сохранение качества жизни вместе с радикальностью удаления новообразования являются главными критериями эффективности лечения в современной нейрохирургии [7, 9, 13]. Внедряя технологию операций в сознании, мы исходили из того, что в первую очередь операция должна остаться достаточно безопасной для пациента. В нашей группе пациентов не было описываемых в литературе осложнений в виде рвоты, проблем с дыханием и других, которые могли бы потребовать срочной интубации. У взрослых подобные осложнения описаны у 3,5 % пациентов [20, 21].

Заключение. Операции в сознании — это командная работа, в которой работа каждого участника является залогом успеха всего коллектива. Наш опыт проведения операций в сознании, пациентам детского возраста, показал, что при тщательной предварительной подготовке и планировании каждого этапа операции, хирургия в сознании достаточно безопасна, позволяет сохранить качество жизни пациента, значительно снизить число пациентов, страдающих эпилепсией, связанной с новообразованием, при этом не снижая показателей радикальности удаления. Отсутствие регистрируемых неврологических выпадений в процессе удаления новообразования не означает, что они не могут развиваться в ближайшие дни после операции, но в большинстве случаев они полностью восстанавливаются в течение нескольких недель.

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

Талабаев Михаил Владимирович/
Talabaev Mikle Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-3135-7323>

Соловьева Анна Юрьевна/Salauyeva Hanna Yuryevna
<https://orcid.org/0000-0002-5996-7617>

Забродец Глеб Викторович/Zabrodets Gleb Viktorovich
<https://orcid.org/0009-0001-2166-3829>

Чурило Наталия Вячеславовна/
Churila Nataliya Viacheslavovna
<https://orcid.org/0009-0007-2746-2845>

Венегас Кевин/Venegas Kevin
<https://orcid.org/0000-0001-5580-3466>

Литература/References

1. July J, Manninen P, Lai J, Yao Z, Bernstein M. The history of awake craniotomy for brain tumor and its spread into Asia. *Surg Neurol.* 2009; 71(5):621–625. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.12.022>
2. Lohkamp LN, Beuriat PA, Desmurget M, Cristofori I, Szathmari A, Huguet L, Di Rocco F, Mottolese C. Awake brain surgery in children — a single-center experience. *Child's Nervous System.* 2019; 35:2071–2077. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04522-9>
3. Kaiying Z, Gelb AW. Awake craniotomy. Indications, benefits, and techniques. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2018. 46(2S):46–51. <http://dx.doi.org/10.1097/cj9.0000000000000045>
4. Özlü O. Anaesthesiologist's Approach to Awake Craniotomy. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation.* 2018; 46(4):250–256. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2018.56255>
5. Osborn I, Sebeo J. «Scalp block» during craniotomy: a classic technique revisited. *Journal of neurosurgical anesthesiology.* 2010; 22(3):187–194. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181d48846>
6. Deras P, Moulinié G, Maldonado IL, Moritz-Gasser S, et al. Intermittent general anesthesia with controlled ventilation for asleep-awake-asleep brain surgery: a prospective series of 140 gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery.* 2012; 71(4):764–771. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182647ab8>
7. Conte V, L'Acqua C, Rotelli S, Stocchetti N. Bispectral index during asleep-awake craniotomies. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013; 25:279–284. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182913afd>
8. Craig D. McClain Edited by Sulpicio G. Soriano. *Essentials of Pediatric Neuroanesthesia.* Cambridge University Press. 2018. <https://doi.org/10.1017/9781316652947>
9. Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, Molinaro AM, Perry DW, et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *Journal of neurosurgery.* 2015; 123(2):325–339. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS.141520>
10. Delion, M, Terminassian A, Lehouste T, Aubin G, et al. Specificities of Awake Craniotomy and Brain Mapping in Children for Resection of Supratentorial Tumors in the Language Area. *World neurosurgery.* 2015; 84(6):1645–1652. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.06.073>
11. De Witte E, Satoer D, Robert E, Colle H, Verheyen S, et al. The Dutch Linguistic Intraoperative Protocol: a valid linguistic approach to awake brain surgery. *Brain and language.* 2015; 140:35–48. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.10.011>
12. Heitzer AM, Raghubar K, Ris D, Minard CG, et al. Neuropsychological functioning following surgery for pediatric low-grade glioma: a prospective longitudinal study. *J Neurosurg Pediatr.* 2020; 25:251–259. <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2019.9.PEDS.19357>
13. Oelschlägel M, Meyer T, Morgenstern U, Wahl H, Gerber J, et al. Mapping of language and motor function during awake neurosurgery with intraoperative optical imaging *Neurosurg Focus.* 2020; 48 (2): E3. <https://doi.org/10.3171/2019.11.FOCUS19759>
14. Riquin, E, Dinomais M, Malka J, Lehouste T, et al. Psychiatric and Psychologic Impact of Surgery While Awake in Children for Resection of Brain Tumors. *World neurosurgery.* 2017; 102:400–405. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.017>
15. Balogun, JA, Khan OH, Taylor M, Dirks P. Pediatric awake craniotomy and intra-operative stimulation mapping. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2014; 21(11):1891–1894. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.07.013>
16. Talabaev M, Venegas K, Zabrodets G, et al. Result of awake surgery for pediatric eloquent brain area tumors: single-center experience. *Child's Nervous System.* Published online: May 2020; 36:2667–2673. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04666-8>
17. Trevisi G, Roujeau T, Duffau H. Awake surgery for hemispheric low-grade gliomas: oncological, functional and methodological differences between pediatric and adult populations. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2016; 32(10):1861–1874. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3069-3>
18. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of neuro-oncology.* 2015; 125(3):503–530. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1867-1>
19. Riquin E, Martin P, Duverger Ph, Menei Ph, Delion M. A case of awake craniotomy surgery in an 8-year-old girl. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33:1039–1042. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3463-5>
20. Lohkamp LN, Mottolese C, Szathmari A, Huguet L, et al. Awake brain surgery in children-review of the literature and state-of-the-art. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2019; 35(11):2071–2077. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04279-w>
21. Balogun JA, Khan OH, Taylor M, Dirks P, et al. Pediatric awake craniotomy and intra-operative stimulation mapping. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2014; 21(11):1891–1894. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.07.013>



ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ОТДЕЛОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, Г. В. Заброец, А. Ю. Соловьева

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

РЕЗЮМЕ. Около 20 % супратенториальных новообразований расположено в проекции функционально-значимых отделов коры головного мозга. Задача нейрохирургического этапа лечения состоит в максимальной резекции новообразования. Радикальное удаление является основным фактором благоприятного прогноза, улучшая не только показатели выживаемости, но и возможность избавления пациента от эпилепсии, связанной с опухолью.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить результат течения эпилепсии и влияющие на него факторы у пациентов, оперированных по поводу новообразований функционально-значимых отделов (ФЗО) коры головного мозга (ГМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В исследование включено 68 пациентов с новообразованиями ФЗО коры ГМ, эпилепсия диагностирована у 54 (79,4 %). Медиана возраста 11,8 лет. Медиана наблюдения с момента хирургического лечения составил 2,93 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После операции судорог не зарегистрировано или результат соответствовал Энгель I у 60 (88,2 %) пациентов, ($p < 0,001$). В одновариантном анализе установлено, что факторами, влияющими на течение эпилепсии после операции, является: радикальность удаления новообразования ($p = 0,0362$) для всей группы пациентов и $p = 0,0478$ для низкоккачественных новообразований, а также длительность эпилептического анамнеза менее трех лет, $p = 0,0011$. Мультивариантная регрессия подтвердила статистическую значимость радикальности удаления $p = 0,0086$ и длительности эпилептического анамнеза до операции, $p = 0,0008$. Эпилепсия, связанная с операцией, развилась у одного (7,1 %) пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование установило два основных фактора, влияющих на результат течения эпилепсии у пациентов с новообразованиями ФЗО коры головного мозга у детей, это длительность эпилептического анамнеза и радикальность удаления новообразования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функционально значимые отделы головного мозга, симптомы, эпилепсия, новообразования, длительность эпилептического анамнеза.

Для цитирования: Талабаев М.В., Куликова С.Л., Заброец Г.В., Соловьева А.Ю. Факторы влияющие на течение эпилепсии после удаления новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2023;15(2):109-115. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_109.

FACTORS INFLUENCING OF EPILEPSY AFTER ELOQUENT BRAIN TUMOR RESECTION IN CHILDREN

M. V. Talabaev, S. L. Kulikova, G. V. Zabrodzets, H. Y. Salauyeva

Republican Research and Clinical Center for Neurology and Neurosurgery
24 F. Skoriny, Minsk, Republic of Belarus, 220114

SUMMARY. 20 % of supratentorial tumors are located in eloquent brain area. The aim of the neurosurgical treatment is to do gross total resection of the neoplasm. Gross total removal is the main factor of a favorable prognosis, improving not only survival, but also the possibility of ridding the patient of epilepsy associated with the tumor.

PURPOSE OF THE STUDY: to study the outcome of epilepsy and the factors affecting it in patients with operated eloquent brain area tumors (EBATs).

MATERIALS AND METHODS: The study included 68 patients with tumors of eloquent brain area. Epilepsy was diagnosed in 54 (79.4 %). Median age is 11.8 years. The follow-up period before surgical treatment was 2.93 years.

RESULTS. After surgery, no seizures were registered or the result of Engel I in 60 (88.2 %) patients, ($p < 0.001$). In a single-variant analysis, it was found that the factors influencing of epilepsy after surgery are: gross total removal of the tumor, $p = 0.0362$ and $p = 0.0478$ for low-grade gliomas (LGG), as well as epilepsy of duration less than three years, $p = 0.0011$. Multivariate regression confirmed the statistical significance of the gross total removal of the tumor $p = 0.0086$ and the duration of epilepsy before surgery, $p = 0.0008$. Epilepsy associated with the operation was in one (7.1 %) cases.

CONCLUSION. The study identify two main factors influencing the outcome of epilepsy in patients with eloquent brain area tumors in children, these are the duration of the epilepsy and gross total removal of the tumor.

KEYWORDS: eloquent brain area, tumors, symptoms, epilepsy, duration of epilepsy.

For citation: Talabaev M. V., Kulikova S. L., Zabrodzets G. V., Salauyeva H. Y. Factors influencing of epilepsy after eloquent brain tumor resection in children. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):109–115. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_109.

Введение. Эпилепсия часто представляет собой основную клиническую проблему у пациентов с низкоквалифицированными опухолями (НЗО) и кавернозными мальформациями (КМ) головного мозга [1, 2, 15, 23]. Выживаемость детей с НЗО головного мозга, составляющими большинство неоплазм, расположенных в функционально значимых отделах коры ГМ достаточно высокая [4, 33]. При этом фармакорезистентность развивается почти в 50 % случаев с НЗО и до 90–100 % пациентов с дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухолью (ДНЭО) [1, 2]. Судороги у этих пациентов являются основным фактором, снижающим качество жизни [3]. В связи с этим особую актуальность приобретает вопрос предложения хирургического лечения с целью контроля приступов и улучшения онкологического прогноза. Вопрос о проведении операции, сроках ее выполнения, факторах, влияющих на исход эпилепсии, обсуждается многими исследователями и остаётся до конца не решенным, особенно в случае новообразований, расположенных в функционально-значимых отделах коры головного мозга.

Цель исследования. Оценить результаты течения эпилепсии после удаления новообразований ФЗО коры головного мозга у детей, а также изучить частоту развития эпилепсии, связанной с удалением новообразований.

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов с новообразованиями ФЗО оперированных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, из них 31 (45,6 %) мальчик и 37 (54,4 %) девочек. У 54 (79,4 %) заболевании проявилось себя эпилепсией, во всех случаях это был первый симптом заболевания. У этой группы пациентов изучен результат течения эпилепсии по Энгель, у оставшихся 14 частота развития эпилепсии, связанной с нейрохирургическим вмешательством. Возраст пациентов составлял от 0,68 до 17,6 лет. Медиана возраста 11,8 (6,47–15,56) лет. Срок наблюдения с момента хирургического лечения составил 2,93 (1,88–5) года.

Гистологически новообразования были представлены НЗО у 47 (69,1 %) пациентов, высококвалифицированными опухолями (ВЗО) у 13 (19,1 %) и КМ у 8 (11,8 %) пациентов. Эпилептические припадки статистически значимо чаще развивались у пациентов с НЗО у 42 (89,4 %) по сравнению с ВЗО у 7 (53,8 %) ($p=0,0086$). В группе пациентов с эпилептическими припадками в анамнезе НЗО диагностированы у 42 (77,8 %), ВЗО у 7 (13,0 %) и КМ у 5 (9,2 %) пациентов. У 38 (70,4 %) новообразование располагалось в проекции двигательной коры, у 13 (24,1 %) речевой, у 3 (5,5 %) в проекции коркового центра зрения.

До операции 44 пациентам, страдающим эпилептическими припадками, проведен один из видов

электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования, из них 27 интраоперационно выполнялась кортикография (ЭКоГ).

Проанализированные данные включали: оценку исхода течения эпилепсии по Энгель; влияние на результат течения эпилепсии радикальности удаления и локализации новообразования, длительности эпилептического анамнеза; выполнение ЭКоГ [13]. Кроме того, изучена частота развития эпилепсии, связанной с операцией.

Во всех случаях целью операции было максимально радикальное безопасное удаление новообразования. Не полная резекция проводилась, только в случаях, когда тотальное удаление новообразования могло привести к развитию стойкого неврологического дефицита. Оценка радикальности удаления проводилась по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) до и после контрастирования, выполненной в первые 24–48 часов после операции. Под тотальным удалением понималось отсутствие остаточной опухоли по данным протокола операции и результатам МРТ.

Статистический анализ. Проведен моновариантный анализ факторов, влияющих на исход течения эпилепсии по Энгель. Оценка предикторов благоприятного исхода проведена с помощью многофакторного анализа. Для оценки значимости различий категориальных признаков в группах использовался точный двухсторонний критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Хирургическая техника. Разрез мягких тканей и костно-пластическую трепанацию выполняли по общепринятой методике, место трепанации определялось с использованием нейронавигации. После вскрытия твердой мозговой оболочки (ТМО) выполнялось ультразвуковое исследование головного мозга с целью выявления границ новообразования и проводили разметку его границ с помощью цветных нитей. После этого выполняли функциональное картирование коры головного мозга с применением мультимодального интраоперационного нейромониторинга (в соответствии с инструкцией по применению «Метод определения функционально значимых отделов коры головного мозга у пациентов детского возраста с новообразованиями головного мозга» № 148-1121 от 28.02.2022).

Удаление новообразования проводили методом субпиальной/эндопиальной резекции в пределах функциональных границ (в соответствии с инструкцией по применению «Метод хирургического лечения пациентов детского возраста с новообразованиями функционально значимых отделов коры головного мозга», № 025-0522 от 28.02.2022) (Рисунок 1).

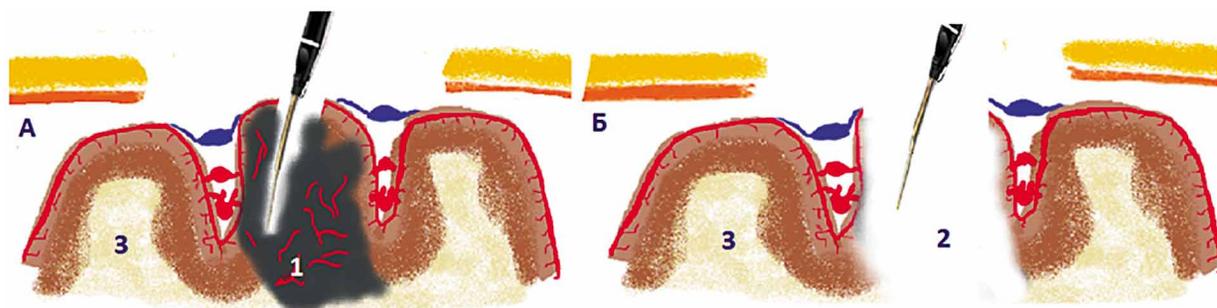


Рисунок 1. Субпиальная резекция в пределах ФЗО коры ГМ:

1 — опухоль; 2 — субпиальная резекция; 3 — нормальный и/или функционально значимый мозг.

Figure 1. Subpial resection within the EBATs: 1 — tumor; 2 — subpial resection; 3 — normal and/or eloquent brain area.

Результат течения эпилепсии. Из 68 человек эпилептические припадки, как первый симптом заболевания, диагностированы у 54 (79,4 %). После операции приступов не зарегистрировано, либо течение эпилепсии соответствовало классу Энгель I (отсутствие приступов, снижающих качество жизни) у 60 (88,2 %) пациентов. Медиана наблюдения 2,93 (1,88–5) года. Таким образом, удаление новообразований привело к статистически значимому уменьшению числа пациентов с эпилептическими припадками, $p < 0,001$. Оценивая течение эпилепсии, установлено, что из 54 человек, страдающих эпилепсией, после операции классу Энгель I соответствует 47 (87 %) пациентов, а Энгель II–IV — 7 (9,3 %), в 32 (59,3 %) случаях уже отменены противосудорожные препараты. Удаление патологического процесса привело к статистически значимому снижению числа пациентов, принимающих антиэпилептические препараты (АЭП). Из 14 пациентов без судорог до удаления новообразования, эпилептические приступы после операции зарегистрированы у одного (7,1 %) (Таблица 1).

В ходе выполнения работы было изучено влияние на исход течения эпилепсии по Энгель радикальности операции, длительности эпилептического анамнеза до операции, локализации новообразования и применения интраоперационный ЭЖОГ.

Тотальное удаление новообразования, подтвержденное послеоперационной МРТ в первые 48 часов после операции, выполнено в 42 (77,8 %) случаях, из них результат Энгель I достигнут у 39 (83 %), не тотальное удаление в 12 (22,2 %) случаях, Энгель I достигнут у 8 (17 %). Тотальное удаление новообразования статистически значимо увеличило количество

пациентов с результатом Энгель I, $p = 0,0362$. Среди пациентов с НЗО тотальное удаление выполнено у 35 (83,3 %) из 42, результат Энгель I достигнут у 32 (88,9 %), не тотальное у 7 (16,7 %), Энгель I получен у 4 (11,1 %). Тотальное удаление НЗО сопровождалось статистически значимым лучшим исходом течения эпилепсии по Энгель, $p = 0,0478$. При ВЗО тотальное удаление выполнено троим (42,9 %) пациентам, из них у 100 % получен результат Энгель I. Не тотальное удаление ВЗО у 4 (57,1 %), Энгель I достигнут у троих (75 %). Радикальность удаления ВЗО не повлияла на результат по Энгель, $p > 0,05$.

При КМ тотальное удаление выполнено 4 (80,0 %) из 5 и у 100 % получен Энгель I, и у одного пациента (20 %) не тотальное удаление с результатом Энгель I. В нашей группе пациентов установлено статистически значимое влияние радикальности операции на результат течения эпилепсии по Энгель при НЗО, а так как это была наиболее многочисленная группа пациентов, то и для всей изучаемой группы.

Длительность эпилептического анамнеза до операции. Оценивая результаты течения эпилепсии по Энгель в зависимости от длительности эпилептического анамнеза установлено, что при длительности анамнеза менее трех лет результат Энгель I достигнут у 38 (97,4 %) пациентов, а результат Энгель II–IV у 1 (2,6 %). При длительности анамнеза более трех лет Энгель I получен у 9 (60 %), а результата Энгель II–IV у 6 (40 %). Таким образом, длительность эпилептического анамнеза влияет на результат хирургического лечения эпилепсии, связанной с новообразованиями, и его длительность более трех лет является не благоприятным фактором прогноза, $p = 0,0011$ (Таблица 2).

Таблица 1. Оценка течения эпилепсии после операции. Table 1. Assessment of the course of epilepsy after surgery.

Всего	До операции n=68	После операции n=68		p
		Эпилепсия «да»	Эпилепсия «нет»	
Эпилепсия до операции «да»	54 (79,4 %)	Эпилепсия «да»	5 (9,3 %)	<0,001
		Эпилепсия «нет»	49 (90,7 %)	
Эпилепсия до операции «нет»	14 (20,6 %)	Эпилепсия «да»	1 (7,1 %)	
		Эпилепсия «нет»	13 (92,9 %)	

Таблица 2. Результат течения эпилепсии по Энгель. Table 2. Epilepsy surgery outcome.

	Энгель I		Энгель II–IV		p
	n	%	n	%	
Эпилепсия после удаления (n=54)	47	100,0	7	100,0	
Тотальное удаление	39	83,0	3	42,9	0,0362
Не тотальное удаление (для всей группы)	8	17,0	4	57,1	
ФЗО движение	31	66,0	7	100,0	0,0904
ФЗО речь	13	27,7	0	0,0	0,1763
ФЗО зрение	3	6,4	0	0,0	1,0000
Эпи. анамнез ≥ 3 лет	9	19,1	6	85,7	0,0011
Эпи. анамнез < 3 лет	38	80,9	1	14,3	
Всего НЗО, n=42	36	100,0	6	100,0	
НЗО, тотальное удаление	32	88,9	3	50,0	0,0478
НЗО, не тотальное удаление	4	11,1	3	50,0	
Всего ВЗО, n=7	6	100,0	1	100,0	
ВЗО, тотальное удаление	3	50,0	0	0,0	1,000
ВЗО, не тотальное удаление	3	50,0	1	100,0	
Всего КМ, n=5	5	100,0	0		
КМ, тотальное удаление	4	80,0	0		1,0000
КМ, не тотальное удаление	1	20,0	0		

Эпилепсия и локализация. Из 54 пациентов с эпилептическими припадками в 38 (70,4 %) случае новообразование располагалось в проекции двигательной коры, в 13 (24,1 %) речевой, в 3 (5,5 %) в проекции коркового центра зрения. После удаления процесса получен следующий результат. У пациентов с локализацией новообразования в проекции двигательной коры Энгель I достигнут у 33 (86,8 %) пациентов, в проекции речевой коры у 13 (100 %) и у троих (100 %) с расположением в проекции зрительной коры. Статистически значимых различий не получено, $p=0,3114$.

ЭКоГ выполнена 27 (50 %) пациентам с эпилептическими приступами в анамнезе. В 6 (22,2 %) случаях в процессе ЭКоГ зарегистрирована эпилептиформная активность в проекции новообразования. Среди пациентов, которым выполнялась ЭКоГ результат

Энгель I достигнут у 25 (92,6 %) из 27, среди тех кому не выполнялась ЭКоГ результат Энгель I достигнут у 24 (88,9 %) человек, статистически значимых различий не установлено, $p=1,0$. Из 6 пациентов с зарегистрированной эпилептиформной активностью, после удаление новообразования ЭКоГ нормализовалась во всех случаях, результат Энгель I достигнут у 5, из них четверым уже отменены АЭП.

Таким образом, в одновариантном анализе установлено, что длительность эпилептического анамнеза менее трех лет и радикальное удаление новообразования статистически значимо улучшают результат течения эпилепсии по Энгель. Проведенный многофакторный анализ подтвердил этот результат, тотальное удаление улучшает результат ($p=0,0086$) и анамнез менее трех лет, $p=0,0008$ (Таблица 3).

Таблица 3. Результаты логистической регрессии (многофакторный анализ) влияния факторов на Энгель. Table 3. Multivariate analysis of the influence of factors on Engel.

Фактор	ОШ	95 % ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Радикальность удаления				
Тотальное	1			
Не тотальное	1,32	1,08	1,60	0,0086
Длительность эпилепсии				
< 3	1			
≥ 3	1,44	1,17	1,72	0,0008
Гистологическая форма				
HGG	1			
КМ	0,99	0,39	1,40	0,9584
LGG	0,99	0,76	1,30	0,9839
Локализация ФЗО				
ФЗО движение	1			
ФЗО речь	0,92	0,76	1,12	0,4377
ФЗО зрение	1,02	0,71	1,45	0,9239

ОШ — отношение шансов

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы радикальность удаления новообразования и длительность эпилепсии, имеют прямую связь с вероятностью благоприятного исхода эпилепсии по Энгель. Не тотальное удаление увеличивает шансы неблагоприятного исхода эпилепсии по Энгель в 1,32 раза (95 % ДИ: 1,08–1,60), увеличение длительности течения эпилепсии более трех лет увеличивает шансы неблагоприятного исхода по Энгель в 1,44 раза (95 % ДИ: 1,44–1,17).

Обсуждение. Считается, что НЗО и КМ имеет причинно-следственную связь с эпилептическими приступами, но эпилептогенно не само новообразование, а измененный под его воздействием мозг. Патологические механизмы эпилептогенеза чрезвычайно сложны и в настоящее время изучаются. Среди них выделяют метаболические и нейротрансмиттерные изменения в окружающем опухоль мозге, изменения, связанные с продуктами распада крови, глиозом, некрозами вторичными ишемическими изменениями [5, 6]. Эпилепсия часто представляет собой основную клиническую проблему у этих пациентов существенно снижая когнитивные функции и качество жизни [1, 2, 7]. При этом фармакорезистентность развивается почти у 50 % детей с НЗО и до 90–100 % пациентов с дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухолью (ДНЭО) [1, 2]. Двадцать пять процентов детей с КМ могут страдать эпилепсией, гемиплегией, головной болью и другими симптомами, даже множественными острыми кровотечениями, что приводит к высокому уровню смертности и инвалидности [14]. Судороги у этих пациентов являются основным фактором, снижающим качество жизни [3]. В литературе указываются, что у 65–82 % пациентов, перенесших операцию по поводу глиом НЗО, исход эпилепсии может соответствовать Энгель I [8, 9]. Один из лучших опубликованных результатов показал отсутствие приступов у 93,3 % пациентов детского возраста при длительности наблюдения $2,57 \pm 1,86$ лет [7], но в этом исследовании 10,7 % пациентов были с новообразованиями задней черепной ямки, а также были включены случаи с опухолями базальных ганглиев, пинеальной и хиазмально-селлярной области. В большинстве публикаций изучается результат хирургии новообразований, расположенных не только в ФЗО коры ГМ, которые по мнению некоторых авторов, являются наиболее эпилептогенными [10, 11, 12]. Хирургическое лечение эпилепсии, связанной с КМ, у детей широко признано, но клинические преимущества контроля частоты приступов должны быть сбалансированы с риском послеоперационных осложнений, в первую очередь неврологических [15]. В нашей группе пациентов из 54 человек с эпилептическими приступами, после операции классу Engel I соответствовало 49 (90,7 %), медиана наблюдения 2,93 года.

В попытках установить факторы, влияющие на результат течения эпилепсии после удаления новообразования, анализируется множество показателей: радикальность удаления, длительность эпилептического

анамнеза, степень злокачественности, локализация и другое. Тотальное удаление является наиболее важным прогностическим фактором в отношении онкологического прогноза, однако сохранение судорог не улучшает качество жизни пациентов и не может считаться удовлетворительным результатом т.к. не избавляет от основной жалобы по поводу которой родственники ребенка стали проводить обследование [19, 20, 21, 22]. Даже казалось бы полное удаление новообразования во многих случаях не приводит к освобождению от судорог. Долгосрочный безприступный период достигается почти у 80 % пациентов, которым выполнено тотальное удаление по поводу НЗО [16, 17, 18]. Но, это как правило серии включающие пациентов взрослого возраста. В работе Bledi Brahima и соавторов изучен результат течения эпилепсии у пациентов детского возраста с НЗО, результат Энгель I получен только у 44 %, не смотря на тотальное удаление в 94,4 % случаев. Авторы предполагают, что это может быть связано с эпилептогенностью перитуморозной ткани мозга, не удаленной во время операции. Кроме того, причиной сохранения приступов может быть наличие двойной патологии, фокальной кортикальной дисплазии в непосредственной близости от опухоли или склероза гиппокампа [16]. В нашем исследовании в моновариантном и многофакторном анализе установлено статистически значимое влияние радикальности удаления новообразования на исход течения эпилепсии по Энгель за счет пациентов с НЗО.

До недавнего времени удаление КМ проводилось в основном пациентам с хроническими приступами, которые плохо реагировали на противосудорожную терапию и хирургическое удаление КМ строго не рекомендовалось пациентам с хорошо контролируемой эпилепсией с помощью лекарственных средств [15, 23]. В последнее время, все чаще говорится о том, что раннее хирургическое удаление опухолей, вызывающих эпилепсию и КМ, особенно расположенных вне ФЗО, может предотвратить психосоциальную инвалидизацию пациентов, избежать риска нарастания неврологических дефектов и необходимости длительной, а порой и пожизненной необходимости принимать АЭП [25, 26, 27]. Длительность предоперационного анамнеза эпилептических приступов оказывает важное влияние на прогноз у пациентов детского возраста, но до настоящего времени нет четкого понимания о каком периоде времени идет речь [15]. В нашем исследовании, пациенты с длительностью эпилептического анамнеза менее трех лет, статистически значимо имели лучший прогноз течения эпилепсии после операции, $p=0,0366$. Результат подтвержден многофакторным анализом.

Для большинства опухолей и КМ регистрируемый во время ЭЭГ иктальный очаг коррелирует с анатомическим поражением. Предполагают, что с помощью ЭКоГ можно распознать эпилептогенный мозг в непосредственной близости от новообразования. Однако на практике на ЭКоГ крайне редко регистри-

руется явная эпилептическая активность, а для интерпретации межиктальных данных необходим очень опытный эпилептолог [19]. В нашей серии пациентов в процессе выполнения ЭКоГ межиктальные эпилептиформные изменения зарегистрированы у 22,2 % пациентов. И не установлено положительного влияния на исход по Энгель I использования ЭКоГ. В одном из последних ретроспективных исследований включающем 107 пациентов детского возраста с НЗО и судорогами за 24 года, результат Энгель I достигнут в 84 % случаев. ЭКоГ выполнено 33 % пациентам и не установлено положительного влияния метода на исход эпилепсии [34]. Другая работа, включившая 119 пациентов детского возраста и являющейся наибольшим опубликованным исследованием, также не подтвердила положительного влияния на течение эпилепсии ЭКоГ [36]. Напротив, исследование, включившее 108 взрослых пациентов с НЗО различной локализацией и эпилепсией в однофакторном анализе, показало эффективность применения ЭКоГ. Авторы установили, что более эпилептогенны опухоли, расположенные в височной доле, у 86,7 % из них изменения ЭКоГ зарегистрированы в передних отделах височной доли и результат Энгель I получен у 93,3 % после удаления новообразования и передних отделов височной доли [35]. В настоящее время чаще всего ЭКоГ рекомендуется при повторных операциях у пациентов с продолжающейся эпилепсией или в случае, когда доказанный иктальный очаг обнаружен за пределами запланированной резекции [18, 28, 29]. Мы так же не получили подтверждения влияния на исход эпилепсии использования ЭКоГ, что является лишь поводом для продолжения изучения роли этого метода.

Возникновение эпилептических припадков после нейрохирургической операции является хорошо известным явлением, встречающимся у 5–20 % пациентов, перенесших операцию на головном мозге [30,31]. Исследования, специально посвященные этой проблеме, редко проводятся у детей, и часто в них участвуют пациенты с предоперационными судорогами [30, 32]. Реальную частоту припадков, связанных с операцией трудно оценить, особенно когда они не частые. Более того, многие серии включают

пациентов, у которых уже были предоперационные судороги и которые профилактически получали АЭП [16, 18, 19]. Одно из последних исследований с помощью многофакторного анализа установило факторы риска развития послеоперационных судорог [32]. В порядке убывания значимости они включали: расположение процесса в височной доле, возраст пациента менее двух лет, предоперационная гидроцефалия, предоперационные судороги и расположение в теменной доле. В нашей группе пациентов эпилепсия после удаления новообразования развилась в одном случае (7,1 %).

Заключение. Удаление новообразований, расположенных в ФЗО коры головного мозга методом субпиальной резекции, статистически значимо снижает число пациентов, страдающих эпилепсией и принимающих АЭП. Основными факторами, влияющими на прогноз течения эпилепсии, является длительность эпилептического анамнеза и радикальность удаления новообразования.

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

Талабаев Михаил Владимирович/
Talabaev Mikle Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-3135-7323>

Куликова Светлана Леонидовна/
Kulikova Svetlana Leonidovna
<https://orcid.org/0009-0004-1122-8999>

Забродец Глеб Викторович/
Zabrodets Gleb Viktorovich
<https://orcid.org/0009-0001-2166-3829>

Соловьева Анна Юрьевна/
Salauyeva Hanna Yuryevna
<https://orcid.org/0000-0002-5996-7617>

Литература/References

- van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology*. 2007; 6(5):421–430. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70103-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5)
- Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Current opinion in oncology*. 2010; 22(6):611–620. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833de99d>
- Aaronson NK, Taphoorn MJ, Heimans JJ, Postma TJ, Gundy CM, Beute GN, Slotman BJ, Klein M. Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2011; 29:4430–4435. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5750>
- Bandopadhyay P, Berghold G, London WB, Goumnerova LC et al. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatric blood & cancer*. 2014; 61(7):1173–1179. <https://doi.org/10.1002/pbc.24958>
- Fernández IS, Lodenkempera T. Seizures caused by brain tumors in children. *Seizures*. 2017; 44:98–107. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.028>
- You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*. 2012; 21(3), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.016>
- Tsai ML, Chen CL, Hsieh KL, et al. Seizure characteristics are related to tumor pathology in children with brain tumors. *Epilepsy research*.

- 2018; 147:15–21. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2018.08.007>
8. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2008; 108:227–235. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/2/0227>
 9. Babini M, Giulioni M, Galassi E, et al. Seizure outcome of surgical treatment of focal epilepsy associated with low-grade tumors in children. *J Neurosurg. Pediatr.* 2013; 11:214–223. <https://doi.org/10.3171/2012.11.PEDS12137>
 10. Wessling, C., Bartels, S., Sassen, R., Schoene-Bake, J.C., von Lehe, M. Brain tumors in children with refractory seizures — a long-term follow-up study after epilepsy surgery. *Childs. Nerv. Syst.* 2015; 31:1471–1477. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2825-0>
 11. Хачатрян Р. Г., Ибатова Г. С., Алексеева Т. М., Хачатрян В. А. Диагностика фармакорезистентной инсулярной эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4):83–92. [Khachatryan RG, Ibatova GS, Alekseeva TM, Khachatryan WA. Diagnostic evaluation of drug-resistant insular epilepsy. *Èpilepsiâ i paroksizmal'nye sostoâniâ.* 2018; 10 (4):83–92. (In Russ..)]
 12. Tsai ML, Chen CL, Hsieh KL, et al. Seizure characteristics are related to tumor pathology in children with brain tumors. *Epilepsy research.* 2018; 147:15–21. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2018.08.007>
 13. Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2001; 42(2), 282–286. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.01.016>
 14. Tirakotai W., Fremann S., Soerensen, N., et al. Biological activity of paediatric cerebral cavernomas: an immunohistochemical study of 28 patients. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2006; 22(7):685–691. <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0044-4>
 15. Gao X, Yue K, Sun J, Fang, Z, et al. A systematic review and meta-analysis of surgeries performed for cerebral cavernous malformation-related epilepsy in pediatric patients. *Frontiers in pediatrics.* 2022; 10, 892456. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.892456>.
 16. Brahimaj B, Greiner HM, Leach JL, Horn PS, et al. The surgical management of pediatric brain tumors causing epilepsy: consideration of the epileptogenic zone. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2014; 30(8), 1383–1391. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2427-2>
 17. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia.* 2012; 53(1):51–57. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03269>.
 18. Hu WH, Ge M, Zhang K, Meng FG, Zhang JG Seizure outcome with surgical management of epileptogenic ganglioglioma: a study of 55 patients. *Acta Neurochir.* 2012; 154(5):855–861. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1259-z>.
 19. Matthew T. Brown, Frederick A. Boop. Epilepsy surgery for pediatric low-grade gliomas of the cerebral hemispheres: neurosurgical considerations and outcomes *Childs Nerv Syst.* 2016; 32:1923–1930. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3162-7>.
 20. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia.* 2012; 53(1):51–57. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03269.x>
 21. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurg.* 2012; 70:921–928. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31823c3a30>
 22. Uliel-Sibony S, Kramer U, Fried I, Fattal-Valevski A, Constantini S. Pediatric temporal low-grade glial tumors: epilepsy outcome following resection in 48 children. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27:1413–1418. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1454-5>
 23. Churchyard A, Khangure M, Grainger K. Cerebral cavernous angioma: a potentially benign condition? Successful treatment in 16 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55:1040–1045. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.892456>
 24. Baumann C, Acciarri N, Bertalanffy H, Devinsky O, Elger C, Lo Russo G, et al. Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. *Epilepsia.* 2007; 48:559–563. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00941.x>
 25. Noto S, Fujii M, Akimura T, Imoto H, Nomura S, Kajiwara K, et al. Management of patients with cavernous angiomas presenting epileptic seizures. *Surg Neurol.* 2005; 64:495–498, discussion 498–499. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.03.045>
 26. Bourgeois M, Di Rocco F, Sainte-Rose C. Lesionectomy in the pediatric age. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2006; 22(8), 931–935. <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0146-z>
 27. Ferroli P, Casazza M, Marras C, Mendola C, Franzini A, Broggi G. Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurol Sci.* 2006; 26:390–394. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0521-2>
 28. Cataltepe O, Turanlı G, Yalnizoglu D, Topçu M, Akalan N. Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. *J Neurosurg.* 2005; 102:280–287. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.102.3.0280>
 29. Khan RB, Boop FA, Onar A, Sanford RA. Seizures in children with low-grade tumors: outcome after tumor resection and risk factors for uncontrolled seizures. *J Neurosurg Pediatrics.* 2006; 104:377–382. <https://doi.org/10.3171/ped.2006.104.6.377>
 30. Massimi L, Frassanito P, Bianchi F, Fiorillo L, Battaglia DI, Tamburrini G. Postoperative Epileptic Seizures in Children. *Children (Basel, Switzerland).* 2022; 9(10):1465. <https://doi.org/10.3390/children9101465>
 31. Kombogiorgas D, Jatavallabhula NS, Sgouros S, Josan V, Walsh AR, Hockley AD. Risk factors for developing epilepsy after craniotomy in children. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2006; 22(11):1441–1445. <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0117-4>
 32. Saadeh FS, Melamed EF, Rea ND, Krieger MD. Seizure outcomes of supratentorial brain tumor resection in pediatric patients. *Neuro-oncology.* 2018; 20(9):1272–1281. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy026>
 33. Талабаев М. В., Соловьева А. Ю., Куликова С. Л., Шанько Ю. Г., Венегас К. Ф. Функциональные результаты удаления новообразований, расположенных в функционально значимых отделах коры больших полушарий головного мозга. *Новости медико-биологических наук.* 2022; 22(2):52–58. [Talabaev M. V., Kulikova S. L., Konoplia N. E., Salauyeva H. Y., Budanov O. I., Venegas K. F. Functional results of eloquent brain tumor resection. *News of medical and biological sciences.* 2022; 22(2):52–58. (In Russ..)]
 34. Mohan AC, Weiner HL, Mohila CA, Adesina A, Chintagumpala M et al. Epilepsy outcome following resection of low-grade brain tumors in children. *Journal of neurosurgery. Pediatrics.* 2019; 23(6):726–731. <https://doi.org/10.3171/2019.1.PEDS18367>
 35. Yao PS, Zheng SF, Wang F, Kang DZ, Lin YX. Surgery guided with intraoperative electrocorticography in patients with low-grade glioma and refractory seizures. *Journal of neurosurgery.* 2018; 128(3):840–845. <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161296>
 36. Robertson, FC, Ullrich NJ, Manley PE, Al-Sayegh H. The Impact of Intraoperative Electrocorticography on Seizure Outcome After Resection of Pediatric Brain Tumors: A Cohort Study. *Neurosurgery.* 2019; 85(3):375–383. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy342>



ФОРМИРОВАНИЕ «ДВУСТВОЛЬНОГО» ЭКСТРА-ИНТРАКРАНИАЛЬНОГО МИКРОАНАСТОМОЗА ДЛЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В. В. Бобинов, Н. Ю. Туканов, С. А. Горощенко,
А. Е. Петров, К. А. Самочерных, Л. В. Рожченко

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

РЕЗЮМЕ:

Ишемический инсульт — состояние, возникающее при остром нарушении мозгового кровообращения, влекущем за собой повреждение ткани головного мозга, утрату или нарушение его функций вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному его отделу. Среди причин развития ишемического инсульта выделяют атеросклеротические изменения прецеребральных и церебральных артерий, тромбоэмболию из камер сердца, нарушения свертывающей системы крови и другие. При окклюзии прецеребральных артерий возможно применение различных методик реvascularизации с целью улучшения церебрального кровотока и профилактики повторного ишемического инсульта для улучшения качества жизни пациента, а также его социальной адаптации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: Пациентка 67 лет была госпитализирована в нейрохирургическое отделение через 39 дней после развившегося ишемического инсульта, вызванного окклюзией правой внутренней сонной артерии. Клиническая картина на момент госпитализации была представлена левосторонней гемиплегией. После дообследования и предоперационной подготовки пациентке было выполнено хирургическое вмешательство — реvascularизация правого полушария головного мозга путем наложения «двуствольного» экстра-интракраниального микроанастомоза между лобной и теменной ветвями правой поверхностной височной артерии и корковыми ветвями правой средней мозговой артерии. В раннем послеоперационном периоде отмечен значимый регресс двигательных нарушений. В отдаленном периоде — полный регресс неврологического дефицита, повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Использование методики прямой реvascularизации головного мозга в виде наложения «двуствольного» экстра-интракраниального микроанастомоза является перспективным при лечении симптомной окклюзии внутренней сонной артерии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: церебральная реvascularизация, окклюзия сонной артерии, микроанастомоз, ишемический инсульт.

Для цитирования: Бобинов В. В., Туканов Н. Ю., Горощенко С. А., Петров А. Е., Самочерных К. А., Рожченко Л. В. Формирование «двуствольного» экстра-интракраниального микроанастомоза для церебральной реvascularизации после ишемического инсульта. Случай из практики. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):116–121/. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_116.

DOUBLE-BARREL STA-MCA BYPASS FOR CEREBRAL REVASCULARIZATION AFTER ISCHEMIC STROKE. CASE REPORT

V.V. Bobinov, N.Y. Tukanov, S.A. Goroshchenko, A.E. Petrov, K.A. Samochernykh, L.V. Rozhchenko

Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery at Almazov National Medical Research Centre,
Mayakovskogo str., 12, Saint-Petersburg, Russian Federation

SUMMARY:

Ischemic stroke is an acute condition arising from impaired cerebral circulation with damage to brain tissue, loss or reduction of brain function due to obstruction or cessation of blood supply to a particular department. Among the causes of ischemic stroke are atherosclerotic changes in the precerebral and cerebral arteries, thromboembolism from the heart cameras, as well as disorders of the blood clotting system and others. Various methods of revascularization are used to improve cerebral blood flow and prevent recurrent ischemic stroke in case of precerebral artery occlusion.

CASE DESCRIPTION: A 67-year-old woman was admitted to the neurosurgery department on the 39th day after an ischemic stroke, with diagnosed carotid occlusive disease and left hemiplegia. After surgical contraindications were

excluded, double-barrel STA-MCA bypass was performed. In the early postoperative period, there was complete regression of the hemiplegia.

CONCLUSION: Double-barrel STA-MCA bypass is feasible and potentially advantageous in symptomatic carotid occlusive disease treatment.

KEYWORDS: case report, cerebral revascularization, carotid occlusive disease, microanastomosis, ischemic stroke.

For citation: Bobinov V. V., Tukanov N. Y., Goroshchenko S. A., Petrov A. E., Samochernykh K. A., Rozhchenko L. V. Double-barrel STA-MCA bypass for cerebral revascularization after ischemic stroke. Case report. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):116–121. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_116.

Введение. Ишемический инсульт — состояние, возникающее при остром нарушении мозгового кровообращения, влекущем за собой повреждение ткани головного мозга, утрату или нарушение его функций вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному его отделу. Это заболевание характеризуется высоким уровнем инвалидизации и смертности, оказывая существенное влияние на общую выживаемость и качество жизни [1].

Среди причин развития ишемического инсульта выделяют атеросклеротические изменения прецеребральных и церебральных артерий, тромбоэмболию из камер сердца, нарушения свертывающей системы крови и другие [2]. Для улучшения церебрального кровотока и профилактики повторного ишемического инсульта при окклюзии прецеребральных артерий используются различные методики ревазуляризации. Самой распространенной среди них является наложение экстра-интракраниального микроанастомоза между одной из ветвей поверхностной височной артерии (ПВА) и корковой ветвью средней мозговой артерии (СМА) [3, 4, 5]. В то же время, согласно крупным международным рандомизированным исследованиям EC-IC study и the Carotid Occlusion Surgery Study, для пациентов с симптомными стено-окклюзирующими заболеваниями (за исключением болезни мойя-мойя) применение экстра-интракраниального микроанастомоза не превосходит по эффективности консервативную терапию [6, 7]. Тем не менее, это методика до сих пор применяется в случаях лечения симптомной окклюзии внутренней сонной артерии [8].

Традиционно для ревазуляризации головного мозга используется одна ветвь ПВА — височная или лобная. В описываемом случае для увеличения объемного кровотока мы использовали технику одномоментного наложения «двуствольного» микроанастомоза для одновременной ревазуляризации двух регионов кровоснабжения СМА.

Описание клинического случая

Пациентка 67-лет поступила в РНХИ через 39 дней после ишемического инсульта, развившегося вследствие остро возникшей окклюзии правой внутренней сонной артерии с клиникой левосторонней спастической гемиплегии. Следует отметить, что в остром периоде заболевания пациентка проходила курс консервативной терапии в городской больнице по месту жительства, который значимого эффекта не принес.

По данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга — убедительных данных за наличие участков ишемии убедительно не выявлено. В режиме диффузно-взвешенных изображений (DWI) зон инфаркта мозговой ткани также не отмечено. При исследовании КТ-перфузии отмечено выраженное снижение перфузионных показателей в правом полушарии. Дигитальная субтракционная ангиография (ДСА) выявила окклюзию правой внутренней сонной артерии от устья глазной артерии до бифуркации (рис. 1). Эхокардиография патологии сердца не выявила.

После дообследования и предоперационной подготовки было выполнено хирургическое вмешательство — ревазуляризация правого полушария головного мозга путем наложения «двуствольного» экстра-интракраниального микроанастомоза между лобной и теменной ветвями ПВА и корковыми ветвями правой СМА. Непосредственно перед оперативным вмешательством для уточнения топографии донорских ветвей ПВА проводилась ультразвуковая разметка. После краниотомии в правой лобно-височной области в качестве реципиентов были выбраны 2 корковые ветви правой СМА, расположенные по разные стороны от Сильвиевой щели, после чего выполнено наложение двух микроанастомозов по типу «конец-в-бок». Оба анастомоза сформированы 10 узловыми швами монофиламентной нитью 10/0. Интраоперационная видеоангиография с использованием индоцианина зеленого (ICG) подтвердила функционирование обоих анастомозов (рис. 2).

Хирургическое вмешательство прошло без осложнений. После операции, с целью ранней профилактики тромбоза анастомозов пациентка принимала кишечнорастворимую форму ацетилсалициловой кислоты в дозировке 100 мг в сутки. Уже на третьи сутки после операции отмечена положительная динамика в виде значимого восстановления силы в левых конечностях от 0 баллов до 3 баллов в руке и в проксимальных отделах нижней конечности, в дальнейшем пациентка была вертикализована и на 10 сутки выписана на амбулаторное лечение по месту жительства с умеренным гемипарезом. При контрольном обследовании спустя 6 месяцев после оперативного лечения отмечен полный регресс неврологического дефицита, по данным ДСА — обе ветви анастомоза функционируют, кровоток в бассейне правой СМА удовлетворительный (рис. 3).

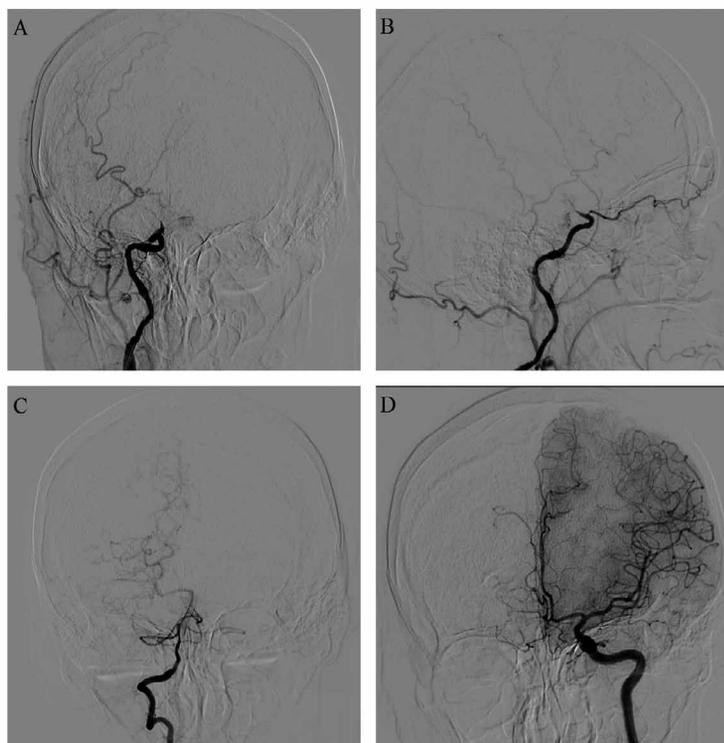


Рисунок 1. Дигитальная субтракционная ангиография (ДСА) правого каротидного бассейна в прямой (А) и боковой (В) проекциях демонстрирует полную окклюзию правой внутренней сонной артерии (ВСА) от устья глазной артерии до развилки. Вертебро-базиллярный (С) и Левый каротидный (D) бассейн не участвуют в коллатеральном кровотоке
Figure 1. Digital subtractive angiography (DSA) of the right carotid basin in frontal (A) and sagittal (B) projections demonstrates complete occlusion of the right internal carotid artery (ICA) from the ophthalmic artery origin to the bifurcation. Vertebrobasilar (C) and Left carotid (D) basins are not involved in collateral blood flow

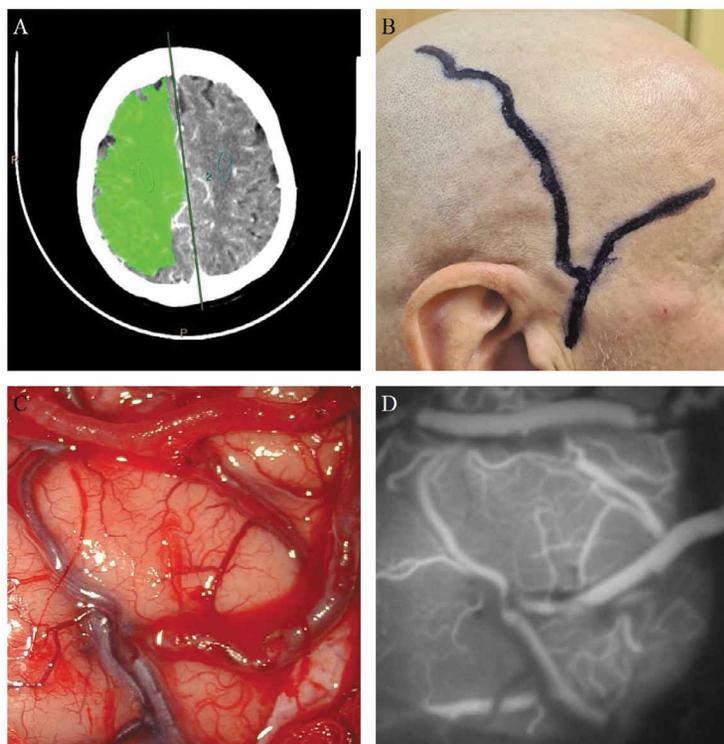


Рисунок 2. А — КТ-перфузия головного мозга демонстрирует выраженное снижение перфузионных показателей в правом полушарии. В — Ультразвуковая разметка донорских ветвей поверхностной височной артерии. С. — Двойной экстра-интракраниальный микроанастомоз. Интраоперационная фотография, D — Интраоперационная видеоангиография с индоцианином зеленым (ICG) демонстрирует функционирование обоих анастомозов.
Figure 2. A — CT-perfusion shows hypoperfusion in right brain hemisphere. B — Ultrasound navigation to detect frontal and parietal branches of superficial temporal artery. C — Double-barrel STA-MCA bypass. Intraoperative photo. D — Intraoperative indocyanine green angiography (ICG)

Обсуждение. История развития прямой микрохирургической реваскуляризации головного мозга путем создания экстра-интракраниального микроанастомоза насчитывает более 50 лет. Впервые эта методика была предложена нейрохирургами R. M. P. Donaghy и M. G. Yasargil и выполнена 30 октября 1967 г. профессором M. G. Yasargil пациенту с синдромом Марфана и полной окклюзией СМА

[9]. В дальнейшем эта методика нашла свое применение в лечении болезни мойя-мойя, а также при реконструктивной хирургии церебральных аневризм и опухолей основания черепа [10, 11, 12]. В последнее время активно изучается целесообразность и наличие положительного эффекта от создания микроанастомоза в лечении церебрального вазоспазма при разрыве интракраниальной аневризмы [13].

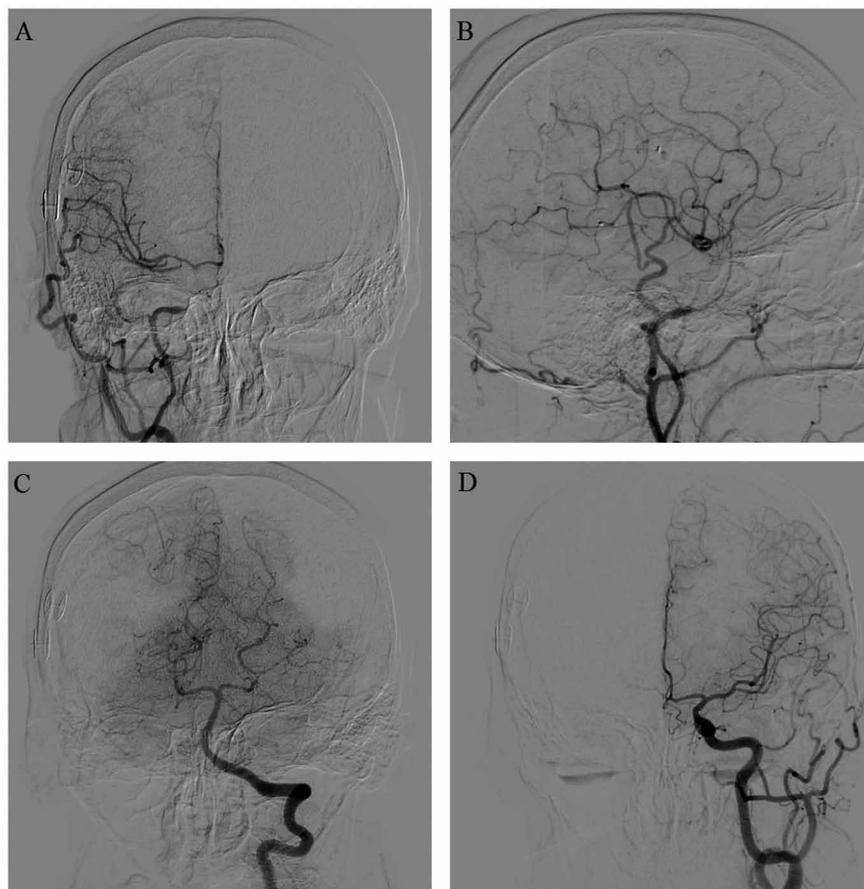


Рисунок 3. Контрольная дигитальная субтракционная ангиография (ДСА). А. — Прямая проекция, В. — Боковая проекция демонстрирует полную окклюзию правой внутренней сонной артерии (ВСА) от устья глазной артерии до развилки. Обе ветви анастомоза функционируют. С. — Вертебральный, D. Левый каротидный бассейн не участвует в коллатеральном кровотоке
Figure 3. Digital subtractive angiography (DSA) of the right carotid basin in frontal (A) and sagittal (B) projections demonstrates complete occlusion of the right internal carotid artery (ICA) from the ophthalmic artery origin to the bifurcation. Both branches of the anastomosis are functioning. Vertebralbasilar (C) and Left carotid (D) basins are not involved in collateral blood flow.

В то же время, эффективность применения этой методики при хронической ишемии головного мозга, обусловленной атеросклеротическим поражением прецеребральных и церебральных артерий остается обсуждаемой. Так, многочисленные рандомизированные исследования пришли к неутешительным результатам о сопоставимости эффектов хирургического вмешательства и медикаментозной терапии. Кроме того, согласно авторам этих исследований, реваскуляризирующие вмешательства имеют высокие риски послеоперационных ишемических и геморрагических осложнений (до 18,2 %) [6, 7, 14].

Несмотря на неутешительные результаты этих исследований, методика прямой реваскуляризации головного мозга стала достаточно активно использоваться в лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга и в ряде публикаций может поспорить с выводами вышеуказанных исследований [4, 8].

Традиционно для реваскуляризации используется одна донорская ветвь поверхностной височной артерии — теменная или лобная и крайне редко две ветви. Мы использовали технику наложения «двустебельного» микроанастомоза для реваскуляризации

разных регионов кровоснабжения СМА с хорошим функциональным исходом. Особенностью наблюдения явилось проведение оперативного вмешательства в раннем восстановительном периоде после перенесенного ишемического инсульта с сохраняющейся на фоне медикаментозной терапии грубой очаговой неврологической симптоматикой (левосторонняя гемиплегия) и отсутствием по данным СКТ головного мозга обширных зон ишемического поражения. В тоже время наличие выраженной гипоперфузии в правом полушарии явилось показанием к оперативному вмешательству. По нашим представлениям, именно отсутствие аперфузионных участков и глубокого необратимого повреждения полушария мозга является наиболее перспективным для восстановления неврологической симптоматики после проведения своевременной хирургической реваскуляризации при помощи ЭИКМА. Критериями эффективности проведенного реваскуляризирующего вмешательства в нашем случае явилась положительная динамика в виде значимого регресса неврологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде после восполнения кровотока в правом полушарии.

Следует отметить, что целесообразно дальнейшее изучение и определение точных показаний для проведения этого вида хирургического лечения с учетом оценки степени истощения церебрального перфузионного резерва. Вероятно, дальнейший научный поиск должен включать в себя не только изучение инструментальных методов оценки церебрального кровотока и его ауторегуляции, но и дополняться лабораторной диагностикой, характеризующей степень выраженности истощения церебрального перфузионного резерва.

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

Бобин Витальевич /
Bobinov Vasilii Vitalyevich
<http://orcid.org/0000-0003-0956-6994>

Туканов Никита Юрьевич /
Tukanov Nikita Yurievich
<http://orcid.org/0000-0001-9948-3433>

Горощенко Сергей Анатольевич /
Goroshchenko Sergey Anatolyevich
<http://orcid.org/0000-0001-7297-3213>

Петров Андрей Евгеньевич /
Petrov Andrey Evgenyevich
<http://orcid.org/0000-0002-3112-6584>

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

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

Литература/References

- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006 Jun 20;113(24):e873–923. doi: 10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1. Erratum in: *Circulation*. 2006 Nov 28;114(22):e617. PMID: 16785347.
- Wang YR, Cui WQ, Wu HY, Xu XD, Xu XQ. The role of T cells in acute ischemic stroke. *Brain Res Bull*. 2023 Mar 9; S0361–9230 (23) 00055-2. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.03.005. Epub ahead of print. PMID: 36906042.
- Li, Y., Wei, Y., Cao, Y., Lu, X., Yao, Y., & Wang, L. (2020). Severe cerebral edema induced by watershed shift after bypass in a patient with chronic steno-occlusive disease: a case report and short literature review. *BMC Neurology*, 20(1). doi:10.1186/s12883-020-01912-z
- Nussbaum, E. S., Paranjape, G. S., Lowary, J., & Nussbaum, L. A. (2020). Superficial temporal artery to middle cerebral artery (STA-MCA) bypass via retrograde arterial anastomosis in a patient with common carotid artery occlusion: a case report. *Acta neurochirurgica*, 162(1), 183–186. doi:10.1007/s00701-019-04145-3
- Rahme, R., Sudhakar, T. D., Alimi, M., White, T. G., Ortiz, R. A., & Langer, D. J. (2018). Cerebral Hyperperfusion Syndrome by the Numbers: Transient Focal Neurological Deficit, Imaging-Proven Focal Hyperperfusion, and High Graft Flow Rate Following Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery bypass in a Patient With Symptomatic Carotid Occlusion — Case Report. *Operative Neurosurgery*. doi:10.1093/ons/opy010
- EC/IC Bypass Study Group (1985). Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *The New England journal of medicine*, 313(19), 1191–1200. <https://doi.org/10.1056/NEJM198511073131904>
- Powers, W. J., Clarke, W. R., Grubb, R. L., Jr, Videen, T. O., Adams, H. P., Jr, Derdeyn, C. P., & COSS Investigators (2011). Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA*, 306(18), 1983–1992. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1610>
- Muroi, C., Khan, N., Bellut, D., Fujioka, M., & Yonekawa, Y. (2011). Extracranial-intracranial bypass in atherosclerotic cerebrovascular disease: report of a single centre experience. *British journal of neurosurgery*, 25(3), 357–362. <https://doi.org/10.3109/02688697.2010.551673>
- Операции реваскуляризации головного мозга в сосудистой нейрохирургии / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, В. Л. Леманев [и др.]. — Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «БИНОМ», 2014. — 270 с. — ISBN 978-5-9518-0636-9. [Operatsii revaskulyarizatsii golovnogo mozga v sosudistoi neurokhirurgii / V. V. Krylov, V. G. Dashyan, V. L. Lemenev i dr. — Moskva: Obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennostyu Izdatelskii dom BINOM, 2014—270 (In Russ.).]
- Шульгина А. А., Лукшин В. А., Коршунов А. Е., Белоусова О. Б., Пронин И. Н., Усачев Д. Ю. Современные тенденции диагностики и хирургического лечения болезни мойя-мойя. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко*. 2020;84(4):90103. [Shulgina A. A., Lukshin V. A., Korshunov A. E., Belousova O. B., Pronin I. N., Usachev D. Yu. Sovremennye tendentsii diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya bolezni moyiamoiya. *Zhurnal «Voprosy neurokhirurgii» imeni N. N. Burdenko*. 2020;84(4):90103 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/neiro20208404190>

11. 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., Zabrodskaya Yu. M., Potemkina E. G., Ushanov V. V., Tastanbekov M. M., Ivanova N. E. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). Siberian journal of oncology. 2022;21(4):110–123. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123> (In Russ.).]
12. Бобинов В. В., Горощенко С. А., Рожченко Л. В., Самочерных К. А., Петров А. Е. Исторические аспекты микрохирургического лечения церебральных аневризм. История медицины.— 2021. — Т. 7, № 2. — С. 179–188. — DOI 10.17720/2409-5583.t7.2.2021.08h. [Bobinov V. V., Goroshchenko S. A., Rozhchenko L. V., Samochnykh K. A., Petrov A. E. Istoricheskie aspekty mikrokhirurgicheskogo lecheniya tserebralnykh anevrizm. Istoriya meditsiny.— 2021. — Т. 7, № 2. — С. 179–188. (In Russ.).]
13. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Лукьянчиков В.А., Токарев А.С., Полунина Н.А., Сытник А.В., Солодов А.А., Григорьева Е.В., Кудряшова Н.Е., Гусейнова Г.К. Применение экстра-интракраниального микроанастомоза в лечении ишемии головного мозга у больных с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(3):49. [Krylov V. V., Dashyan V. G., Lukyanchikov V. A., Tokarev A. S., Polunina N. A., Sytnik A. V., Solodov A. A., Grigoreva E. V., Kudryashova N. E., Guseinova G. K. Primenenie ekstra-intrakranialnogo mikroanastomoza v lechenii ishemii golovnogogo mozga u bolnykh s netravmaticheskim subarakhnoidalnym krovoizliyaniem. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova 2016;116(3):49. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116314-9>
14. Kan, P., Srinivasan, V. M., Srivatsan, A., Kaufmann, A. B., Cherian, J., Burkhardt, J. K., Johnson, J., & Duckworth, E. A. M. (2021). Double-barrel STA-MCA bypass for cerebral revascularization: lessons learned from a 10-year experience. Journal of neurosurgery, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.3171/2020.9.JNS201976>



ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СТРУКТУРА, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

Н. Е. Воинов^{1,2,3}, А. Ю. Улитин^{1,2,4}, К. К. Куканов¹,
А. П. Герасимов¹, В. Е. Трофимов^{1,2}

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191104, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

² Кафедра нейрохирургии с курсом нейрофизиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»; Санкт-Петербург, Россия

³ Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»; Санкт-Петербург, Россия

⁴ СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

РЕЗЮМЕ.

АКТУАЛЬНОСТЬ. Первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов представляют собой плохо изученную группу заболеваний. Развитие у одного пациента нескольких патологических образований становится клинической проблемой, т.к. подобные ситуации не регламентируются рекомендациями и врачу приходится принимать решение, опираясь лишь на собственный опыт и здравый смысл. Ситуация, при которой в организме больного развивается несколько независимых друг от друга новообразований, вызывает научный интерес и наталкивает на мысль о генетической детерминированности процессов, а также ряде типовых эпигенетических поломок, приводящих к их возникновению.

В статье рассматриваются возможные причины, приводящие к одномоментному развитию менингиом, шванном черепных нервов, астроцитарных опухолей, аденом гипофиза и других, более редких церебральных опухолей, включая феномен «опухолевого коллизии».

ВЫВОДЫ. По всей видимости, первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов представляют собой нозологический кластер, включающий в себя состояния, вызванные различными по природе патогенетическими процессами.

В некоторых случаях новообразования объединяет явная генетическая детерминированность процессов канцерогенеза. Многие из них связаны с наследственными опухолевыми синдромами (нейрофиброматоз 1 и 2 типов, шванноматоз; туберозный склероз; синдромы Нуна, LEOPARD, Костелло, Легиуса, Тюрко, Ли-Фраумени, DICER1, фон Гиппеля–Линдау и многие другие). В других случаях прослеживаются механизмы паракринной природы процесса. Третьи, по всей видимости, действительно являются случайными сочетаниями спорадически возникающих опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первично-множественные церебральные опухоли, нейроонкология, менингиома, вестибулярная шваннома, аденома гипофиза, глиобластома, эпендимома, нейрофиброма, коллизионные опухоли, наследственные опухолевые синдромы, астроцитомы

Для цитирования: 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. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_122.

**MULTIPLE PRIMARY CEREBRAL TUMORS OF VARIOUS HISTOLOGICAL TYPES.
EPIDEMIOLOGY, STRUCTURE, GENETIC BACKGROUND**

N. E. Voinov^{1,2,3}, A. Yu. Ulitin^{1,2,4}, K. K. Kukanov¹, A. P. Gerasimov¹, V. E. Trofimov^{1,2}

¹A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery — branch of V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovsky St., Saint Petersburg 191014, Russia.

²Department of Neurosurgery with a Course of Neurophysiology, Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovsky St., Saint Petersburg 191014, Russia.

³World-Class Research Centre for Personalized Medicine, St. Petersburg, Russia.

⁴Department of Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY.

RELEVANCE. Primary-multiple cerebral tumors of various histological types represent a poorly studied group of diseases. The development of multiple pathological formations in a single patient becomes a clinical problem since such situations are not regulated by recommendations, and the doctor has to make a decision based solely on their own experience and common sense. The situation where several independent neoplasms develop in the patient's body generates scientific interest and leads to the idea of genetic determinism of processes, as well as a number of typical epigenetic abnormalities that lead to their occurrence.

The article examines possible causes that lead to the simultaneous development of meningiomas, schwannomas of cranial nerves, astrocytic tumors, pituitary adenomas, and other rarer cerebral tumors, including the phenomenon of «tumor collision.»

CONCLUSIONS. Apparently, primary-multiple cerebral tumors of various histological types constitute a nosological cluster that includes conditions caused by different pathogenetic processes.

In some cases, neoplasms are associated with clear genetic determinism of carcinogenesis processes. Many of them are linked to hereditary tumor syndromes (neurofibromatosis types 1 and 2, schwannomatosis; tuberous sclerosis; Noonan, LEOPARD, Costello, Legius, Turcot, Li-Fraumeni, DICER1, von Hippel-Lindau syndromes, and many others). In other cases, mechanisms of paracrine nature are observed. Thirdly, some cases appear to be random combinations of sporadically occurring tumors.

KEYWORDS: primary-multiple cerebral tumors, neuro-oncology, meningioma, vestibular schwannoma, pituitary adenoma, glioblastoma, ependymoma, neurofibroma, collision tumors, hereditary tumor syndromes, astrocytoma

For citation: 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. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_122.

Список сокращений:

ЦНС — центральная нервная система
 ПМЦО — первично-множественные церебральные опухоли
 ПМО — первично-множественные опухоли
 ЗНО — злокачественные новообразования
 ДНО — доброкачественные новообразования
 ЗООПН — злокачественная опухоль оболочек периферического нерва
 АКТГ — адренокортикотропный гормон
 СТГ — соматотропный гормон
 ТТГ — тиреотропный гормон
 ЛТ — лучевая терапия

Введение

Когда речь идет о множественном опухолевом поражении центральной нервной системы (ЦНС), клиническая мысль в первую очередь направлена в сторону диагностики метастазов.

Кроме того, существуют редкие состояния, когда множественный неопластический процесс обусловлен истинными опухолями ЦНС. Как правило, к таковым относят глиомы различной степени злокачественности, а также опухоли, развитие которых ассоциировано с хорошо описанными генетическими

синдромами (например нейрофиброматозом) [1]. Так, собственно, множественные опухоли ЦНС впервые и были описаны именно в контексте мультицентрических глиом R. Virchow в 1864 г. и W. Bradley в 1880 г.

Однако в последнее время всё чаще по всему миру выявляются случаи полинодулярного поражения ЦНС опухолями различных гистологических типов (ПМЦО), что ранее считалось редким явлением. При этом клиническая картина заболевания зачастую не укладывается в диагностические критерии известных синдромов [2].

Критериями (адаптировано по Т. Billroth, 1869 г.), которым должны соответствовать образования, чтобы считаться ПМЦО являются:

- 1) расположение в различных анатомических зонах ЦНС либо их нахождение в состоянии коллизии, то есть сосуществовании двух различных опухолей в пределах одного органа, без четкой границы между ними (при условии выполнения остальных критериев);
- 2) различная морфологическая структура опухолей;
- 3) способность каждой из опухолей самостоятельно метастазировать в случае злокачественности и при этом не являться метастазом другой.

Встречаемость первично-множественных опухолей (ПМО) в целом (включая опухоли вне ЦНС) составляет от 4 до 17 % [3]. Известно, что чаще данное состояние развивается у женщин старшей возрастной группы [4]. Статистика развития ПМЦО, в частности, не ведётся.

Концепция того, что за свою жизнь человек встречается лишь с одним злокачественным новообразованием (ЗНО), в настоящий момент меняется. Накапливается всё больше данных о том, что риск возникновения нового ЗНО выше для пациентов, уже имеющих онкологический анамнез [5]. Это может быть связано как с совершенствованием методов диагностики, так и с внедрением новых схем терапии, увеличивающих продолжительность жизни больных и, соответственно, риск развития метакронных ЗНО. Некоторые из них связаны с проведением лучевой терапии (ЛТ).

Целесообразно разделять ПМЦО на:

- синхронные, диагностированные одномоментно либо последовательно в течении 6 месяцев;
- метакронные, когда между выявлением новообразований прошло больше 6 месяцев;
- синхронно-метакронные и метакронно-синхронные — в случаях, когда имеется более 3 опухолей, диагностированных в различные временные промежутки.

Эпидемиология

По данным последнего на сегодняшний день отчёта CBTRUS, опубликованного в 2021 году, заболеваемость первичными опухолями ЦНС составляет 24,25 на 100 000 населения, а смертность — 4,43 на 100 000 [6]. По сравнению с предыдущим отчетом 2019 г. [7], показатель заболеваемости вырос (ранее — 23,4 на 100 000). Заболеваемость ЗНО составляет 7,06 на 100 000, а доброкачественными новообразованиями (ДНО) — 17,18 на 100 000. Женщины болеют чаще мужчин (26,95 против 21,35). К сожалению, в отчетах CBTRUS не предоставляются данные о распространённости ПМЦО [6].

В актуальном отчете о заболеваемости и смертности от ЗНО в России в 2021 году заболеваемость опухолями головного мозга составила 4,09 на 100 000 населения, причем мужчины заболевают ЗНО чаще (4,55 против 3,74). Смертность от опухолей ЦНС — 3,47 на 100 000 [8]. Достаточно сложно сравнивать данные отечественных и зарубежных отчетов, т.к. в России отсутствует достоверная ежегодная статистика по ДНО, которые занимают серьезный объём в структуре поражения ЦНС.

Однако в Российской Федерации, ведётся учет ПМО (но только злокачественных), заболеваемость которыми в России (в 2021 году) выросла и составила 39,9 (в 2020 г.— 36,0) на 100 000—10 % от всех выявленных ЗНО (в 2020 г.— 9,5 %). Среди них синхронные образования составили 26,3 %. Так, 6 % пациентов, состоящих на диспансерном учете по поводу ЗНО в РФ, имеют злокачественные ПМО различных органов и систем [8–9].

В мировой научной литературе удается найти лишь отрывистую информацию об эпидемиологии ПМЦО, собранную различными авторами на разном количестве материала. К. Nomura (1989 г.) сообщает, что ПМЦО, отличающиеся гистологическим строением, составляют 0,3 % от всех опухолей головного мозга [10], а E. Lee (2002 г.) считает, что заболеваемость ими не менее 10–15 человек на 100 000 [11].

Менингиомы и глиальные опухоли

Сочетание развития глиобластомы и менингиомы впервые описано в 1938 г. H. Cushing и L. Eisenhardt. С тех пор множество авторов упоминали об этом феномене в виде отдельных клинических случаев [11–16]. В 1991 г. A. Spallone et al., проанализировав многие из данных работ, пришли к выводу, что в большинстве наблюдений появление опухолей было связано либо с проведением лучевой терапии, либо с заболеванием факоматозами [11], [17].

B. Schoenberg (1977 г.) установил, что самой частой опухолью головного мозга при его множественном поражении новообразованиями различного гистологического генеза является менингиома. Это связывают с их высокой встречаемостью в популяции, медленным ростом и длительным временем от начала заболевания до момента постановки диагноза, что увеличивает вероятность их синхронной диагностики с другими опухолями [13, 18–21]. Кроме того, следует помнить, что менингиома и глиобластома являются наиболее распространенными опухолями ЦНС, и их совместное обнаружение в ряде наблюдений может оказаться случайным.

Тем не менее попытки определить генетические предпосылки развития менингиомы и глиобластомы у одного человека предпринимались многими авторами. J. Ruiz et al. (2015 г.) сообщили о мутации K409Q гена KLF4 в менингиомах, сочетающихся с глиобластомой [22]. K. Suzuki et al. (2010 г.) сделали предположение об онкогенном эффекте, вызываемом гиперэкспрессией рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF) у данной группы больных [16].

A. Miyagi et al. (1995 г.) описывают случай развития глиобластомы, менингиом и аденомы гипофиза (АГ) у пациентки, не имеющей факоматоза в анамнезе [14]. P. Linhares et al. (2013 г.) сообщили о больной с сочетанием глиосаркомы и менингиомы, которая оставалась в живых более 3 лет, что само по себе редкое явление [23]. Уникальным является наблюдение развития глиобластомы на фоне менингиоматоза (N. Zacharewski et al. (2022 г.)) [15].

K. Chamberlin et al. (2021 г.) впервые применили метод геномного секвенирования нового поколения (NGS) для коллизионных глиобластомы и менингиомы. Им удалось обнаружить наличие делеции *CDKN2A*, а также неописанные ранее мутации *TAF1L* и *CSMD3* в клетках глиобластомы [24].

Менингиомы и невриномы

В сравнении с другими ПМЦО, относительно часто можно встретить сочетание менингиомы со шванномами и нейрофибромами. Как правило, данные состояния связаны с развитием факоматозов из группы RAS-патий, например нейрофиброматоза 1 типа (частота встречаемости примерно 1 на 3000 новорожденных) [25]. Кроме того, такие ассоциации возможны (хотя и реже) и при нейрофиброматозе 2 типа (1 случай на 25 000 новорожденных) и шванноматозе [26].

Нейрофиброматоз 1 типа развивается как следствие мутаций в гене *NF1*, кодирующем белок нейрофибромин. Заболевание клинически проявляется образованием нейрофибром, глиом зрительного нерва, пилоцитарных астроцитом, менингиом, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (ЗООПН) [27].

Нейрофиброматоз 2 типа возникает при мутациях в гене *NF2*, кодирующем мерлин, обеспечивающий построение цитоскелета и участвующий в ряде сигнальных каскадов клетки. Отличительной особенностью синдрома является развитие двусторонних вестибулярных шванном. Кроме них возможно возникновение менингиом и эпендимом [26].

Выявление множественных шванном (но не вестибулярных) и менингиом наблюдается при шванноматозе.

Все эти заболевания имеют наследственный характер и наследуются по аутосомно-доминантному типу. В половине случаев мутации возникают *de novo*.

Менингиомы и аденомы гипофиза

АГ и менингиома являются наиболее распространенными доброкачественными интракраниальными опухолями, однако их сочетание встречается крайне редко [28]. В настоящий момент в литературе описано не более 100 таких наблюдений, большинство из которых являются лишь документацией данного факта. Следует отметить, что значительная часть менингиом в этих парах имеет параселлярную локализацию [29–31]. Довольно уникальный в этом плане случай описывают L. da Costa et al. (2007 г.) — сочетание АГ и менингиомы IV желудочка [32]. Также редкими являются наблюдения метакхронных рецидивирующей гормонально-неактивной АГ и менингиомы крыльев клиновидной кости (Wu R. et al., 2020 г.) [33]; АГ и менингиомы большого затылочного отверстия (A. Ben Nsir et al., 2017 г.) [34]. A. Kumaria et al. (2017 г.) описали развитие двусторонних менингиом (одна из которых атипическая) в сочетании с редким видом маммосоматоформноклеточной АГ (секретирующей пролактин и соматотропный гормон (СТГ)) [35].

В крупном ретроспективном исследовании китайских учёных (H. Zhu et al., 2017 г.) было установлено, что из 8197 больных 57 (0,7 %) имели сочетанные менингиому и АГ. Средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 9,8$ лет (от 20 до 71 лет), женщины занимали

большую долю в выборке (44 женщины против 13 мужчин). В подавляющем большинстве случаев опухоли диагностировались синхронно. АГ чаще являлись гормонально-неактивными, однако встречались варианты опухолей, секретирующих адренокортикотропный гормон (АКТГ), СТГ и пролактин. Многими авторами замечено, что, хотя из всех гормонально-активных АГ чаще встречается пролактинома, в структуре множественного поражения она уступает свои позиции соматотропине [30, 36–37].

K. Friend et al. (1999 г.) продемонстрировал, что активация оси СТГ/ИФР-1 реально увеличивала скорость роста менингиом [38].

Замечено также, что сочетание аденом гипофиза и менингиом коррелирует с женским полом и пожилым возрастом пациентов.

Интересен факт, что при диагностике данного сочетания опухолей обнаруживается гиперактивация сигнального пути mTOR на фоне снижения экспрессии *MEN1*, чего не встречается при их изолированном развитии.

Аденомы гипофиза и глиальные опухоли

Первое описание такой ассоциации дал M. Ezura et al. (1986 г.): АГ была обнаружена вместе с анапластической астроцитомой [39]. В 2009 г. S. Furtado et al. было описано сочетание ТТГ-секретирующей АГ (которая считается редкой даже в sporadicческой заболеваемости) и глиомы низкой степени злокачественности [40]. Позднее S. Jaiswal (2012 г.) и H. Naik (2018 г.) сообщили о развитии АГ с доброкачественной и анапластической глиомами соответственно [41–42]. Редкий случай сочетания АГ (пролактиномы) и глиобластомы описан A. Alshalawi et al. в 2019 г. [43]. A. Mangiola et al. (2005 г.) пишут о обнаружении АГ у пациентки с глиоматозом головного мозга. Y. Tajika et al. (1989 г.) зарегистрирован случай АГ и ганглиоцитомы [44].

J. Turcot в 1959 г. описал пациентку с глиобластомой, страдающую, помимо этого, полипозом толстого кишечника — данное сочетание впоследствии будет названо синдромом, носящим его имя [45]. E. Naydenov et al. в 2012 г. обнаружили сочетание глиобластомы, АГ и колоректальной карциномы, расценив это как необычный вариант данного синдрома [46].

Нельзя оставить без внимания факт появления церебральных глиальных опухолей после облучения АГ. Радиоиндуцированные метакхронные опухоли имеют собственный, отличный от sporadicческих, патогенез образования, тем не менее, являющийся ещё одной причиной развития ПМЦО. M. Brada et al. (1992 г.) изучили 334 случая АГ, когда после хирургического лечения проводили лучевую терапию (средняя доза 45 Гр): у двух пациентов развились радиоиндуцированные опухоли — две астроцитомы, две менингиомы и одна анапластическая менингиома [47]. Характерно, что ни в одном случае злокачественной трансформации АГ не было

отмечено. P. Vreen (1998 г.) при анализе отдаленных результатов лечения 120 больных с нефункционирующими АГ выявил у двух больных возникновение вторичных опухолей после ЛТ в дозе 50 Гр: глиобластомы через 7,5 лет и менингиомы через 8 лет [48–49]. В 2005 г. Улитин А. Ю. и соавт. описывают пациентку с радионаведённой глиобластомой, развившейся спустя два года после адьювантной ЛТ (54 Гр) АГ [49].

Аденомы гипофиза и краниофарингиомы

Хотя опухоли хиазмально-селлярной области являются распространенными в популяции, одновременная находка АГ и краниофарингиомы чрезвычайно редка. На сегодняшний день зарегистрировано лишь 14 таких случаев [50]. Сообщалось о пролактин-секретирующей АГ (8 случаев), АКТГ-секретирующей (2 случая), ТТГ-секретирующей (1 случай) и гормонально-неактивных аденомах гипофиза (3 случая) в сочетании с развившимися одновременно краниофарингиомами [50].

М. Cusimano et al. (1988 г.) предположили, что потеря ингибирующего гипоталамического дофаминергического стимула из-за компрессии ножки гипофиза краниофарингиомой тесно связана с патогенезом лактотрофной гиперплазии и развитием пролактиномы [51]. Однако это не объясняет формирование гормонально-неактивных или АКТГ-секретирующих АГ [50].

Другие редкие сочетания

В литературе имеются упоминания и о других, редких ассоциациях опухолей ЦНС, однако их скудное количество не позволяет сделать каких-либо однозначных выводов о причинах и истинной частоте множественного опухолевого поражения головного мозга. К примеру, описаны сочетания менингиомы и солитарной фиброзной опухоли [52], менингиомы и краниофарингиомы [53], ЗООПН тройничного нерва и глиобластомы [54], эпидермоидной опухоли и невриномы тройничного нерва [55], эпидермоидной опухоли и глиомы [56], первичной В-клеточной лимфомы ЦНС и анапластической астроцитомы [57], центральной нейроцитомы и эпидермоидной опухоли [58], АГ и шванномы [59], АГ и ганглиоцитомы [60], АГ и питуцитомы [61], АГ и эпендимомы [62], АГ и медуллобластомы [63], менингиомы и субэпендимомы [64], атипической тератоидно-рабдоидной опухоли и ганглиоглиомы [65], хориоидпапилломы и анапластической астроцитомы [65], хориоидкарциномы и пилоцитарной астроцитомы [65].

Обсуждение

За весь период изучения проблемы было предложено несколько теорий, пытающихся объяснить механизмы запуска процессов, приводящих к множественному первичному росту опухолей ЦНС различных гистологических типов, однако их этиология и патогенез до сих пор остаются неясны.

В 1933 г. A. Lacassagne выдвинул концепцию и понятие радиоиндуцированных опухолей, развивающихся под воздействием терапевтических доз облучения (хотя этиология данных опухолей и является известной, мы считаем нужным упоминать о них в данной статье) [66]. Критерии для постановки такого диагноза, разработанные W.G. Cahan в 1948 г., а затем дополненные J.L. Schrantz, С.А. Araoz и О. Al-Mefty, звучат следующим образом [67–69]:

- 1) опухоль не должна быть диагностирована до облучения;
- 2) опухоль должна возникать в зоне облучения;
- 3) между проведением лучевой терапии и возникновением опухоли должен пройти значительный промежуток времени (обычно более 5 лет);
- 4) отсутствие в семейном анамнезе факоматозов;
- 5) опухоль должна быть исследована и гистологически отличаться от облучаемой.

Считается, что среди радиоиндуцированных опухолей на менингиомы приходится около 70 %, 20 % — на глиомы и около 10 % — на саркомы [70], [71].

Значительная часть ПМЦО связана с наличием у больного одной из форм факоматоза — гетерогенной группы наследственных нейро-кожных заболеваний, отличительной чертой которых является поражение производных эктодермы — кожи и ее дериватов, нервной системы, сетчатки, висцеральных органов [72]. Причины их развития изучены достаточно хорошо и включают в себя мутации в генах-супрессорах опухолевого роста. Частота их встречаемости варьируется от синдрома к синдрому, а заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу с переменной экспрессией и высокой пенетрантностью.

Церебральные опухолевые проявления имеют следующие факоматозы: нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена); синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло; Легиуса. Кроме них существует ряд наследственных синдромов, не относящихся к группе RAS-патий, но имеющих нейроонкологические фенотипы: нейрофиброматоз 2 типа; шванноматоз; туберозный склероз; синдромы Тюрко, Ли-Фраумени, DICER 1, фон Гиппеля–Линдау, Каудена, Горлина, предрасположенности к рабдоидным опухолям, семейной параганглиомы, меланомы-астроцитомы, предрасположенности к опухолям VAP1, ELP1-медуллобластомы, Луи-Бар, Вискотта–Олдрича, Блума, а также анемия Фанкони, пигментная ксеродерма и ретинобластома. Каждое из приведенных заболеваний потенциально (а некоторые, например нейрофиброматоз, в подавляющем большинстве случаев) может дать развитие множественному нейроонкологическому процессу. Так, мутации гена *NF1* приводят к появлению множественных нейрофибром, глиом и менингиом.

Если не рассматривать терапевтические факторы (развитие радиоиндуцированных опухолей), авторы объясняют развитие ПМЦО по-разному: одни — активацией сигнальных путей рецепторных тиразинки-

наз, другие полагают, что одна опухоль может секретировать факторы роста, иницирующие неонкогенез в другом тканевом ростке [30, 73]. Третьи говорят об экзогенном воздействии вредных биологически активных веществ или наличии общих генетических факторов. Также не стоит отбрасывать и точку зрения, что ПМЦО могут являть собой лишь редкое сочетание спорадических случаев, не имеющих общих причин и звеньев патогенеза [73]. Подтвердить или опровергнуть ни одну из этих концепций, в настоящее время пока не удалось.

Имеющаяся теория о так называемой «опухольной коллизии» [74] может объяснить лишь часть случаев развития ПМЦО, т.к. она предполагает наличие прямого, тесного контакта между новообразованиями. Данный феномен также трактуется по-разному, и в литературе описаны 4 основные теории развития таких опухолей.

1. Воздействие канцерогена (в т.ч. локальное), повышающего вероятность развития онкологического процесса в одной анатомической зоне [75].
2. Одно новообразование индуцирует развитие другого посредством паракринных эффектов, изменяющих микроокружение [76].
3. Генетические мутации, приводящие к фенотипически гетерогенной дифференцировке клональных клеток [77].
4. Случайность событий [78].

Пожалуй, самое раннее употребление термина «коллизионные опухоли» встречается в работе К. Themel (1955 г.) при описании развития карциномы и саркомы в рубце легкого у пациента, перенесшего туберкулёз [79]. Мы также склонны использовать данный термин, поскольку он отражает концепцию взаимного влияния различных новообразований друг на друга. На данный момент такие опухоли изучены недостаточно и описаны преимущественно в онкодерматологии и общей онкологии, а их упоминания в нейроонкологии чрезвычайно редки [80].

Говоря о паракринном механизме развития коллизионных опухолей, вероятная роль присваивается фактору роста тромбоцитов (*PDGF*). Было обнаружено, что три его субъединицы — *PDGF-AA*, *PDGF-BB* и *PDGF-AB* — секретируются астроцитами. Рецептор *PDGFβR* присутствует в клетках менингиомы. Доказано, что *PDGF-BB*, воздействуя на эти рецепторы, стимулирует деление клеток менингиомы. В результате астроцитомы могут индуцировать образование менингиом, однако эта гипотеза не объясняет, почему в большинстве случаев при астроцитомах этого не происходит [81].

Возможно, имеются не идентифицированные факторы параселлярной индукции роста менингиомы и выделение их в отдельный класс (коллизия с АГ) [82].

Наличие в структуре ПМЦО эпидермоидных образований дало основание предположить, что коллизионный процесс связан с хроническим воспалением вследствие постоянного раздражающего контакта

содержимого эпидермоидных кист и окружающих здоровых тканей, который приводит к неонкогенезу [58].

Ген-супрессор опухолевого роста *NDRG2*, находящийся на длинном плече 14 хромосомы, инактивация которого ассоциирована с развитием злокачественных менингиом, может быть инактивирован и в клетках глиобластомы и приводит к их сочетанному развитию [83]. Имеются данные, что этот же ген может служить и общим патогенетическим фактором в развитии пролактиномы и пилоцитарных астроцитов [84].

Еще одной точкой соприкосновения в развитии пролактиномы и астроцитомы является *ERα* — рецептор, через который реализуется большинство эффектов эстрогенов. Одни исследования показали, что опосредованная эстрадиолом активация *ERα* приводит к росту астроцитомы, а другие продемонстрировали повышенную экспрессию *ERα* в пролактиномах. Это явление, вероятно, может способствовать онкогенезу за счет аутокринного или паракринного действия основного фактора роста фибробластов (*bFGF*) и фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*). Другой ключевой концепцией, наблюдаемой *in vitro* и *in vivo*, является экспрессия гена, трансформирующего опухоль гипофиза (*PTTG*), индуцируемого эстрогенами и *bFGF*, что способствует пролиферации лактотрофов и образованию опухолей. Наличие повышенного *ERα* как в пролактиномах, так и в пилоцитарных астроцитомах может быть связано с общим патогенетическим субстратом, который поможет пролить свет на патофизиологию двух, казалось бы, не связанных между собой опухолей. Этот механизм также заставляет задуматься о новых терапевтических стратегиях, таких как антагонисты рецептора эстрогена, как части консервативного лечения [84].

Роль обнаруженных недавно мутаций *TAF1L* и *CSMD3* в клетках коллизионной глиобластомы до конца не ясна [24]. *TAF1L* является гомологом *TAF1*, играющего центральную роль в транскрипции генов и пролиферации клеток, а снижение его экспрессии связано с сопутствующим снижением экспрессии *CDKN1B* и угнетением апоптоза [85], что фенотипически ассоциировано с синдромом множественной эндокринной неоплазии IV типа. Считается, что ген *CSMD3* действует как трансмембранный рецептор, регулирующий развитие дендритов. Несколько исследований подтверждают роль *CSMD3* как супрессора опухолей в тканях вне ЦНС [86]. Имеются данные, говорящие, что изменения *CSMD3* присутствуют в 4 % глиом [87], а в одной работе наличие его мутации даже связывается с лучшим прогнозом [88].

Недавнее исследование геномики глиом, возникающих на фоне нейрофиброматоза 1 типа, выявило наличие мутаций *ATRX*, гомозиготной делеции *CDKN2A* и мутации *TP53* в опухолях [89].

Генетические нарушения в АГ включают хромосомные делеции 1p, 2q, 4, 5, 6, 11q, 12q, 13q и 18q

и сверхэкспрессию 9q, 16p, 17p, 19 и 20q. Функциональные аденомы имеют больше таких дисбалансов, чем нефункциональные, что соответствует, в частности, делециям хромосом 4 и 18q, а также сверхэкспрессии хромосом 17 и 19 [90]. В эпэндиомах были обнаружены делеция хромосомы 22 и сверхэкспрессия генов на хромосомах 1, 6, 7, 9–13, 16, 17, 19 и 20 [91]. Следовательно, согласно вышеупомянутым исследованиям, сверхэкспрессия генов на хромосомах 17 и 19 может быть общим геномным нарушением, связанным с эпэндиомами и аденомами гипофиза. Тут стоит отметить, что именно на хромосоме 17 расположен ген *NFI* (17q11.2), связанный с развитием нейрофиброматоза 1 типа и многих ПМЦО.

Нужно сказать, что гормонально-неактивные микроаденомы гипофиза, возможно, существуют у каждого десятого жителя планеты, поэтому их сочетание с другими видами опухолей должны выявляться особенно часто.

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, роста, апоптоза и метаболизма [92–93]. Рядом авторов отмечается его важная роль в развитии сочетаний аденом гипофиза и менингиом [94–96]. Известно, что как спорадические, так и связанные с различными опухолевыми синдромами случаи развития новообразований ЦНС бывают ассоциированы с гиперактивацией сигнального пути mTOR [97]. *MEN1* может регулировать путь mTOR путем ингибирования AKT в нейроэндокринных опухолях [98]. У пациентов, имеющих сочетание аденом гипофиза и менингиом, снижена экспрессия *MEN1*, а сигнальный путь mTOR гиперактивирован. Это может служить потенциальной мишенью для терапии рапамицином — ингибитором mTOR с сильным иммунодепрессивным и антипролиферативным действием, а дополнительное применение аналогов соматостатина может повысить чувствительность клеток опухоли к препарату [28, 99]. Активация данного сигнального каскада наблюдается и при туберозном склерозе, некоторые из фенотипов которого проявляются новообразованиями ЦНС.

Подавление опосредованного Т-клетками иммунитета у больных с глиомами может приводить к нарушению подавления пролиферации В-клеток, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, и, как следствие, развитию В-клеточной лимфомы ЦНС [57].

Заключение.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в течение жизни у человека может развиваться несколько опухолей ЦНС различной степени злокачественности.

Мы разделяем точку зрения большинства отечественных и зарубежных авторов, что концепция ПМЦО различной гистологической структуры включает в себя несколько патогенетически независимых процессов онкогенеза, что требует четкого разделения. В некоторых случаях новообразования объединяет явная генетическая детерминированность процессов опухолеобразования, а также ряд типовых эпигенетических поломок, приводящих к возникновению множественного поражения. В других, «коллизонных опухолях» прослеживаются механизмы паракриной природы процесса. Третьи, по всей видимости, действительно являются спорадическими и их сочетания являются случайным событием.

Тем не менее для практикующего врача, в первую очередь нейрохирурга, на передний план выступает не вопрос патогенеза или этиологии процесса, а проблема определения оптимальной нейрохирургической тактики лечения больного, поскольку в настоящий момент не разработано ни классификаций первично-множественных церебральных опухолей, ни клинических рекомендаций, регламентирующих тактику нейрохирургического лечения. Частая связь множественного церебрального поражения с наследственными опухолевыми синдромами диктует необходимость создания мультидисциплинарной команды, включающей в себя, помимо нейрохирурга и нейроонколога, клинического генетика.

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

Финансирование. Это исследование не потребовало дополнительного финансирования. **Financing.** This study required no funding.

ORCID авторов:

Воинов Никита Евгеньевич — 0000-0001-6608-935X

Улитин Алексей Юрьевич — 0000-0002-8343-4917

Кужанов Константин Константинович —

0000-0002-1123-8271

Герасимов Александр Павлович — 0000-0001-9787-8132

Трофимов Валерий Евгеньевич — 0000-0003-3572-743X

Список литературы

1. Трофимов В. Е. Множественные злокачественные церебральные глиомы. Клиникопатоморфологические особенности и результаты комплексного лечения / В. Е. Трофимов, А. Ю. Улитин, М. В. Мацко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. [Multiple malignant cerebral gliomas. Clinical-pathomorphological features and results of complex treatment / Trofimov V. E., Ulitin A. Yu., Matsko M. V., Matsko D. E., Melchenko S. A., Voinov N. Ev., V. O. M., Ulitin G. A. // Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.] — 2022. — Т. 14, № 4. — С. 89–97. — DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_89. — EDN IOKOYC.
2. Воинов, Н.Е., Улитин, А.Ю., Лавровский, П.В., Нечаева, А.С., Потемкина, Е.Г., Олюшин, В.Е., Бахтёр, Б. Первично-множественные церебральные опухоли различной ги-

- стологической структуры (описание клинических случаев). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. [Primary multiple cerebral tumors with different histological structures (clinical cases) / Voinov N. E., Ulitin A. Yu., Lovrovskii P. V., Nechaeva A. S., Potemkina E. G., Olyushin V. E., Bakhtier B. // Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.] — 2020. 12(1). Pp. 55–63. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42874077>.
3. Goncharenko, G. V. Primary multiple malignant tumors most common localizations cancer — cancer study clinics. Research'n Practical Medicine Journal. 2016. 2(4). Pp. 59–65. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-4-59-65. URL: <http://www.rpmj.ru/rpmj/article/view/102>.
 4. Сельчук В. Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): автореф. дис. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): автореф. дис. Москва, 1994. Pp. 63–66.
 5. Tabuchi, T., Ito, Y., Ioka, A., Miyashiro, I., Tsukuma, H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. Cancer science. 2012. 103(6). Pp. 1111–20. DOI:10.1111/j.1349-7006.2012.02254.x. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364479>.
 6. Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. Neuro-Oncology. 2021. 23(Supplement_3). Pp. iii1–iii105. DOI:10.1093/neuonc/noab200. URL: https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/Supplement_3/iii1/6381476.
 7. Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., 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 2012–2016. Neuro-oncology. 2019. 21 (Suppl 5). Pp. v1–v100. DOI:10.1093/neuonc/noz150. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31675094>.
 8. Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Шахзадова, А. О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. ISBN:978-5-85502-280-3.
 9. Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Шахзадова, А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2021.
 10. Nomura, K. [Analysis of therapeutic factors related to survival rate for malignant glioma patients — report from Brain Tumor Registry in Japan, Vol. 6, 1987]. Gan no rinsho. Japan journal of cancer clinics. 1989. 35(11). Pp. 1219–25. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2810771>.
 11. Lee, E.-J., Chang, C.-H., Wang, L.-C., Hung, Y.-C., Chen, H.-H. Two primary brain tumors, meningioma and glioblastoma multiforme, in opposite hemispheres of the same patient. Journal of Clinical Neuroscience. 2002. 9(5). Pp. 589–591. DOI:10.1054/jocn.2002.1086. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586802910866>.
 12. Strong, A.J., Symon, L., MacGregor, B.J., O'Neill, B. P. Coincidental meningioma and glioma. Report of two cases. Journal of neurosurgery. 1976. 45(4). Pp. 455–8. DOI:10.3171/jns.1976.45.4.0455. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/45/4/article-p455.xml>.
 13. Schoenberg, B. S. Multiple primary neoplasms and the nervous system. Cancer. 1977. 40(4 Suppl). Pp. 1961–7. DOI:10.1002/1097-0142(197710)40:4+<1961::aid-cnrcr2820400831>3.0.co;2-g. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/409481>.
 14. Miyagi, A., Maeda, K., Sugawara, T., Sawada, T., Tsubokawa, T. [Triple primary intracranial tumors of different cell types: a case report]. No shinkei geka. Neurological surgery. 1995. 23(6). Pp. 531–6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609838>.
 15. Zacharewski, N., Movahed-Ezazi, M., Song, X., Mehta, T., Manjila, S. De Novo Glioblastoma Masqueraded within a Hemispheric Dural Meningiomatosis: Rare Imaging Findings and Rationale for Two-Stage Resection. Journal of neurological surgery reports. 2022. 83(2). Pp. e44–e49. DOI:10.1055/s-0042-1749215. URL: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1749215>.
 16. Suzuki, K., Momota, H., Tonooka, A., Noguchi, H., Yamamoto, K., Wanibuchi, M., Minamida, Y., Hasegawa, T., Houkin, K. Glioblastoma simultaneously present with adjacent meningioma: case report and review of the literature. Journal of Neuro-Oncology. 2010. 99(1). Pp. 147–153. DOI:10.1007/s11060-009-0109-9. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-009-0109-9>.
 17. Spallone, A., Santoro, A., Palatinsky, E., Giunta, F. Intracranial meningiomas associated with glial tumours: a review based on 54 selected literature cases from the literature and 3 additional personal cases. Acta neurochirurgica. 1991. 110(3–4). Pp. 133–9. DOI:10.1007/BF01400681. URL: <http://link.springer.com/10.1007/BF01400681>.
 18. Velho, V., Sadhwani, N., Bhide, A. Collision tumors: A rare case report. Asian Journal of Neurosurgery. 2020. 15(03). Pp. 741–744. DOI:10.4103/ajns.AJNS_219_19. URL: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/ajns.AJNS_219_19.
 19. Domenicucci, M., Artico, M., Nucci, F., Salvati, M., Ferrante, L. Meningioma following high-dose radiation therapy. Clinical Neurology and Neurosurgery. 1990. 92(4). Pp. 349–IN 4. DOI:10.1016/0303-8467(90)90063-B. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1963827>.
 20. Zuccarello, M., Sawaya, R., DeCourten-Meyers, G. Glioblastoma occurring after radiation therapy for meningioma: case report and review of literature. Neurosurgery. 1986. 19(1). Pp. 114–9. DOI:10.1227/00006123-198607000-00019. URL: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/19/1/114/2746231>.
 21. Kukanov, K.K., Vorobyova, O.M., Zabrodskaya, Y.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). Pp. 110–123. DOI:10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123. URL: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/2247>.
 22. Ruiz, J., Capilla, E., Díaz, J.F., Ruiz, J.A., Andrade, J., Hernández, T., Mollejo, M., Meléndez, B. Secretory meningioma with KLF4 K409Q mutation in collision with glioma. Clinical Neuropathology. 2015. 34(11). Pp. 322–329. DOI:10.5414/NP300860. URL: http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=13629&doi=10.5414/NP300860&L=0.
 23. Linhares, P., Martinho, O., Carvalho, B., Castro, L., Lopes, J.M., Vaz, R., Reis, R. M. Analysis of a synchronous gliosarcoma and meningioma with long survival: A case report and review of the literature. Surgical neurology international. 2013. 4(1). Pp. 151. DOI:10.4103/2152-7806.122229. URL: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/analysis-of-a-synchronous-gliosarcoma-and-meningioma-with-long-survival-a-case-report-and-review-of-the-literature/>.
 24. Chamberlin, K., Chamberlin, G., Saunders, K., Khagi, S. Next-generation sequencing reveals novel mutations in a collision tumor

- of glioblastoma and meningioma. *CNS oncology*. 2021. 10(2). Pp. CNS 70. DOI:10.2217/cns-2020-0029. URL: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/cns-2020-0029>.
25. Williams, V.C., Lucas, J., Babcock, M.A., Gutmann, D.H., Korf, B., Maria, B. L. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009. 123(1). Pp. 124–33. DOI:10.1542/peds.2007-3204. URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/123/1/124-133/71931>.
26. Asthagiri, A.R., Parry, D.M., Butman, J.A., Kim, H.J., Tsilou, E.T., Zhuang, Z., Lonsler, R.R. Neurofibromatosis type 2. *The Lancet*. 2009. 373(9679). Pp. 1974–1986. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60259-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476995>.
27. Nix, J.S., Blakeley, J., Rodriguez, F. J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathologica*. 2020. 139(4). Pp. 625–641. DOI:10.1007/s00401-019-02002-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30963251>.
28. Zhu, H., Miao, Y., Shen, Y., Guo, J., Xie, W., Zhao, S., Dong, W., Zhang, Y., Li, C. The clinical characteristics and molecular mechanism of pituitary adenoma associated with meningioma. *Journal of translational medicine*. 2019. 17(1). Pp. 354. DOI:10.1186/s12967-019-2103-0. URL: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-2103-0>.
29. de Vries, F., Lobatto, D.J., Zamanipoor Najafabadi, A.H., Kleijwegt, M.C., Verstegen, M.J.T., Schutte, P.J., Biermasz, N.R., van Furth, W.R. Unexpected concomitant pituitary adenoma and suprasellar meningioma: a case report and review of the literature. *British journal of neurosurgery*. 2019. Pp. 1–5. DOI:10.1080/02688697.2018.1556782. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02688697.2018.1556782>.
30. Amirjamshidi, A., Mortazavi, S.A., Shirani, M., Saeedinia, S., Hanif, H. “Coexisting pituitary adenoma and suprasellar meningioma—a coincidence or causation effect: report of two cases and review of the literature”. *Journal of surgical case reports*. 2017. 2017(5). Pp. rjx039. DOI:10.1093/jscr/rjx039. URL: <https://academic.oup.com/jscr/article/doi/10.1093/jscr/rjx039/3844732>.
31. Cannavò, S., Curtò, L., Fazio, R., Paterniti, S., Blandino, A., Marafioti, T., Trimarchi, F. Coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma and intracranial meningioma: a case report and review of the literature. *Journal of endocrinological investigation*. 1993. 16(9). Pp. 703–8. DOI:10.1007/BF03348915. URL: <http://link.springer.com/10.1007/BF03348915>.
32. da Costa, L., Riva-Cambrin, J., Tandon, A., Tymianski, M. Pituitary Adenoma Associated with Intraventricular Meningioma: Case Report. *Skull Base*. 2007. 17(5). Pp. 347–351. DOI:10.1055/s-2007-986440. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330434>.
33. Wu, R., Ma, T., Jia, G., Qin, H. The coexistence of recurrent pituitary adenoma and meningioma: case report. *Translational Cancer Research*. 2020. 9(5). Pp. 3766–3770. DOI:10.21037/tcr.2020.03.78. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35117741>.
34. Ben Nsir, A., Khalfou, S., Hattab, N. Simultaneous Occurrence of a Pituitary Adenoma and a Foramen Magnum Meningioma: Case Report. *World neurosurgery*. 2017. 97. Pp. 748.e1–748.e2. DOI:10.1016/j.wneu.2016.10.108. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187887501631097X>.
35. Kumaria, A., Scott, I.S., Robertson, I.J. An unusual pituitary adenoma coexistent with bilateral meningiomas: case report. *British journal of neurosurgery*. 2019. 33(5). Pp. 579–580. DOI:10.1080/02688697.2017.1386283. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02688697.2017.1386283>.
36. Guaraldi, F., Prencipe, N., di Giacomo, V., Scanarini, M., Gasco, V., Gardiman, M.P., Berton, A.M., Ghigo, E., Grottolli, S. Association of craniopharyngioma and pituitary adenoma. *Endocrine*. 2013. 44(1). Pp. 59–65. DOI:10.1007/s12020-013-9892-3. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-013-9892-3>.
37. Mathuriya, S.N., Vasishta, R.K., Dash, R.J., Kak, V.K. Pituitary adenoma and parasagittal meningioma: an unusual association. *Neurology India*. 2000. 48(1). Pp. 72–4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751818>.
38. Friend, K.E., Radinsky, R., McCutcheon, I.E. Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: effect of a specific receptor antagonist. *Journal of neurosurgery*. 1999. 91(1). Pp. 93–9. DOI:10.3171/jns.1999.91.1.0093. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/91/1/article-p93.xml>.
39. Ezura, M., Kayama, T., Sakurai, Y., Ogawa, A., Wada, T. [A case of anaplastic astrocytoma associated with pituitary adenoma]. *No shinkei geka. Neurological surgery*. 1988. 16(13). Pp. 1505–9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3226501>.
40. Furtado, S. V, Dadlani, R., Ghosal, N., Mahadevan, A., Shankar, S.K., Hegde, A. S. Co-existing thyrotropin secreting pituitary adenoma and low grade glioma: clinical considerations and literature review. *Journal of neurosurgical sciences*. 2009. 53(2). Pp. 71–5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546848>.
41. Jaiswal, S., Vij, M., Jaiswal, A.K., Chand, G., Behari, S., Kumarjain, V. Ossifying pituitary adenoma co-existing with astrocytoma and pituitary adenoma associated with gangliocytoma: two unusual conditions. *Turkish neurosurgery*. 2012. 22(1). Pp. 127–33. DOI:10.5137/1019-5149.JTN.3398-10.0. URL: http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.3398-10.0.
42. Naik, H., Vernon, V., Gade, P., Bhopale, L., Guha, A. Anaplastic astrocytoma and pituitary macroadenoma within the same patient: A rare case of intracranial collision tumor. *Neurology India*. 1988. 66(3). Pp. 857–860. DOI:10.4103/0028-3886.232341. URL: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2018/66/3/857/232341>.
43. Alshalawi, A., Alkhaibary, A., Basalamah, A., Alassiri, A.H., Alarifi, A. Glioblastoma and prolactinoma: a rare simultaneous occurrence. *Journal of surgical case reports*. 2019. 2019(2). Pp. rjz030. DOI:10.1093/jscr/rjz030. URL: <https://academic.oup.com/jscr/article/doi/10.1093/jscr/rjz030/5310264>.
44. Tajika, Y., Kubo, O., Takeshita, M., Tajika, T., Shimizu, T., Kitamura, K. [An intracranial collision tumor composed of intrasellar gangliocytoma and pituitary adenoma]. *No shinkei geka. Neurological surgery*. 1989. 17(12). Pp. 1181–6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2693987>.
45. Turcot, J., Després, J.-P., St. Pierre, F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1959. 2(5). Pp. 465–468. DOI:10.1007/BF02616938. URL: <https://journals.lww.com/00003453-195902050-00008>.
46. Naydenov, E., Marinov, M., Nachev, S. Two different primary brain tumors, glioblastoma multiforme and pituitary adenoma, in association with colorectal carcinoma: an unusual case of nonfamilial Turcot’s syndrome? *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery*. 2012. 73(6). Pp. 410–2. DOI:10.1055/s-0032-1313638. URL: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1313638>.
47. Brada, M., Ford, D., Ashley, S., Bliss, J.M., Crowley, S., Mason, M., Rajan, B., Traish, D. Risk of second brain tumour after conservative

- surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ*. 1992. 304(6838). Pp. 1343–1346. DOI:10.1136/bmj.304.6838.1343. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1611331>.
48. Breen, P., Flickinger, J.C., Kondziolka, D., Martinez, A. J. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. *Journal of Neurosurgery*. 1998. 89(6). Pp. 933–938. DOI:10.3171/jns.1998.89.6.0933. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9833818>.
 49. Улитин, А.Ю., Олюшин, В.Е., Размологова, О.Ю., Забродская, Ю.М., Сивцова, Е.В., Чекризов, С.И., Бурнин, К.С., Сафаров, Б.И. Радиоиндуцированная глиобластома у больной с аденомой гипофиза. *Нейрохирургия. [A case of radiation-induced glioblastoma in a female patient with pituitary adenoma / Ulitin A.Y., Olyushin V.E., Razmologova O.Y., Zabrodskaia Y.M., Sivtsova E.V., Chekrizov S.I., Burnin K.S., Safarov B.I. // Neurosurgery.]* 2007. 2. Pp. 54–56. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11900896>.
 50. Jin, G., Hao, S., Xie, J., Mi, R., Liu, F. Collision tumors of the sella: coexistence of pituitary adenoma and craniopharyngioma in the sellar region. *World journal of surgical oncology*. 2013. 11(1). Pp. 178. DOI:10.1186/1477-7819-11-178. URL: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-11-178>.
 51. Cusimano, M.D., Kovacs, K., Bilbao, J.M., Tucker, W.S., Singer, W. Suprasellar craniopharyngioma associated with hyperprolactinemia, pituitary lactotroph hyperplasia, and microprolactinoma. Case report. *Journal of neurosurgery*. 1988. 69(4). Pp. 620–3. DOI:10.3171/jns.1988.69.4.0620. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/69/4/article-p620.xml>.
 52. Yan, H., Luo, K., Liu, B., Kang, J. A solitary fibrous tumor with concurrent meningioma at the same site: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*. 2016. 11(6). Pp. 3655–3659. DOI:10.3892/ol.2016.4486. URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2016.4486>.
 53. Liu, G., Su, L., Xiang, Y., Liu, Y., Zhang, S. Coexistence of craniopharyngioma and meningioma: Two rare cases and literature review. *Medicine*. 2020. 99(50). Pp. e23183. DOI:10.1097/MD.00000000000023183. URL: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000023183>.
 54. Kurdi, M., Al-Ardati, H., Baeesa, S. S. Malignant trigeminal nerve sheath tumor and anaplastic astrocytoma collision tumor with high proliferative activity and tumor suppressor p53 expression. *Case reports in pathology*. 2014. 2014. Pp. 153197. DOI:10.1155/2014/153197. URL: <http://www.hindawi.com/journals/crpa/2014/153197/>.
 55. Kitaoka, K., Abe, H., Tashiro, K., Kawamoto, T., Miyasaka, K. The coexistence of basal epidermoid tumor and trigeminal neurinoma within the posterior fossa. *No shinkei geka. Neurological surgery*. 1986. 14(10). Pp. 1243–8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3491336>.
 56. Muzumdar, D.P., Goel, A., Desai, K. I. Pontine glioma and cerebellopontine angle epidermoid tumour occurring as collision tumours. *British journal of neurosurgery*. 2001. 15(1). Pp. 68–71. DOI:10.1080/026886901300004157. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/026886901300004157>.
 57. Basil, I., Ru, K., Pu, C., Silverman, J., Jasnosz, K. A Collision Tumor: Primary Central Nervous System B-Cell Lymphoma and Anaplastic Astrocytoma. *Laboratory Medicine*. 2011. 42(6). Pp. 324–328. DOI:10.1309/LMR93DQ1LYHOJUQB. URL: <https://academic.oup.com/labmed/article-lookup/doi/10.1309/LMR93DQ1LYHOJUQB>.
 58. Y. M. Woo, P., Cheung, H.H., H. K. Mak, C., Chan, S.K., Leung, K.M., Chan, K. Y. Central Neurocytoma and Epidermoid Tumor Occurring as Collision Tumors: A Rare Association. *Open Journal of Modern Neurosurgery*. 2014. 04(01). Pp. 31–35. DOI:10.4236/ojmn.2014.41007. URL: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ojmn.2014.41007>.
 59. Koutourousiou, M., Seretis, A., Kontogeorgos, G. Intra-sellar schwannoma co-existing with GH-secreting pituitary adenoma. *Acta neurochirurgica*. 2009. 151(12). Pp. 1693–7. DOI:10.1007/s00701-009-0304-7. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00701-009-0304-7>.
 60. Koutourousiou, M., Kontogeorgos, G., Wesseling, P., Grotenhuis, A.J., Seretis, A. Collision sellar lesions: experience with eight cases and review of the literature. *Pituitary*. 2010. 13(1). Pp. 8–17. DOI:10.1007/s11102-009-0190-2. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-009-0190-2>.
 61. Neidert, M.C., Leske, H., Burkhardt, J.-K., Kollias, S.S., Capper, D., Schrimpf, D., Regli, L., Rushing, E. J. Synchronous pituitary adenoma and pituitary cytoma. *Human Pathology*. 2016. 47(1). Pp. 138–143. DOI:10.1016/j.humpath.2015.08.017. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26476569>.
 62. Yu, J., Yang, H., Qu, L., Li, Y. Prolactinoma associated with an ependymoma in the fourth ventricle: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*. 2015. 10(1). Pp. 228–232. DOI:10.3892/ol.2015.3199. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171004>.
 63. Samaras, V., Samaras, E., Stergiou, I., Konstantopoulou, P., Arnaoutoglou, C., Arnaoutoglou, M., Varsos, V., Barbatis, C. Simultaneous occurrence of cerebellar medulloblastoma and pituitary adenoma: A case report. *Cases Journal*. 2008. 1(1). Pp. 175. DOI:10.1186/1757-1626-1-175. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811959>.
 64. Hu, T.-H., Wang, R., Wang, H.-Y., Song, Y.-F., Yu, J.-H., Wang, Z.-X., Duan, Y.-Z., Liu, T., Han, S. Coexistence of meningioma and other intracranial benign tumors in non-neurofibromatosis type 2 patients: A case report and review of literature. *World journal of clinical cases*. 2022. 10(13). Pp. 4249–4263. DOI:10.12998/wjcc.v10.i13.4249. URL: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v10/i13/4249.htm>.
 65. Nizolin, D.V., Fedorov, E.V., Kim, A.V., Mitrofanova, L.B., Khachatryan, V.A. Combination of tumors of different histogenesis in pediatric neurosurgery. *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2021. 85(2). Pp. 80. DOI:10.17116/neiro20218502180. URL: <http://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-voprosy-neirokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2021/2/1004288172021021080>.
 66. Lacassagne, A. Condition dans lesquelles ont ete obtenus, chez le lapin, des cancers par actions des rayons X sur des foyers inflammatoires. *Comt Rend SocBiol*. 1933. (112). Pp. 562–564.
 67. Al-Mefty, O., Topsakal, C., Pravdenkova, S., Sawyer, J.R., Harrison, M. J. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *Journal of neurosurgery*. 2004. 100(6). Pp. 1002–13. DOI:10.3171/jns.2004.100.6.1002. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/100/6/article-p1002.xml>.
 68. Cahan, W.G., Woodard, H.Q., Higinbotham, N.L., Stewart, F.W., Coley, B. L. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer*. 1998. 82(1). Pp. 8–34. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19980101)82:1<8::aid-cnrc3>3.0.co;2-w. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428476>.
 69. Schrantz, J.L., Araoz, C. A. Radiation induced meningeal fibrosarcoma. *Archives of pathology*. 1972. 93(1). Pp. 26–31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5006996>.

70. Kaschten, B., Flandroy, P., Reznik, M., Hainaut, H., Stevenaert, A. Radiation-induced gliosarcoma. Case report and review of the literature. *Journal of neurosurgery*. 1995. 83(1). Pp. 154–62. DOI:10.3171/jns.1995.83.1.0154. URL: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/83/1/article-p154.xml>.
71. Павлова, О.М., Олюшин, В.Е., Сидорин, В.С., Маслова, Л.Н., Гоголева, Е.А., Соколова, Т.В. Радиоиндуцированная менингиома после облучения по поводу опухоли мозжечка: обзор литературы и случаи из практики. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. [Radiation-induced meningioma following radiation therapy for tumor of cerebellum: literature review and case report. / Pavlova O.M., Olushin V.E., Sidorin V.S., Maslova L.N., Gogoleva E.A., Sokolova T.V. // Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.] — 2014. 6(2). Pp. 91–98.
72. Юсупова, Л.А. / Факоматозы: диагностика, клиника и особенности течения различных форм заболевания. *Лечащий врач*. // Юсупова, Л.А., Юнусова, Е.И., Гараева, З.Ш., Мавлютова Г.И. [Phakomatosis: diagnosis, clinic and features of the course of various forms of the disease. *Attending doctor*. // Yusupova, L.A., Yunusova, E.I., Garaeva, Z. Sh., Mavlyutova G.I. // *Attending doctor*.] — 2018. 5. Pp. 35.
73. Furtado, S. V., Venkatesh, P.K., Ghosal, N., Hegde, A. S. Coexisting intracranial tumors with pituitary adenomas: genetic association or coincidence? *Journal of cancer research and therapeutics*. 2010. 6(2). Pp. 221–3. DOI:10.4103/0973–1482.65246. URL: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2010/6/2/221/65246>.
74. Borhan, M.K., Tan, F.H.S., Basry, N.S.A. Collision of Two Tumors: A Case Report of a Lung Adenocarcinoma With Metastasis to a Pituitary Adenoma. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. 2022. 37(2). Pp. 89–94. DOI:10.15605/jafes.037.02.09. URL: <https://asean-endocrinejournal.org/index.php/JAFES/article/view/1633>.
75. Ueyama, T., Tsuru, T., Tsuneyoshi, M., Sueishi, K., Sibuya, T., Fukuda, T. Primary collision neoplasm of malignant melanoma and adenocarcinoma in the lung. A case report. *Pathology, research and practice*. 1993. 189(2). Pp. 178–83. DOI:10.1016/S0344–0338(11)80089-0. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344033811800890>.
76. Cornejo, K.M., Deng, A. C. Malignant melanoma within squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: is it a combined or collision tumor?—a case report and review of the literature. *The American Journal of dermatopathology*. 2013. 35(2). Pp. 226–34. DOI:10.1097/DAD.0b013e3182545e27. URL: <https://journals.lww.com/00000372-201304000-00013>.
77. Fujii, H., Zhu, X.G., Matsumoto, T., Inagaki, M., Tokusashi, Y., Miyokawa, N., Fukusato, T., Uekusa, T., Takagaki, T., Kadowaki, N., Shirai, T. Genetic classification of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Human pathology*. 2000. 31(9). Pp. 1011–7. DOI:10.1053/hupa.2000.9782. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817700292435>.
78. Bulte, C.A., Hoegler, K.M., Khachemoune, A. Collision tumors: A review of their types, pathogenesis, and diagnostic challenges. *Dermatologic therapy*. 2020. 33(6). Pp. e14236. DOI:10.1111/dth.14236. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14236>.
79. Themel, K. G. Carcinoma and sarcoma as collision tumors in a tuberculous scar of the lungs. *Zentralblatt fur allgemeine Pathologie u. pathologische Anatomie*. 1955. 93(3–5). Pp. 155–60. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14375093>.
80. Voinov, N. E. Personalized approach in the treatment of patients with multiple CNS tumors. A case of combination of glioblastoma and malignant meningioma. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022. 2(4). Pp. 91–96. DOI:10.18705/2782-3806-2022-2-4-91-96. URL: <https://persmed.elpub.ru/jour/article/view/23>.
81. Truong, V., Tran, D., Dang, C. Collision occurrence of meningioma and astrocytoma: A case report and literature review. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2019. 14(03). Pp. 938–942. DOI:10.4103/ajns.AJNS_97_19. URL: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/ajns.AJNS_97_19.
82. Gosal, J.S., Shukla, K., Praneeth, K., Tiwari, S., Garg, M., Bhaskar, S., Elhence, P., Jha, D.K., Khera, S. Coexistent pituitary adenoma and frontal convexity meningioma with frontal sinus invasion: A rare association. *Surgical neurology international*. 2020. 11. Pp. 270. DOI:10.25259/SNI_164_2020. URL: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/coexistent-pituitary-adenoma-and-frontal-convexity-meningioma-with-frontal-sinus-invasion-a-rare-association/>.
83. Lusi, E.A., Watson, M.A., Chicoine, M.R., Lyman, M., Roerig, P., Reifenberger, G., Gutmann, D.H., Perry, A. Integrative genomic analysis identifies NDRG2 as a candidate tumor suppressor gene frequently inactivated in clinically aggressive meningioma. *Cancer research*. 2005. 65(16). Pp. 7121–6. DOI:10.1158/0008–5472.CAN-05–0043. URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/65/16/7121/518184/Integrative-Genomic-Analysis-Identifies-NDRG2-as-a>.
84. Malli, A., Melissaris, S., Dimitriadi, A., Choreftaki, T., Georgakoulis, N. A Coexisting Pilocytic Astrocytoma and a Prolactinoma: A Case Report of Collision Tumors and Literature Review. *Cureus*. 2019. 11(6). Pp. e4911. DOI:10.7759/cureus.4911. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31423388>.
85. Kimura, J., Nguyen, S.T., Liu, H., Taira, N., Miki, Y., Yoshida, K. A functional genome-wide RNAi screen identifies TAF1 as a regulator for apoptosis in response to genotoxic stress. *Nucleic acids research*. 2008. 36(16). Pp. 5250–9. DOI:10.1093/nar/gkn506. URL: <https://academic.oup.com/nar/article/36/16/5250/6334570>.
86. Shimizu, A., Asakawa, S., Sasaki, T., Yamazaki, S., Yamagata, H., Kudoh, J., Minoshima, S., Kondo, I., Shimizu, N. A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3–q24.1. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003. 309(1). Pp. 143–54. DOI:10.1016/s0006–291x(03)01555–9. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X03015559>.
87. Gao, J., Aksoy, B.A., Dogrusoz, U., Dresdner, G., Gross, B., Sumer, S.O., Sun, Y., Jacobsen, A., Sinha, R., Larsson, E., Cerami, E., Sander, C., Schultz, N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Science signaling*. 2013. 6(269). Pp. p11. DOI:10.1126/scisignal.2004088. URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.2004088>.
88. Liang, A., Zhou, B., Sun, W. Integrated genomic characterization of cancer genes in glioma. *Cancer cell international*. 2017. 17(1). Pp. 90. DOI:10.1186/s12935–017–0458-y. URL: <http://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935–017–0458-y>.
89. D’Angelo, F., Ceccarelli, M., Tala, Garofano, L., Zhang, J., Frattini, V., Caruso, F.P., Lewis, G., Alfaro, K.D., Bauchet, L., Berzero, G., Cachia, D., Cangiano, M., Capelle, L., de Groot, J., DiMeco, F., Ducray, F., Farah, W., Finocchiaro, G., Goutagny, S., Kamiyama, C., Lavarino, C., Loiseau, H., Lorgis, V., Marras, C.E., McCutcheon, I., Nam, D.-H., Ronchi, S., Saletti, V., Seizeur, R., Slopis, J., Suñol, M., Vandenbos, F., Varlet, P., Vidaud, D., Watts, C.,

- Tabar, V., Reuss, D.E., Kim, S.-K., Meyronet, D., Mokhtari, K., Salvador, H., Bhat, K.P., Eoli, M., Sanson, M., Lasorella, A., Iavarone, A. The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1. *Nature medicine*. 2019. 25(1). Pp. 176–187. DOI:10.1038/s41591-018-0263-8. URL: <http://www.nature.com/articles/s41591-018-0263-8>.
90. Szymas, J., Schluens, K., Liebert, W., Petersen, I. Genomic instability in pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002. 5(4). Pp. 211–9. DOI:10.1023/a:1025313214951. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14558668>.
91. Collins, V.P. Brain tumours: classification and genes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004. 75(suppl_2). Pp. ii2–ii11. DOI:10.1136/jnnp.2004.040337. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146033>.
92. O'Neil, T.K., Duffy, L.R., Frey, J.W., Hornberger, T.A. The role of phosphoinositide 3-kinase and phosphatidic acid in the regulation of mammalian target of rapamycin following eccentric contractions. *The Journal of physiology*. 2009. 587(Pt 14). Pp. 3691–701. DOI:10.1113/jphysiol.2009.173609. URL: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2009.173609>.
93. Liang, J., Slingerland, J.M. Multiple roles of the PI3K/PKB (Akt) pathway in cell cycle progression. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2(4). Pp. 339–45. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12851486>.
94. Li, J., Li, C., Wang, J., Song, G., Zhao, Z., Wang, H., Wang, W., Li, H., Li, Z., Miao, Y., Li, G., Zhang, Y. Genome-wide analysis of differentially expressed lncRNAs and mRNAs in primary gonadotrophin adenomas by RNA-seq. *Oncotarget*. 2017. 8(3). Pp. 4585–4606. DOI:10.18632/oncotarget.13948. URL: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.13948>.
95. Pachow, D., Andrae, N., Kliese, N., Angenstein, F., Stork, O., Wilisch-Neumann, A., Kirches, E., Mawrin, C. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013. 19(5). Pp. 1180–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-1904. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/19/5/1180/78199/mTORC1-Inhibitors-Suppress-Meningioma-Growth-in>.
96. James, M.F., Han, S., Polizzano, C., Plotkin, S.R., Manning, B.D., Stemmer-Rachamimov, A.O., Gusella, J.F., Ramesh, V. NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth. *Molecular and cellular biology*. 2009. 29(15). Pp. 4250–61. DOI:10.1128/MCB.01581-08. URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MCB.01581-08>.
97. Pachow, D., Wick, W., Gutmann, D.H., Mawrin, C. The mTOR signaling pathway as a treatment target for intracranial neoplasms. *Neuro-oncology*. 2015. 17(2). Pp. 189–99. DOI:10.1093/neuonc/nou164. URL: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/nou164>.
98. Mafficini, A., Scarpa, A. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium. *The Journal of endocrinology*. 2018. 236(3). Pp. R161–R167. DOI:10.1530/JOE-17-0560. URL: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/236/3/JOE-17-0560.xml>.
99. Cerovac, V., Monteserin-Garcia, J., Rubinfeld, H., Buchfelder, M., Losa, M., Florio, T., Paez-Pereda, M., Stalla, G.K., Theodoropoulou, M. The somatostatin analogue octreotide confers sensitivity to rapamycin treatment on pituitary tumor cells. *Cancer research*. 2010. 70(2). Pp. 666–74. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-2951. URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/2/666/559680/The-Somatostatin-Analogue-Octreotide-Confers>.



РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ОБРАТИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ ПОСЛЕ КЛИПИРОВАНИЯ АСИМПТОМНОЙ АНЕВРИЗМЫ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ

П. Г. Шнякин, А. С. Лосева.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»,
Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, 660022

АННОТАЦИЯ. В статье представлен клинический случай развития диффузного ангиоспазма после клипирования асимптомной аневризмы средней мозговой артерии у женщины 60 лет. Операция прошла без осложнений, временное клипирование не проводилось. Пациентка выписана на 10-й день после операции в удовлетворительном состоянии. На 12-е сутки появилась выраженная головная боль, развился гемипарез и выпадение правых полей зрения. При дообследовании по МСКТ выявлены зоны ишемии в теменно-затылочной и височной областях слева, по МСКТ-ангиографии определяется выраженный ангиоспазм в каротидном и вертебробазилярном бассейнах. На фоне назначения Нимотопа симптоматика регрессировала и через 9 суток ангиоспазм полностью разрешился, новых очагов ишемии не появилось. В статье также представлен обзор немногочисленных подобных наблюдений у других исследователей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аневризма, ангиоспазм, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции.

Для цитирования: Шнякин П. Г., Лосева А. С. Развитие синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции после клипирования асимптомной аневризмы средней мозговой артерии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):134–139. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_134.

DEVELOPMENT OF THE SYNDROME OF REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION AFTER CLIPPING OF AN ASYMPTOMATIC ANEURYSM OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY

P. G. Shnyakin, A. S. Loseva

FSBEI HE «Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University»,
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia 660022

ABSTRACT

THE ARTICLE presents a clinical case of the development of diffuse angiospasm after clipping of an asymptomatic aneurysm of the middle cerebral artery in a 60-year-old woman. The operation was uneventful, temporary clipping was not performed. The patient was discharged on the 10th day after the operation in a satisfactory condition. On the 12th day, severe headache appeared, hemiparesis and loss of the right visual fields developed. Additional examination by MSCT revealed ischemic zones in the parietal-occipital and temporal regions on the left, MSCT angiography revealed pronounced angiospasm in the carotid and vertebrobasilar basins. Against the background of the appointment of nimotop, the symptoms regressed and after 9 days, angiospasm completely resolved, no new foci of ischemia appeared. The article also provides an overview of the few similar observations by other researchers.

KEY WORDS: aneurysm, angiospasm, reversible cerebral vasoconstriction syndrome.

For citation: Shnyakin P. G., Loseva A. S. Development of the syndrome of reversible cerebral vasoconstriction after clipping of an asymptomatic aneurysm of the middle cerebral artery. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):134–139. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_134.

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние сопровождается развитием ангиоспазма в 80–90 % случаев, который является ведущей причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения церебральных аневризм в острый период разрыва.

Проблема церебрального ангиоспазма сложна и многогранна и в настоящее время до конца не решен вопрос не только о методах его профилактики

и лечения, но и об этиопатогенезе. Несмотря на известный каскад патоморфологических реакций сосудистой стенки в ответ на воздействие компонентов излившейся крови, выраженность ангиоспазма бывает очень вариабельна и, по-видимому, зависит от каких-то не до конца изученных факторов.

При этом имеются редкие клинические наблюдения развития ангиоспазма после хирургического лечения церебральных аневризм без разрыва [1–13].

Они представляют особый интерес, так как могут расширить наше понимание патогенеза ангиоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии.

Ниже представлено собственное клиническое наблюдение.

Пациентка П., 60 лет на протяжении нескольких лет отмечала периодически возникающую головную боль, по поводу чего самостоятельно выполнила МРТ, на которой была заподозрена аневризма офтальмического сегмента правой внутренней сонной артерии (ВСА). Направлена на МСКТ-ангиографию, где диагноз подтвердился: аневризма офтальмического сегмента правой ВСА размером 3 мм (рис. 1).



Рис. 1. МСКТ-ангиография пациентки П. Стрелкой указана аневризма офтальмического сегмента правой ВСА.

Pic. 1. MSCT angiography of patient P. The arrow indicates the aneurysm of the ophthalmic segment of the right ICA.

Несмотря на небольшой размер аневризмы, учитывая наличие у пациентки тяжёлой формы гипертонической болезни с периодическими подъёмами артериального давления до 200 мм рт.ст., предложено оперативное лечение. Учитывая анатомию аневризмы (широкая шейка), было принято решение о выполнении клипирования аневризмы. Операция прошла без осложнений (время операции 107 минут), временное клипирование не проводилось.

На следующие сутки после операции: пациентка в сознании, без общемозговой и очаговой симптоматики. По МСКТ-ангиографии: аневризма выключена из кровотока, сосуды проходимы, признаков ангиоспазма нет, следов крови в базальных цистернах нет (рис. 2)

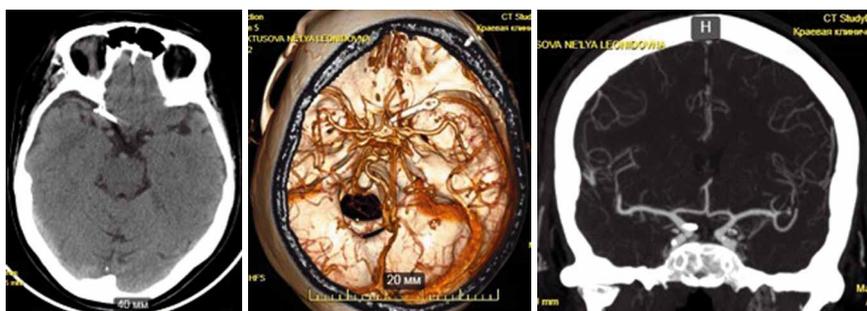


Рис. 2. МСКТ-натив и МСКТ-ангиография пациентки П. 1-е сутки после операции. MSCT-native and MSCT-angiography of patient P. 1st day after surgery.

Пациентка выписана на 10-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии, без общемозговой, очаговой и менингеальной симптоматики. На 12-е сутки после операции развилась сильная головная боль, нарушилось зрение, появилась неловкость в левых конечностях (больше в ноге). Доставлена «скорой помощью» с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При осмотре: в сознании (15 баллов по ШКГ), левосторонний гемипарез до 4 баллов в руке, 3 в ноге, правосторонняя гемианопсия. По данным МСКТ отмечается формирование зон ишемии в теменно-затылочной и височной области слева (рис. 3)

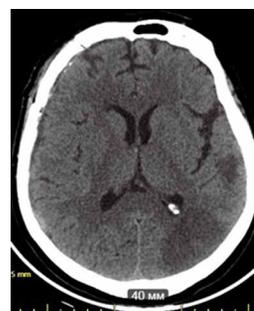
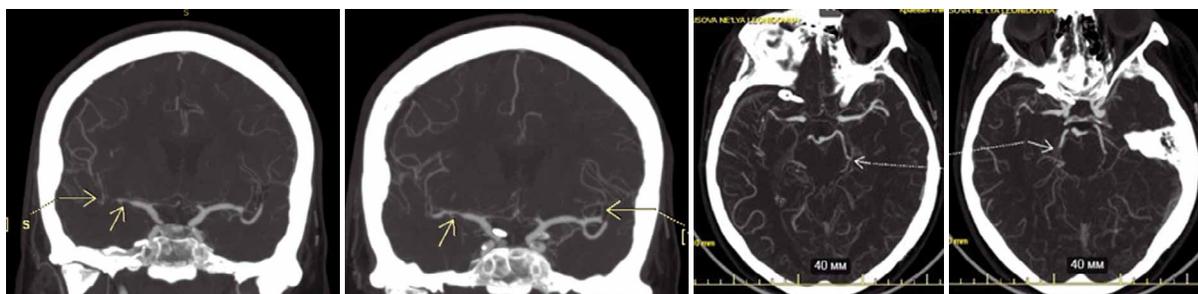


Рис. 3. МСКТ-натив пациентки П. 12-е сутки после операции.

Зоны ишемии в левой теменно-затылочной и височной областях указаны стрелками. Pic. 3. MSCT-native patient P. 12th day after surgery. The ischemia zones in the left parietal-occipital and temporal regions are indicated by arrows.

Пациентка госпитализирована в отделение нейрореанимации, где начато внутривенное введение Нимотопа через инфузомат. В табл. 1. представлены показатели скоростей кровотока в динамике по данным транскраниальной доплерографии.

Из данных, представленных в табл. 1 видно, что при поступлении отмечается выраженный распространённый ангиоспазм, с максимальными скоростными показателями в левой задней мозговой артерии (в бассейне которой сформировались зоны ишемии). Передние мозговые артерии в первые дни не удалось визуализировать, возможно в силу выраженного ангиоспазма. К 6-ым суткам отмечено значительное снижение скоростей кровотока во всех бассейнах, к 9-ым суткам — ангиоспазм разрешился.



По МСКТ-ангиографии отмечаются признаки выраженного ангиоспазма в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах (рис. 4). According to MSCT angiography, there are signs of pronounced angiospasm in the carotid and vertebrobasilar basins (Pic.4).

Рис. 4. МСКТ-ангиография пациентки П. 12-е сутки после операции. Выраженный ангиоспазм в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах.

Pic. 4. MSCT angiography of patient P. 12th day after surgery. Severe angiospasm in the carotid and vertebrobasilar basins

Представляет интерес, что несмотря на операцию на сонной артерии справа, спазм развился во всех артериях Виллизиевого круга, но декомпенсированный (с развитием ишемии) в бассейне задней мозговой артерии с противоположной стороны от операции.

В табл. 2 представлена динамика общемозговой симптоматики и неврологического статуса пациентки П. Как видно из данных, представленных в табл. 2, у пациентки в динамике отмечалось уменьшение

общемозговой и очаговой неврологической симптоматики. К 10-м суткам общемозговая симптоматика и правосторонний гемипарез полностью регрессировали, сохранилась только правосторонняя гемианопсия, в силу уже сформировавшейся ишемии в этой зоне на момент поступления. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией прохождения амбулаторной реабилитации по поводу гемианопсии.

Таблица 1. Показатели скоростей кровотока (см/сек) по данным транскраниальной доплерографии (ТКДГ) у пациентки П. Indicators of blood flow velocities (cm/sec) according to transcranial dopplerography (TCDG) in patient P.

	Средняя мозговая артерия Левая Middle cerebral artery left	Средняя мозговая артерия Правая Middle cerebral artery right	Задняя мозговая артерия Левая Posterior cerebral artery left	Задняя мозговая артерия Правая Posterior cerebral artery right	Передняя мозговая артерия Левая Anterior cerebral artery left	Передняя мозговая артерия Правая Anterior cerebral artery right
Поступление Admission	220	200	280	180	-	-
3-е сутки 3 rd day	150	190	210	165	-	-
6-е сутки 6 nd day	120	140	160	130	-	-
9-е сутки 9 nd day	116	121	110	98	80	84

Таблица 2. Динамика общемозговой и очаговой симптоматики пациентки П. Dynamics of cerebral and focal symptoms of patient P.

Поступление Admission	Сильная головная боль Strong headache	Правосторонняя гемианопсия Right-sided hemianopsia	Правосторонний гемипарез (2 балла в ноге, 4 балла в руке) Right-sided hemiparesis (2 points in the leg, 4 points in hand)
2-е сутки 2 nd day	Умеренная головная боль moderate headache	Правосторонняя гемианопсия Right-sided hemianopsia	Правосторонний гемипарез (4 балла в ноге и руке) Right-sided hemiparesis (2 points in the leg, 4 points in hand)
6-е сутки 6 nd day	Умеренная головная боль moderate headache	Правосторонняя гемианопсия Right-sided hemianopsia	Монопарез в правой ноге до 4 баллов Monoparesis in the right leg up to 4 points
10 суток (выписка) 10 days (extract)	Общемозговой симптоматики нет No general symptoms	Правосторонняя гемианопсия Right-sided hemianopsia	Сила в верхних и нижних конечностях — 5 баллов Strength in the upper and lower limbs — 5 points

Обсуждение. В научных публикациях имеются немногочисленные наблюдения развития ангиоспазма после плановых операций по поводу церебральных аневризм. Первые статьи относятся к 80-м годам прошлого века (Raynor R. B., 1980, Bloomfield S. M., 1985), а наибольшее количество опубликованных случаев принадлежат периоду 2005–2020 гг [2–13]. Очень важно, чтобы в такие наблюдения включались не только случаи развития отсроченного ангиоспазма при клипировании асимптомных аневризм, но и указывалось, что операция прошла без каких-то технических проблем (интраоперационный разрыв и пр.), в идеале не использовалось временное клипирование, а на МСКТ контроле в зоне операции не было следов крови. Это обусловлено тем, что при интраоперационном разрыве аневризмы, временном клипировании несущей артерии, наличии крови в зоне операции по МСКТ — развитие ангиоспазма подчиняется патогенезу при субарахноидальном кровоизлиянии.

К. Kitazawa и соавт. (2005) оценивая результаты клипирования параклиноидных аневризм без разрыва в анамнезе (30 пациентов) выявили, что в 10 % случаев (3 пациента) после операции развился симптомный ангиоспазм [2]. В данном исследовании отмечается самая высокая частота развития симптомного ангиоспазма при хирургии аневризм вне разрыва из всей доступной современной литературы. Так, Yang K. и соавторы (2015) на основании анализа клипирований 2427 аневризм без разрыва, отсроченный симптомный ангиоспазм наблюдали лишь в 2 случаях (0,08 % случаев).

Н. Hashimoto и соавт. (2016) описывают случай развития симптомного ангиоспазма на 11-й день после клипирования аневризмы без разрыва у женщины 62 лет. Авторы отмечают, что у данной пациентки через неделю после операции развилась сильная головная боль, что уже ретроспективно было оценено как признак развития ангиоспазма [3].

С. Campe и соавт. (2019) представили интересный клинический случай клипирования аневризмы СМА у пациентки 69 лет без разрыва в анамнезе. Операция прошла без осложнений, по данным интраоперационной ангиографии и доплерографии проходимость всех ветвей сохранена. Пациентка выписана через 7 дней в удовлетворительном состоянии. На 12-е сутки после операции у пациентки развилась слабость в левых конечностях, появилась асимметрия лица. При поступлении в клинику выполнена МСКТ головного мозга и выявлены признаки ишемии в бассейне правой СМА. По ЦАГ: выраженный ангиоспазм в М1 и М2-сегментах СМА справа. Авторы не нашли объяснение данному осложнению, при этом сделали вывод о том, что даже после клипирования аневризм без разрыва выполнение транскраниальной доплерографии может быть оправдано для раннего выявления пациентов, имеющих предрасположенность к развитию ангиоспазма [4].

Наиболее отсроченный по времени ангиоспазм после плановой операции описывают С. М. Peterson

и соавт. (2020). Женщине 67 лет выполнено клипирование аневризмы средней мозговой артерии (без разрыва в анамнезе). Операция и послеоперационный период без осложнений. На 29-е сутки после операции у пациентки развился гемипарез, дизартрия, головная боль, рвота. При дообследовании выявлен выраженный спазм М2 сегмента СМА. Пациентке проводилась интенсивная терапия (в том числе интра-артериальная инфузия верапамила). Несмотря на это, у пациентки развилась обширная зона ишемии, и она была выписана с грубым неврологическим дефицитом [5].

Обратная ситуация развития ангиоспазма в первые дни после плановой операции описана А. Tsyben и соавт. (2016). Авторы докладывают о двух случаях развития отсроченного ангиоспазма после планового клипирования аневризмы СМА у женщины 53 лет и у мужчины 70 лет (клипирование аневризмы СМА и ПСА). Обе операции прошли без осложнений. После операции следов крови в базальных цистернах по МСКТ не обнаружено. У обоих пациентов развился ангиоспазм в средней мозговой артерии на 2-е сутки после операции. В обоих случаях использовалась интра-артериальная инфузия верапамила. В одном случае спазм регрессировал, в другом у пациента развился территориальный инфаркт [6].

Р. Vachata и соавт. (2020) описывают два случая развития ангиоспазма после клипирования аневризм без разрыва. В первом случае у женщины 65 лет на пятые сутки после клипирования аневризмы СМА развился спазм обеих М2 ветвей на стороне операции, клинически проявившийся развитием афазией. Во втором случае мужчина 72 лет прооперирован по поводу аневризмы СМА без разрыва. На 6 сутки пациент стал дезориентирован, развилась глобальная амнезия. По ангиографии выявлен спазм обеих М2 ветвей СМА на стороне операции [7].

Ж. А. Суосо и соавт. (2020) описывают случай развития ангиоспазма и ишемического инфаркта в бассейне левой СМА на 13-е сутки после планового клипирования аневризмы бифуркации левой СМА. Особый интерес данный случай представляет в связи с тем, что у этой же пациентки на 26-е сутки после операции развился ангиоспазм в бассейне правой задней мозговой артерии с неврологическим дефицитом в виде гомонимной гемианопсии [8].

О развитии отсроченного ангиоспазма с противоположной стороны от операции, сообщают Ж. А. Knight 2nd и соавт. (2020). У мужчины 68 лет, прооперированного по поводу аневризмы ПСА без разрыва, через 5 дней развился выраженный ангиоспазм в сосудах противоположного от доступа полушария [9].

Таким образом, на основании немногочисленных публикаций стоит отметить, что отсроченный ангиоспазм после клипирования аневризм без разрыва развивался преимущественно у лиц зрелого и пожилого возрастов, несколько чаще у женщин и наиболее часто после клипирования аневризм средней мозговой артерии.

Авторы данных публикаций единодушно пишут о том, что им не известна истинная причина развития ангиоспазма после клипирования асимптомных аневризм. Как некоторые рабочие гипотезы приводятся следующие: 1. нарушение нервных волокон в адвентиции сосуда в ходе операции с последующим развитием ангиоспастических реакций, 2. послеоперационная эндотелиальная дисфункция с нарушением выделения оксида азота, 3. транзиторный васкулит вследствие аллергической реакции на металл клипсы, 4. вазоспастические реакции с участием тригемино-церебральных механизмов. Все эти теории могли бы объяснить локальный ангиоспазм в зоне операции, но не распространенный, с вовлечением сосудов противоположной стороны.

В большей степени развивающиеся патогенетические события похожи на синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (синдром Колла-Флеминга, громоподобная головная боль с церебральным вазоспазмом, негеморрагический распространенный ангиоспазм). Этот синдром достаточно подробно описан в неврологических руководствах и статьях и характеризуется развитием громоподобной головной боли с подтвержденной ангиографически картиной обратимой сегментарной или мультифокальной вазоконстрикции церебральных артерий при доказанном отсутствии субарахноидального кровоизлияния [14–16]. Встречается преимущественно у женщин (женщины/мужчины: 4/1), в возрасте 40–60 лет. Патогенез окончательно не установлен, однако имеются сведения о том, что он связан с преходящей симпатической гиперактивностью церебральных сосудов в ответ на различные триггеры у генетически детерминированных к этому лиц. Провоцировать развитие данного синдрома могут многие факторы, в том числе операции на головном мозге [14,17,18]. По некоторым данным, развивается значительно чаще у лиц, страдающих мигренью [19].

Таким образом, очень редко клипирование аневризм без разрыва может осложниться развитием синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции у предрасположенных к этому лиц. Как правило, на фоне терапии Нимотопом спазм благополучно разрешается в течение 10–14 дней.

Выводы

1. Отсроченный церебральный ангиоспазм является неожиданным и редким осложнением хирургии церебральных аневризм без разрыва. Развивается в сроки от 2 до 29 дней после операции (чаще в интервале 10–14 дней), чаще у женщин зрелого и пожилого возрастов, после клипирования аневризм средней мозговой артерии.
2. Патогенетически наиболее укладывается в картину синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции, запускаемой операцией на сосудах головного мозга у генетически предрасположенных к этому лиц.

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

Шнякин Павел Геннадьевич /
Shnyakin Pavel Gennadievich
<https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Лосева Анастасия Сергеевна/
Loseva Anastasia Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-7099-4384>

Литература/References

1. Bloomfield S M. Delayed cerebral vasospasm after uncomplicated operation on an unruptured aneurysm: case report. *Neurosurgery* 1985; № 17(5):792–796. <https://doi.org/10.1097/00006123-198511000-00011>
2. Kitazawa K. Postoperative vasospasm of unruptured paraclinoid carotid aneurysms: analysis of 30 cases. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005; № 12(2):150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.02.023>
3. Hashimoto H. A case of unexpected symptomatic vasospasm after clipping surgery for an unruptured, intracranial aneurysm. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25(3)2: 5–27. <https://doi.org/10.1016/j.jstr.okecerebrovasdis.2015.11.029>
4. Campe C. Vasospasm and delayed cerebral ischemia after uneventful clipping of an unruptured intracranial aneurysm — a case report. *BMC. Neurol.* 2019; 19(1): 226. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1458-4>
5. Peterson C. M. Unruptured aneurysmal clipping complicated by delayed and refractory vasospasm: case report. *BMC Neurol.* 2020; № 20(1): 334. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01925-8>
6. Tsyben A. Cerebral vasospasm and delayed ischaemic deficit following elective aneurysm clipping. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016; 34: 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.06.006>
7. Vachata P. Delayed ischemic neurological deficit after uneventful elective clipping of unruptured intracranial aneurysms. *Brain Sciences* 2020; 10(8): 495. <https://doi.org/10.3390/brainsci10080495>
8. Cuoco J.A. Recurrent Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia Weeks Subsequent to Elective Clipping of an Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysm. *World Neurosurgery* 2020; 141: 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.235>
9. Knight J.A. 2nd. Contralateral vasospasm in an uncomplicated elective anterior communicating artery aneurysm clipping. *World Neurosurgery* 2020; 138: 214–217. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.136>

10. Paolini S. Cerebral vasospasm in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2005; 147(11): 1181–1188. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0613-4>
11. Raynor R. B. Severe vasospasm with an unruptured aneurysm: case report. *Neurosurgery* 1980; 6(1): 92–95. <https://doi.org/10.1097/00006123-198001000-00014>
12. Yang K. Clinical and angiographical delayed cerebral vasospasms after uncomplicated surgical clipping of unruptured intracranial aneurysms: illustrated review and two case reports. *Turkish Neurosurgery* 2015; 25(4): 662–665. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.9912-13.1>
13. Народова В. В. Диссекция позвоночной артерии в практике сосудистого неврологического отделения. *Сибирское медицинское обозрение* 2015; 6: 81–85 [V. V. Narodova, A. Vertebral artery dissection in practice of vascular neurology department. *Siberian medical review* 2015; 6: 81–85] (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/25000136-2015-6-81-85>
14. Сергеев А. В. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции. *Неврологический журнал* 2012; 3: 4–11. [Sergeev A. V. reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurologicheskyy zhurnal* 2012; 3: 4–11] (In Russ.).
15. Calabrese L. H. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146(1): 34–44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00007>
16. Chen S. P. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 2006; 67: 2164–2169. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249115.63436.6d>
17. Miller T. R. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. *American Journal of Neuroradiology* 2015; 36(8): 1392–9. Epub 2015 Jan 15. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4214>
18. Santos L. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome — A narrative revision of the literature. *Porto Biomedical Journal* 2016; 1(2): 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.04.002>
19. Imai M. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Patients with a History of Migraine: A Retrospective Case-control Study 2022 Jul. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9776-22>

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_140
УДК 616-006.04



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРИТОН ОПУХОЛИ КОРЕШКА СПИННОГО МОЗГА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

А. В. Кудзиев, А. С. Назаров, Ю. В. Беляков, Д. А. Ситовская,
Ю. М. Забродская, Е. А. Олейник, А. Ю. Орлов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова 12

РЕЗЮМЕ. Злокачественная тритон опухоль (ЗТО) — это высоко агрессивное злокачественное новообразование, классифицируемое как вариант злокачественной опухоли оболочки периферических нервов (ЗООПН) с рабдомиобластной дифференцировкой. ЗООПН с дивергентной (гетерологичной) дифференцировкой с наличием рабдоидного компонента крайне редка, составляет 5 % всех ЗООПН, которые составляет примерно 2 % всех сарком мягких тканей. Подгруппа опухолей, в которых злокачественные шванновские клетки сосуществуют со злокачественными рабдомиобластами, называется злокачественной тритон опухолью (ЗТО) [10]. В большинстве опубликованных клинических наблюдениях, малигнизация тритон-опухоли встречается в голове, шее, конечностях и туловище [15]. Ограниченные сообщения о ЗТО доступны в нейроонкологической литературе и чаще всего описывается как малигнизация тритон-опухоли в виде спорадической формы на фоне нейрофиброматоза 1 типа (НФ1). Описан редкий клинический случай хирургического лечения ЗТО, спинномозгового корешка Th5 у женщины 61 года.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественная опухоль периферического нерва, злокачественная тритон опухоль, хирургическое лечение

Для цитирования: Кудзиев А. В., Назаров А. С., Беляков Ю. В., Ситовская Д. А., Забродская Ю. М., Олейник Е. А., Орлов А. Ю. Хирургическое лечение злокачественной тритон опухоли корешка спинного мозга (редкое клиническое наблюдение). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):140–144. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_140.

SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT TRITON TUMOR OF THE SPINAL ROOT (CLINICAL OBSERVATION)

A. V. Kudziev, A. S. Nazarov, Yu. V. Belyakov, D. A. Sitovskaya, Yu. M. Zabrodskaya, E. A. Oleynik, A. Yu. Orlov

“National Medical Research Center named after N.N. V.A. Almazova” of the Ministry of Health of Russia, Russian Federation, St. Petersburg, Akkuratova st. 12

SUMMARY. Malignant newt tumor (MNT) is a highly aggressive malignant neoplasm classified as a variant of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNT) with rhabdomyoblast differentiation. MDRF with divergent (heterologous) differentiation with the presence of a rhabdoid component is extremely rare, accounting for 5 % of all MRRF, which accounts for approximately 2 % of all soft tissue sarcomas. A subgroup of tumors in which malignant Schwann cells coexist with malignant rhabdomyoblasts is called malignant newt tumor (MNT) [10]. In most published clinical observations, newt tumor malignancy occurs in the head, neck, limbs, and trunk [15]. Limited reports of OST are available in the neurooncological literature and are most commonly described as sporadic newt tumor malignancy in the setting of neurofibromatosis type 1 (NF1). A rare clinical case of surgical treatment of OST, Th5 spinal root in a 61-year-old woman is described.

KEYWORDS: malignant peripheral nerve tumor, malignant newt tumor, surgical treatment

For citation: Kudziev A. V., Nazarov A. S., Belyakov Yu. V., Sitovskaya D. A., Zabrodskaya Yu. M., Oleynik E. A., Orlov A. Yu. Surgical treatment of malignant triton tumor of the spinal root (a rare clinical observation). Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova. 2023;15(2):140–144. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_140.

Введение. Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) составляют около 2 % всех сарком, небольшую часть группы раковых заболеваний, которые поражают 5 человек на миллион в год. [10]. ЗООПН с дивергентной (гетерологичной) дифференцировкой крайне редка, составляет 10–15 % всех ЗООПН и обычно характеризуется наличием изолированного мезенхимального компонента [1].

Диагноз ЗООПН весьма сложен и должен отвечать одному из следующих условий (Кононова Т. П., 1991):

- 1) опухоли развиваются из нерва;
- 2) возникновение из предшествующей доброкачественной опухоли оболочек периферического нерва (чаще из нейрофибромы);
- 3) развитие веретенчатой саркомы у пациентов с НФ 1 (однако диагноз правомочен лишь

в случае, если опухоль имеет морфологические черты ЗООПН);

- 3) опухоль имеет гистологические признаки (светооптические, ультраструктурные, иммуногистохимические) шванновской дифференцировки.

Специфической особенностью ЗООПН, является гетерологичная дифференцировка. Если среди полей обычной ЗООПН обнаруживаются рабдомиобласты, то опухоль следует называть злокачественной тритон опухолью (ЗООПН с рабдомиобластической дифференцировкой). Количество рабдомиобластов может варьировать в пределах одной опухоли. Округлые с ярко-эозинофильной цитоплазмой и несколько эксцентричным ядром клетки хорошо контрастируют на фоне бледных веретенчатых шванновских клеток. При иммуногистохимическом исследовании они выявляются миогенином или MyoD 1.

С рабдомиобластической дифференцировкой ЗООПН составляют 5 % и названы злокачественной тритон опухолью (ЗТО) [11]. Впервые злокачественная тритон опухоль была описана Massonet в 1932 г. у пациента с нейрофиброматозом [8], и на сегодняшний день по данной нозологии в мировой литературе описано менее 150 случаев [14].

Условно ЗТО подразделяют на два вида: ассоциированная с НФ1 (50–70 %) — чаще наблюдается у молодых мужчин в области головы и шеи и имеет худший прогноз, чем спорадические (20–30 %) опухоли, встречающиеся чаще у женщин старшего возраста, в области туловища [7]. В литературе описаны два случая тритон-опухоли без нейрофиброматоза (НФ1).

Злокачественная тритон опухоль характеризуется более неблагоприятным клиническим течением, чем классическая ЗООПН [2, 6], её 2х-летняя выживаемость равна 15 %, а 5-летняя — от 5 до 12 % [12, 13] (против ЗООПН 39–50 %) и зависит от локализации, размера опухоли, степени дифференцировки, степени радикальности хирургического лечения и уровня экспрессии Ki67 [5, 14].

Более агрессивное течение ЗТО объясняется быстрым, инвазивным ростом на ранних этапах, большими размерами опухоли, выраженной склонностью к местному рецидивированию и гематогенному метастазированию. Так, у данного новообразования риск метастазирования — 48 %, местного рецидивирования — 43 % [3], при этом безрецидивный период и время до метастатической стадии в опухоли меньше, чем в классической ЗООПН, хотя частота рецидивов и метастазов у опухолей сопоставима [6].

Представленное ниже клиническое наблюдение демонстрирует, возможность трансформации доброкачественной шванномы в более неблагоприятную форму опухоли ЗТО.

Клинический случай

В апреле 2021 года пациентка, 61 года поступила в нейрохирургическое отделение № 1 РНХИ им. А. Л. Поленова с жалобами на слабость и нарушение чувствительности в ногах, болевой синдром,

для выполнения второго этапа хирургического лечения, с неврологическим дефицитом обусловленным продолженным ростом опухоли области Th5 позвонка.

В анамнезе у пациентки два оперативных вмешательства от 2010-го и декабря 2020 года по поводу данного заболевания. Данные по первому этапу хирургического лечения (объему резекции и гистологическое заключение) представлены не были, выполнялось в больнице по месту жительства, со слов пациентки лучевое лечение не проводилось.

В декабре 2020 года пациентка находилась на лечении в нейрохирургическое отделение № 1 РНХИ им. А. Л. Поленова с диагнозом шваннома Th5 по типу песочных часов. С учетом глубокого неврологического дефицита и сопутствующей соматической патологией оперативное лечение было разделено на два этапа. Первым этапом было выполнено удаление опухоли компрессирующей спинной мозг. По результатам экспресс-биопсии и окончательного гистологического заключения — шваннома клеточного (целлюлярного) строения.

С умеренным регрессом неврологического дефицита, восстановление силы с 0–1 баллов до 4-х баллов, пациентка выписана в связи с ухудшением эпидемиологической обстановки и перепрофилированием института под Covid 19.

При поступлении в апреле 2021 года. На МРТ грудного отдела позвоночника выявлена прогрессия опухоли: интра-экстрадуральное патологическое образование на уровне Th5, распространяющееся интра — и экстравертебрально влево размерами 77x52x64 мм, разрушающееся тело, левую дужку Th5, задние отделы V ребра, компрессирующее левое легкое, прилежащее к задней стенке грудной аорты, сдавливающее спинной мозг. Образование интенсивно накапливает контраст (рис. 1).

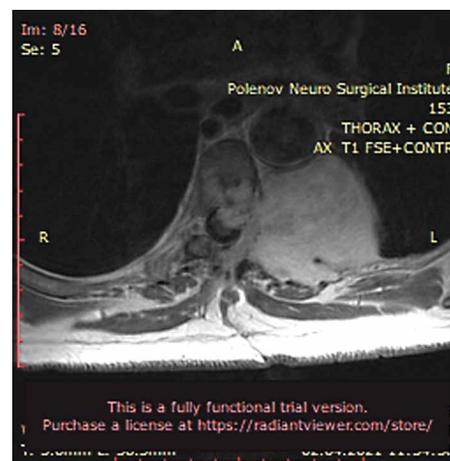


Рис. 1. МРТ до операции: компрессионная миелопатия на уровне Th5, разрушение тела и левой дуги позвонка Th5, задних отделов V ребра.

Fig. 1. MRI before surgery: compression myelopathy at the Th5 level, destruction of the body and left arch of the Th5 vertebra, posterior sections of the 5th rib.

В неврологическом статусе при поступлении у пациентки нижний парапарез до двух баллов, поверхностная чувствительность: гипестезия с уровня иннервации дерматома Th7.

Оперирована последовательно в один день в объёме микрохирургического удаления интрадурального компонента опухоли (Гистологическое и иммуногистохимическое заключение — Тритон-опухоль с фокусами озлокачествления — рис. 2, 3), спондилотомии Th5 и трансторакального удаления внутригрудного компонента. (опухоль удалена единым блоком).

Вмешательство проводилось в условиях многокомпонентной анестезии (ТВА+ИВЛ). Удаленное тело замещено лифт-системой. При удалении тела позвонка и дальнейшей резекции заднего отдела V ребра и внутривертебрального фрагмента опухоли был пересечен Th5 спинномозговой корешок слева. Стабилизация передней опорной колонны позвоночного столба дополнена транспедикулярной фиксацией Th2-Th7 позвонков (рис. 4).

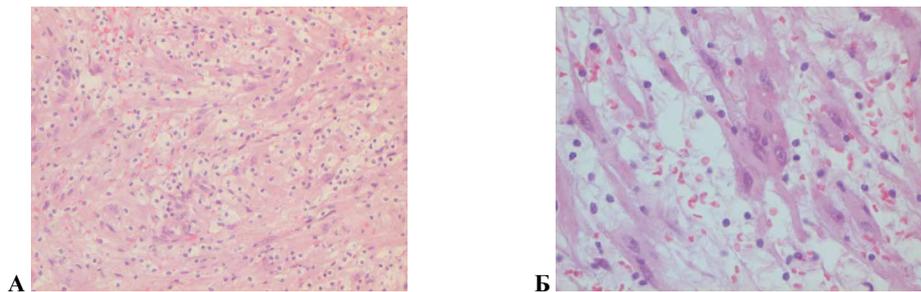


Рис. 2. А-Б. Гистологическое исследование опухоли. Окр. ГиЭ. А — Структуры опухоли, напоминающие шванному, представлены веретеновидными клетками с овальными ядрами (Антони А), расположенными среди ксантомных клеток (Антони В), ув. 200. Б — Скопления рабдомиобластоподобных клеток разной степени дифференцировк., ув. 400

Fig. 2. A-B. Histological examination of the tumor. okr. HIE.

A — Tumor structures resembling schwannoma are represented by spindle-shaped cells with oval nuclei (Antoni A) located among xanthoma cells (Antoni B), SW. 200. B — Accumulations of rhabdomyoblast-like cells of varying degrees of differentiation, uv. 400

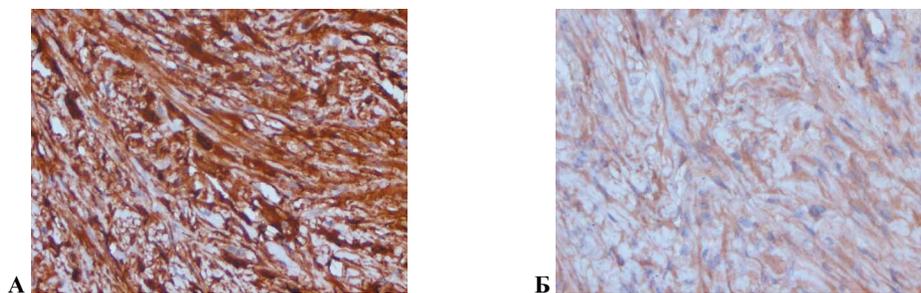


Рис. 3. А-Б. Результаты иммуногистохимических реакций. А — Диффузное цитоплазматическое окрашивание S 100, ув. 400. Б — Цитоплазматическое окрашивание десмином веретеновидных клеток рабдомиоподобного строения, ув. 400.

Fig. 3. A-B. Results of immunohistochemical reactions. A — Diffuse cytoplasmic staining S 100, uv. 400. B — Cytoplasmic staining with desmin of spindle-shaped cells of a rhabdomyoid-like structure, uv. 400.

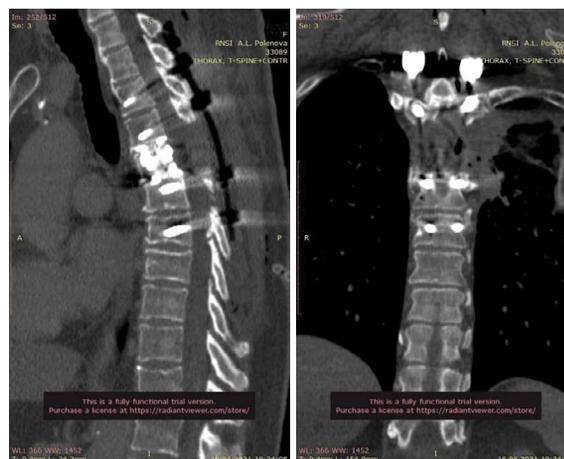


Рис. 4. СКТ после операции. Удаленное тело замещено лифт-системой.

Fig. 4. CT after surgery. Removed body replaced by lift system.

Общая продолжительность операции составила 350 мин. Интраоперационная кровопотеря — 700 мл, послеоперационная 120 мл. В послеоперационном периоде у пациентки отмечено восстановление чувствительности и увеличение силы в нижних конечностях до 4х баллов. Вертикализована на третьи сутки после операции. Выписана на амбулаторное лечение к онкологу после прохождения первичной реабилитации.

Обсуждение

ЗООПН с дивергентной (гетерологичной) дифференцировкой крайне редка, составляет 10–15 % всех ЗООПН и обычно характеризуется наличием изолированного мезенхимального компонента (рабдоидного, остеоидного, хондроидного, ангиосаркомного).

Это группа новообразований, которые ранее назывались нейрогенной саркомой, нейрофибросаркомой или злокачественной шванномой. Предлагаемый термин, несмотря на свою громоздкость, является более удачным, поскольку составляющие клетки в пределах одной опухоли дифференцируются в сторону различных элементов оболочки нерва (шванновская, периневральная клетки; фибробласт).

Известная французская классификация градирования сарком (FNCLCC) предлагает выделять grade I–III по совокупности 3х параметров (дифференцировка опухоли, митозы, некроз), оцениваемых балльной системой и, что примечательно: дивергентная (в частности, рабдоидная) дифференцировка в ЗООПН оценивается в максимальные 3 балла и сразу присуждает опухоли, как минимум, Grade II (FNCLCC), даже в отсутствие митозов и некрозов. Злокачественная тритон опухоль — это редкий тип опухоли, но его важно учитывать у пациентов с новыми симптомами сдавления позвоночника, в частности у пациентов с NF1 или лучевой терапией в анамнезе. Поскольку злокачественные опухоли могут возникать из трех основных клеточных типов, составляющих оболочку нерва (шванновские клетки, периневральные клетки и фибробласты), многие исследователи предлагают обобщенный термин «злокачественные опухоли оболочек периферических нервов», что подтверждено последней классификацией ВОЗ 2021 г.

Woodruff et al. предложил три диагностических критерия применимых к ЗТО.[16]:

1. Опухоль возникает из периферического нерва или у пациентов с NF1.
2. Особенности роста и наличие шванновских клеток типичны для опухолей оболочек периферических нервов.
3. Рабдомиосаркоматозная дифференцировка возникает в пределах тела опухоли.

Daimaru et al. [4] позже предложил расширить определение, включив в него следующие условия: во-первых, опухоль у пациентов без мутации NF-1, которая имеет гистологическое сходство со злокачественной шванномой и содержат очаговые рабдомиобласты; и, во-вторых, опухоли, состоящая преимущественно из рабдомиобластной дифференцировки с фокальными элементами шванновских клеток, встречающимися в нерве или у пациентов с NF-1.

Несмотря на крайне злокачественную природу ЗТО и плохой прогноз для пациентов со спинномозговой формой. Относительным гарантом предупреждения развития рецидивов мы считаем удаление опухоли единым блоком и радикальное хирургическое вмешательство должно быть целью каждого клинического случая с одновременной агрессивной резекцией и удалением пораженных нервных корешков, как с онкологической точки зрения, так и с точки зрения улучшения качества жизни, что может послужить снижением частоты рецидивов и продолженного роста опухоли.

В данном наблюдении показано, что при опухолях оболочек периферических нервов необходимо радикальная резекция новообразования, оперативные вмешательства частично удаляющие опухоль могут привести к трансформации опухоли не только в ЗООПН но и в более злокачественную форму ЗТО, данные опухоли к сожалению в настоящий момент практически не поддаются лечению химиотерапией и лучевым методам.

Послеоперационная рентгенологическая картина представленного наблюдения и клиническая картина пациента к моменту выписки подтверждает обоснованность одномоментной радикальной резекции опухоли с близлежащими анатомическими структурами, вовлеченными в патологический процесс.

Радикальная резекция ООПН до сих пор остается относительным гарантом возникновения рецидивов. В отношении этого редкого и сложного с диагностической точки зрения заболевания уже предпринимаемые усилия должны быть направлены на разработку инновационных дизайнов испытаний, которые максимально увеличивают ресурсы пациентов и подкрепляются многоцентровым сотрудничеством для повышения качества и количества значимых трансляционных и клинических данных. Только благодаря этим усилиям можно решить серьезные проблемы, связанные с лечением пациентов с этой формой саркомы мягких тканей.

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

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

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

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

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

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

Сведения об авторах

Кудзиев Андрей Валерьевич/
Kudziev Andrey Valerievich
ORCID 0000-0001-9061-5014

Назаров Александр Сергеевич/
Nazarov Alexander Sergeevich
ORCID 0000-0002-5727-5991

Беляков Юрий Владимирович/
Belyakov Yury Vladimirovich
ORCID 0000-0001-8772-5781.

Ситовская Дарья Александровна/
Sitovskaya Daria Alexandrovna
ORCID 0000-0001-9721-3827

Забродская Юлия Михайловна/
Zabrodskaya Julia Mikhailovna
ORCID 0000-0001-6206-213

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

Орлов Андрей Юрьевич/
Orlov Andrey Yurievich
ORCID 0000-0001-6597-3733

Литература/References

1. AlAli BM, Amr SS. Malignant Glandular Triton Tumor Arising in the Radial Nerve with Prolonged Survival: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pathol.* 2021;2021:4614185. doi:10.1155/2021/4614185
2. Bian Y, Yongbo X, Xi Z, Zhao D, Wu H, Liu Y. A series of 10 malignant triton tumors in one institution. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(36): e16797. doi: 10.1097/MD.00000000000016797. PMID: 31490366; PMCID: PMC6739022.
3. Brooks JS, Freeman M, Enterline HT. Malignant "Triton" tumors. Natural history and immunohistochemistry of nine new cases with literature review. *Cancer.* 1985 Jun 1;55(11):2543–2549
4. Daimaru Y, Hashimoto H, Enjoji M: Malignant "triton" tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine cases. *Hum Pathol.* 1984, 15: 768–778. doi.10.1016/S0046–8177 (84) 80169-0
5. Herzberg J, Corradini GM, von Seydewitz C, Guraya SY, Strate T, Honarpisheh H. Malignant triton tumor of the rectum — A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2020;76:517–521. doi:10.1016/j.ijscr.2020.10.027
6. Kamran SC, Howard SA, Shinagare AB, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic impact of rhabdomyoblastic differentiation (malignant triton tumors), neurofibromatosis 1 status and location. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(1):46–52. doi:10.1016/j.ejso.2012.09.001
7. Li Z, Xiang J, Yan S, Gao F, Zheng S. Malignant triton tumor of the retroperitoneum: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2012 May 30;10:96. doi: 10.1186/1477-7819-10-96. PMID: 22647059; PMCID: PMC3410818.
8. Masson P. Experimental and Spontaneous Schwannomas (Peripheral Gliomas): II. Spontaneous Schwannomas. *Am J Pathol.* 1932;8(4):389–416.11.
9. Farid M, Demicco EG, Garcia R, Ahn L, Merola PR, Cioffi A, Maki RG. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist.* 2014 Feb;19(2):193–201. doi: 10.1634/theoncologist.2013–0328. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24470531; PMCID: PMC3926794.
10. Prieto R, Pascual JM, García-Cabezas MA, López-Barea F, Barrios L, González-Llanos F. Low-grade malignant triton tumor in the lumbar spine: a rare variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. *Neuropathology* 2012;32:180e9.
11. Qiao J, Li Y, Sun F, Xiao Y, Tian Y, Tang K. Case Report Malignant Triton Tumor of the Prostate: A Case Report, 2017, www.ijcem.com
12. Shete S, Bolde S, Pandit G, Matkari P, Ingle SB. Unusual histological variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. *World J Clin Cases* 2015; 3(4): 389–392 [PMID: 25879014 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i4.389]
13. Stasik CJ, Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(12):1878–1881. doi:10.5858/2006–130–1878-MPNSTW
14. Terzic A, Bode B, Gratz KW, Stoeckli SJ. Prognostic factors for the malignant triton tumor of the head and neck. *Head Neck.* 2009;31(5):679–688. doi:10.1002/hed.21051
15. Weiss SW, Goldblum JR. Malignant tumors of peripheral nerves. In: Weiss SW, Goldblum JR, editors. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors.* 5th ed. China: Mosby Elsevier; 2008. p. 903.
16. Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW. Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). *Cancer.* 1973, 32: 426–439. doi.10.1002/1097–0142(197308)32:2<426: AID-CNCR2820320221>3.0.CO;2-W.



ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ХИРУРГИИ ШВАННОМ — ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин¹, Д. М. Ростовцев, К. К. Куканов¹,
С. В. Пустовой¹, А. Ю. Улитин¹, М. М. Тастанбеков²,
Ю. М. Забродская¹, М. В. Диконенко²

¹«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341)

РЕЗЮМЕ. Шваннома — это редкая доброкачественная инкапсулированная медленно растущая опухоль, происходящая из шванновских клеток. Хирургия шванном должна проводиться с низким риском послеоперационных неврологических осложнений при максимально возможном удалении объема опухоли и сопровождаться уменьшением клинической симптоматики. Использование флуоресцентной навигации во время хирургии возможно приблизит хирурга к балансу в достижении этих целей.

ЦЕЛЬ. Анализ научных публикаций, сообщающих о возможностях и результатах применения флуоресцентной диагностики в хирургии шванном.

МАТЕРИАЛЫ. Собраны данные из различных баз данных MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, Pub Med сообщающих о применении флуоресцентной диагностики в хирургии шванном различных локализаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Все авторы, где применяли флуоресценцию натрия и индоцианин зеленый сообщали, что использование флуоресценции в хирургии шванном позволило улучшить визуальную дифференциацию опухоли от окружающих нервов, и повысить радикальность проводимого оперативного вмешательства. Авторы использующие 5-аминолевулиновую кислоту в качестве индуктора флуоресценции отмечают отсутствие флуоресценции во всех случаях шванном, и тем самым отсутствие пользы во время операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Необходимо дальнейшее изучение возможностей флуоресцентной навигации в хирургии шванном, для повышения качества проводимого оперативного вмешательства. Последние данные научных публикаций демонстрируют впечатляющие результаты в данном направлении, расширяя оперативные возможности в хирургии шванном.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: флуоресценция, навигация, шванномы, хирургия, опухоли оболочек нервов.

Для цитирования: Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М., Куканов К. К., Пустовой С. В., Улитин А. Ю., Тастанбеков М. М., Забродская Ю. М., Диконенко М. В. Флуоресцентная интраоперационная диагностика при хирургии шванном — обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):145–154. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_145.

FLUORESCENT INTRAOPERATIVE DIAGNOSIS IN SCHWANNOMA SURGERY — LITERATURE REVIEW

A. Yu. Rynda, V. E. Olyushin¹, D. M. Rostovtsev, K. K. Kukanov¹, S. V. Pustovoi¹,
A. Yu. Ulitin¹, M. M. Tastanbekov, Yu. M. Zabrodskaia, M. V. Dikonenko²

¹Russian Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenov —
a branch of the National Medical Research Center named after V. A. Almazov »Ministry of Health of Russia,
St. Petersburg, Russia, 191014, st. Mayakovskaya, 12.

²Almazov National Medical Research Centre (2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russian Federation, 197341).

ABSTRACT. Schwannoma is a benign, encapsulated, and slowly growing tumor of Schwann cell origin and is rare in the peripheral nervous system. Schwannoma surgery should be performed with a low risk of postoperative neurological complications, with the maximum possible removal of tumor volume, and an acceptable reduction in clinical symptoms. The use of fluorescent navigation during surgery may bring the surgeon closer to the balance in achieving these goals.

PURPOSE OF THE STUDY. Analysis of scientific publications reporting on the possibilities and results of using fluorescent diagnostics in schwannoma surgery.

MATERIALS. Data were collected from various databases MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, Pub Med reporting on the use of fluorescent diagnostics in schwannomas of various localizations.

RESULTS. All authors who used sodium fluorescein and indocyanine green reported that the use of fluorescence in schwannomas surgery improved the visual differentiation of the tumor from the surrounding nerves, and increased the radicalness of the surgical intervention. The authors using 5-aminolevulinic acid as a fluorescence inducer noted the absence of fluorescence in all cases of schwannomas, and thus the lack of benefit during surgery.

CONCLUSION. It is necessary to further study the possibilities of fluorescent navigation in schwannoma surgery in order to improve the quality of the surgical intervention. The latest data of scientific publications demonstrate impressive results in this direction, expanding the operational possibilities in schwannoma surgery.

KEY WORDS: fluorescence, navigation, schwannomas, surgery, nerve sheath tumors.

For citation: Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Kukanov K. K., Pustovoi S. V., Ulitin A. Yu., Tastanbekov M. M., Zabrodskaya Yu. M., Dikonenko M. V. Fluorescent Intraoperative Diagnosis in Schwannoma Surgery — Literature Review. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova 2023;15(2):145–154. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_145.

Шванномы (известные также как невромы и неврилеммумы) — это доброкачественные, хорошо инкапсулированные, медленно растущие опухоли оболочки нерва, состоящие исключительно из шванновских клеток. Опухоль может исходить из любого миелинизированного центрального или периферического нерва [1, 2]. Реестр опухолей головного мозга США показывает, что доброкачественные опухоли оболочек нервов составляют 8,6 % всех зарегистрированных опухолей центральной нервной системы. Средний возраст при постановке диагноза составляет 56 лет. Заболеваемость составляет от 4,4 до 5,23 случая на 100 000 взрослых в год; у детей и подростков — 0,44 случая на 100 000 населения в год [2, 3]. Частота злокачественных опухолей оболочек нервов составляет 0,03 случая на 100 000 населения в год. Всемирная организация здравоохранения классифицирует шванному как доброкачественную опухоль Grade I [4]. В 90 % случаев шванномы одиночные, спорадические. Множественные проявления у одного и того же пациента должны обратить внимание на синдромальные ассоциации (нейрофиброматоз 2 типа, шванноматоз и синдром Карнея (Карни-комплекс)) и могут иметь возможную генетическую этиологию. На нейрофиброматоз 2 типа приходится 3 % синдромальных шванном, на шванноматоз — 2 %, а на менингиоматоз с нейрофиброматозом 2 типа или без него — 5 % [1–5].

Генетические исследования показывают, что ген NF2 на хромосоме 22 играет существенную роль в развитии спорадической и синдромальной шванномы. Ген NF2 кодирует белок Мерлина (шванномин). Специфические генные мутации в гене NF2 вызывают инактивацию гена, препятствуя тем самым образованию белка Мерлина. Инактивация обоих аллелей гена NF2 наблюдается при большинстве шванном. Комплекс Карни может иметь потерю экспрессии PRKAR 1A [1, 2].

Около 60 % доброкачественных шванном составляют шванномы кохлеовестибулярного нерва. Как правило, это медленно растущее неинвазивное единичное образование диаметром от 10 до 250 мм. Опухоли обычно располагаются интракраниально, верхних конечностях, голове, туловище и гибательных поверхностях нижних конечностей. Другие локализации включают заднее средостение, забрюшин-

ное пространство, спинномозговые корешки, кости, желудочно-кишечный тракт, поджелудочную железу, печень, щитовидную железу, надпочечники и лимфатические узлы. Симптомы, описанные в литературе, зависят от локализации и распространенности процесса. В основном сенсорные, такие как иррадирующая боль, местное раздражение и ощущение тяжести. Описано также первичное вовлечение моторики, приводящее к парезу и, в конечном счете, параличу [1, 2, 5].

Шванномы обычно диагностируются с помощью магнитно-резонансной томографии, но ультразвуковое исследование и клиническое обследование, также играют значительную роль в диагностике заболевания [1, 5]. Редко сообщается о злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, но, когда это происходит, причиной является злокачественная трансформация шванновских клеток [2]. Для большинства доброкачественных шванном периферических нервов предпочтительным методом лечения является полное микрохирургическое иссечение с низкой частотой рецидивов.

Резекция опухоли не всегда необходима из-за ее доброкачественного характера. Но когда у пациента имеются жалобы и неврологические симптомы рассматривается возможность хирургического лечения. Поскольку шванномы обычно хорошо инкапсулированы, за исключением редкого плексиформного варианта, энуклеация опухоли с минимальным повреждением нервной системы является стандартной хирургической процедурой. Однако даже при тщательной хирургической технике после хирургического лечения шванном часто возникают неврологические осложнения [1, 2, 5].

Частота хирургических осложнений, колеблется от 1,5 до 76 %. Расхождения в отношении частоты и факторов риска послеоперационных осложнений могут быть связаны с различиями в критериях включения в исследование. Одной из главных причин таких осложнений является слабая дифференцировка во время операции мелких нервных пучков от опухолевой ткани, нарушение микроциркуляторного кровоснабжения в невральных структурах вследствие спазма и повреждения мелких сосудов. Также на частоту осложнений влияет и расположение самой опухоли [2, 5].

При типичной хирургии шванном хирурги в основном полагаются на предоперационные изображения и визуальный осмотр для идентификации опухоли и нервов. Оптическая визуализация с использованием флуоресценции — это относительно новый метод, который можно использовать для визуализации структур в реальном времени во время операции. Флуоресцентная навигация в хирургии нейроонкологических заболеваний активно развивается и внедряется в современную хирургическую практику при глиомах, менигиомах, метастазах, опухолях хиазмально-селлярной области [6–10]. На сегодняшний день интраоперационная флуоресцентная резекция практически не применяется в хирургии шванном. Имеются лишь единичные публикации, сообщающие о использовании флуоресцентной диагностики при хирургии шванном. Тем не менее, интраоперационные результаты резекции других опухолей под флуоресцентным контролем могут предоставить ценные рекомендации для хирургии шванном.

Целью нашей работы являлось проанализировать литературные данные, научные публикации, сообщающие о применении флуоресцентной диагностики в хирургии шванном различных локализаций и оценить эффективность и полезность данной методики в практике нейрохирурга.

Материалы.

Настоящая работа представляет собой описательную работу, основанную на обзоре статей, доступных в базе данных MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, PubMed с ключевыми словами: шванномы, опухоли периферических нервов, флуоресцентная хирургия. В исследование, включались как шванномы черепно-мозговых нервов, так и шванномы других локализаций.

Всего было найдено 20 статей, 14 из них соответствовали целям настоящей работы. Рассматриваемые статьи были опубликованы с 2014 по 2023 г. включительно. В 5 исследованиях в качестве флуорофора применялся флуоресцеин натрия [11–18], в 3 исследованиях индоцианин зеленый [19–21], в 4 работах 5-аминолевулиновая кислота [22–25] (таблица 1).

Количество случаев в публикациях авторов в подавляющем количестве не превышало 14 пациентов, за исключением одного исследования с участием 91 пациента с шванномой [15]. Следует отметить, что дозировки флуоресцентов и методика проведения флуоресцентной диагностики были несколько различны, в каждом исследовании. Все исследования кроме одного проведены на операциях у человека, одно исследование основано на операции у животного (крыса) [11].

Результаты. Во всех исследованиях не было отмечено побочных эффектов, связанных с введением флуоресцентов.

В работе Pedro M. T. от 2019 г. использование флуоресцеина натрия в хирургии шванном было у 10 пациентов. Исследуемую группу составили 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 32 до 57 лет (средний возраст 49 лет). Размеры опухолей варьировали от 1,2 до 5,0 см (наибольший диаметр); в 4 случаях опухоль пришлось удалять по частям. Цифровой видеонализ подтвердил значимое повышенной флуоресценции опухоли по сравнению с нормальной нервной тканью ($p = 0,0003$ и $p = 0,0023$ соответственно) (рисунок 1). Интраоперационная дифференциация опухолевой и нормальной нервной ткани была возможной при использовании низких доз флуоресцеина натрия (0,5–1 мг/кг). Надежная микрохирургическая визуализация была возможна только во время применения желтого фильтра 560 нм [12].

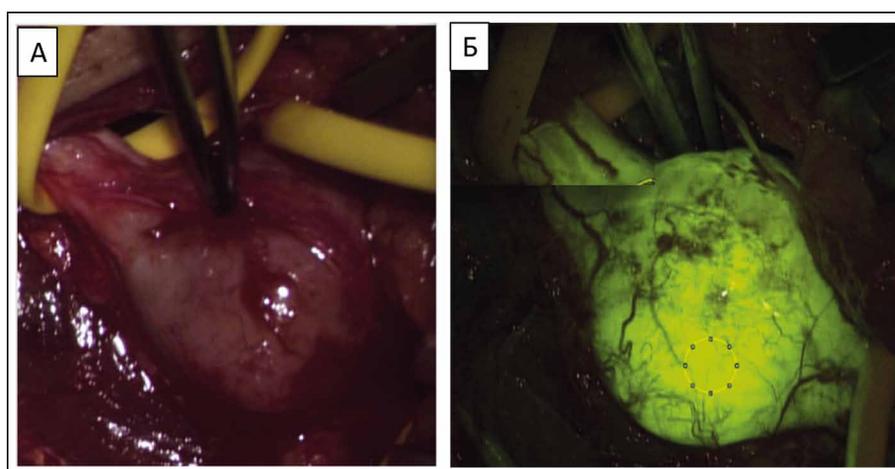


Рисунок 1. Флуоресценция шванномы локтевого нерва при использовании флуоресцеина натрия. Дифференциация флуоресценции практически не видна невооруженным глазом, но анализ изображений приводит к четкой дифференциации между опухолью (при колориметрии среднее значение зеленого цвета — 250,3) и проходящие здоровые нервные пучки (зеленый цвет — среднее значение 149,1). (Pedro M. T. et al. 2019) [12].

Figure 1. Fluorescence of ulnar schwannoma with sodium fluorescein. The fluorescence differentiation is practically invisible to the naked eye, but image analysis leads to a clear differentiation between the tumor (green mean value 250.3) and passing healthy nerve bundles (green means value 149.1). (Pedro M. T. et al. 2019) [12].

Таблица 1. Материалы авторов, сообщающие о флуоресцентной диагностике в хирургии шванном различных локализаций.

Table 1. Materials of the authors reporting on fluorescent diagnostics in surgery for schwannomas of various localizations.

Автор	Год	Локализация шванномы	Количество пациентов	Флуоресцент	Доза	Результаты
Peng K.A. с соавт. [20]	2022	вестибулокохлеарная	3	индоциан зеленый	4,8 мг/кг	интраоперационная флуоресценция позволила улучшить визуализацию границы опухоли-нерв у всех пациентов. Эффект варьировался среди пациентов, и эффект исчезал с увеличением времени операции.
Pedro M.T. с соавт. [12]	2019	периферические нервы конечностей	10	флуоресцеин натрия	1 мг/кг	цифровой видеоанализ подтвердил интраоперационно, значимое повышение флуоресценции опухоли по сравнению с нормальной нервной тканью (P = 0,0003 и P = 0,0023 соответственно).
Kvint S. с соавт. [19]	2021	икроножный нерв	1	индоциан зеленый	2,5 мг/кг	положительная флуоресценция
Chan S.A. с соавт. [14]	2022	вестибулокохлеарная	нет данных	флуоресцеин натрия	1 мг/кг	использование флуоресцента во время микрохирургии позволило добиться селективной флуоресценции и с возможностью дифференцировать нервные пучки и опухоль примерно через 30 минут после введения
Muto J. с соавт. [21]	2022	интрадуральные спинальные	2	индоциан зеленый	0,5 мг/кг	флуоресцентная диагностика подтвердила точное расположение шванном позвоночника до и после вскрытия твердой мозговой оболочки, что способствовало успешному отделению опухоли от окружающих тканей, резекции опухоли и подтверждению удаления опухоли.
Nazzi V. с соавт. [15]	2023	18 интракраниальных, 12 плечевое сплетение, 39 нижние конечности, 21 верхние конечности	91	флуоресцеин натрия	1 мг/кг	яркая флуоресценция присутствовала во всех случаях шванном, тогда как при злокачественной шванноме она была значительно менее выражена.
Vetrano I.G. с соавт. [16]	2019	нет данных	14	флуоресцеин натрия	1 мг/кг	никаких побочных эффектов, связанных с инъекцией флуоресцента обнаружено не было. Флуоресцеин позволил оптимально интраоперационно различить опухоль и окружающие нервы в 13 из 14 шванном
Kalamarides M. с соавт. [18]	2019	нет данных	5	флуоресцеин натрия	1 мг/кг	у 4 пациентов отмечена полезность флуоресцента по сравнению с обычными визуальными ориентирами на каждом этапе хирургической процедуры. После выявления шванномы только в одном случае флуоресцеин натрия помог локализовать интракапсулярные проходные нервные пучки. Во время внутринеуральной диссекции в большинстве случаев наблюдался резкий контраст между флуоресцентной опухолью и нефлуоресцирующей прилегающей псевдокапсулой.
da Silva Jr E.B. с соавт. [22]	2022	вестибулокохлеарная	1	5 АЛА	20 мг/кг	нет флуоресценции
Millesi M. с соавт. [23]	2014	спинальные	8	5 АЛА	20 мг/кг	нет флуоресценции
Wainwright J.V. с соавт. [24]	2019	вестибулокохлеарная	14	5 АЛА	20 мг/кг	нет флуоресценции
Marbacher S. с соавт. [25]	2014	вестибулокохлеарная	7	5 АЛА	20 мг/кг	нет флуоресценции

В другом в самом большом по количеству пациентов исследовании проведенным Nazzi V. с соавторами и опубликованном в 2023 г. было включено 142 пациента (42 синдромальных и 100 спорадических случаев); шваннома подтверждена у 91 пациента. Яркая флуоресценция присутствовала во всех случаях шванном (рисунок 2). Благодаря флуоресцентной диагностике удалось увеличить радикальность резекции опухоли, 66 % в группе с флуоресцентной диагностикой по сравнению с 44 % в группе исторического контроля ($p < 0,05$) [15].

Szczupak M. с соавторами проводили исследование с флуоресцеином натрия при шванномах кохлеовестибулярного нерва у крыс. Так флуорофор демонстрировал ярко-зеленую флуоресценцию при прямой визуализации, более высокие измерения флуоресценции были в образцах опухолевой ткани ($p < 0,001$), по сравнению с окружающими тканями. Хирурги смогли лучше различать

границы между опухолью и окружающими тканями (рисунок 3) [11].

В исследовании Kalamarides M. от 2019 года сообщается о 5 случаях шванном периферических нервов во время операции которых использовали флуоресцентную диагностику с флуоресцеином натрия. У 4 пациентов применение флуоресцеина натрия оказалось полезным в сравнении с обычными визуальными ориентирами, на каждом этапе хирургической операции (рисунок 4). Но только в одном случае флуоресцеин натрия помог локализовать интракапсулярные проходные нервные пучки. Во время внутринеуральной диссекции в большинстве случаев наблюдался резкий контраст между флуоресцентной опухолью и нефлуоресцирующей прилегающей псевдокапсулой, но колориметрические различия между опухолью и нормальной тканью, вызванные флуоресценцией, не превышали естественный контраст между истинной капсулой и слоями псевдокапсулы [18].

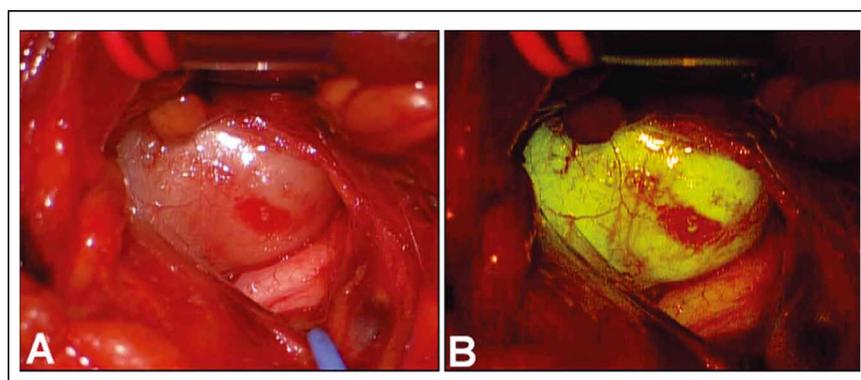


Рисунок 2. Сравнение интенсивного и однородного поглощения флуоресцеина натрия шванномой плечевого сплетения. (А – в обычном режиме, В — в режиме флуоресценции). (Nazzi V. et al. 2023) [15].

Figure 2. Comparison of intense and uniform uptake of sodium fluorescein by brachial plexus schwannoma. (A — in normal mode, B — in fluorescence mode). (Nazzi V. et al. 2023) [15].

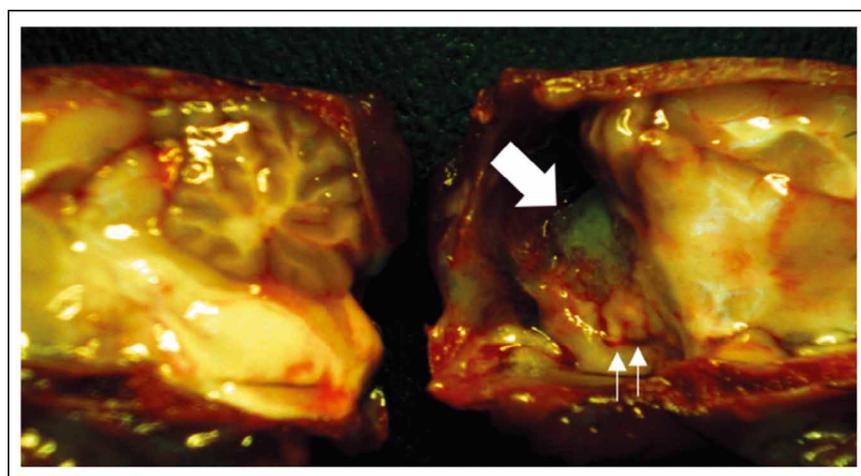


Рисунок 3. Флуоресценция шванномы кохлеовестибулярного нерва на поперечном сечении у животного, которому внутривенно вводили флуоресцеин натрия. Опухоль отмечена белой блок стрелкой. Двойная белая стрелка демонстрирует кохлеовестибулярный и лицевой нервы. (Szczipak M. et al. 2021) [11].

Figure 3. Fluorescence of a vestibulocochlear nerve schwannoma in a cross section of an animal injected intravenously with sodium fluorescein. The tumor is marked with a white block arrow. The double white arrow shows the vestibulocochlear and facial nerves. (Szczipak M. et al. 2021) [11].

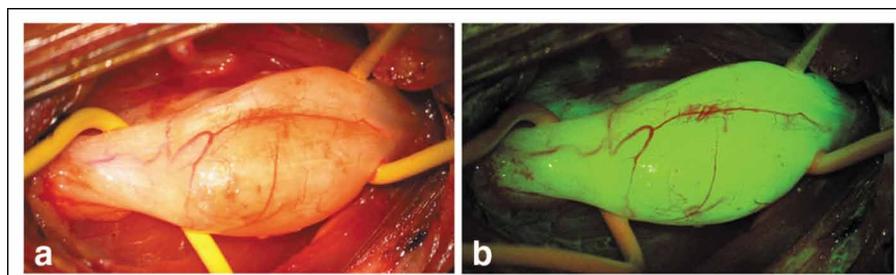


Рисунок 4. Шваннома лучевого нерва. а) В этом случае нормальные нервные пучки легко идентифицировались рядом со шванномой. б) Флуоресценция с флуоресцентном натрия не позволила дифференцировать опухоль от соседнего нормального нерва. (Kalamarides M. et al. 2019) [18].

Figure 4. Schwannoma of the radial nerve. a) In this case, normal nerve bundles are easily identified next to the schwanna. b) Fluorescence with sodium fluorescein does not affect the tumor from the adjacent normal nerve. (Kalamarides M. et al. 2019) [18].

Работа Chan S.A. также описывает использование флуоресцеина натрия во время микрохирургии шванном кохлеовестибулярного нерва, что позволило добиться селективной флуоресценции опухолевой ткани с возможностью дифференцировать нервные пучки и опухоль примерно через 30 минут после введения флуорофора. Как отмечают авторы, семьдесят пять процентов хирургов наблюдали превосходную корреляцию селективной флуоресценции с микроскопией в белом свете. Основываясь на этом, авторы сделали вывод, что флуоресцеин натрия может быть использован в микрохирургии шванном кохлеовестибулярного нерва для визуальной дифференциации опухоли от окружающих нервов. Потенциальные преимущества включают улучшенную визуализацию на границе раздела опухоль-нерв при диссекции

опухоли и обнаружения любого остаточного участка опухоли, что может способствовать сохранению слуха [14].

В 3 работах описывается применение индоцианина зеленого в качестве флуорофора для визуализации опухолевой ткани [19–21].

Так в исследовании Kvint S. описывается использование индоцианина зеленого в ходе резекции шванномы латерального икроножного кожного нерва. После устранения окружающего света визуализировался положительный сигнал индоцианина зеленого, локализующийся в опухоли и не затрагивающий соседние нервные волокна. Визуализация положительного сигнала индоцианина зеленого после резекции подтвердила флуоресценцию *ex vivo* при отсутствии остаточной флуоресценции *in situ* (рисунок 5) [19].

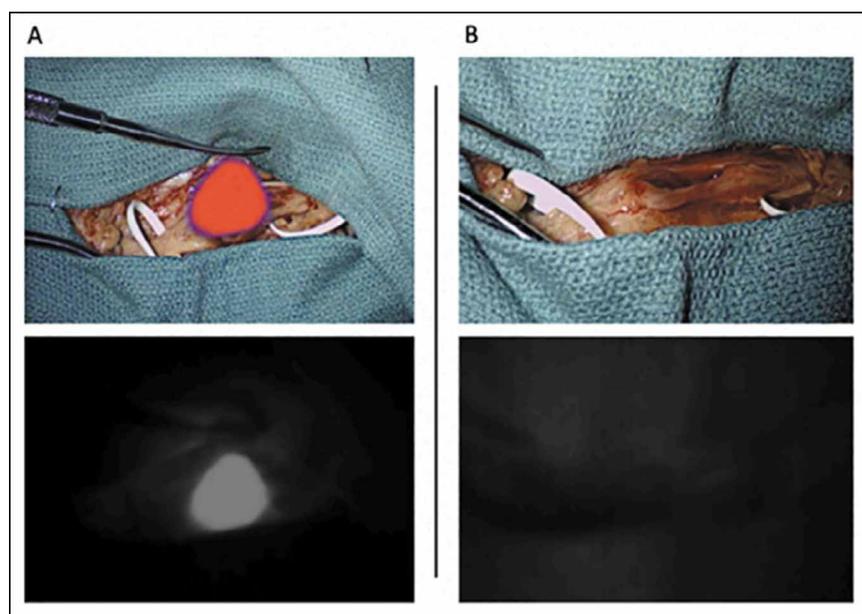


Рисунок 5. Интраоперационная визуализация шванномы подкожного икроножного нерва с индоцианином зеленым. Специальная система NIR-камер одновременно записывает отдельные изображения: наложение с псевдоцветовой кодировкой, где красный и желтый цвета представляют сильную интенсивность сигнала, а синий — слабую интенсивность сигнала; и настоящий NIR-сигнал. А — опухоль *in vivo*. В — опухолевая полость после резекции. (Kvint S. et al. 2021) [19].

Figure 5. Intraoperative imaging of saphenous sural nerve schwannoma with indocyanine green. A dedicated NIR camera system simultaneously records individual images: a pseudo-color-coded overlay, where red and yellow represent strong signal intensity and blue represent weak signal intensity; and a real NIR signal. A — tumor *in vivo*. B — tumor cavity after resection. (Kvint S. et al. 2021) [19].

В другой работе Peng К.А. описываются результаты использования флуоресцентной диагностики с индоцианином зеленым у 3х пациентов с шванномой кохлеовестибулярного нерва (рисунок 6). Так интраоперационная флуоресценция позволила улучшить визуализацию на границе опухоль-нерв у всех пациентов. Тем не менее, эффект варьировался среди пациентов, и эффект исчезал с увеличением времени операции. Авторы пришли к выводу, что индоцианин зеленый, хорошо переносимый краситель, который демонстрирует хорошую флуоресценцию через несколько часов после введения. Его флуоресценция в ближнем инфракрасном спектре является много-

обещающим дополнением для улучшения визуализации границы опухоли и нормального нерва во время хирургии вестибулярной шванномы [20].

Результаты использования индоцианина зеленого в качестве флуорофора при интрадуральных шванномах позвоночника описано у Muto J. с соавторами. Авторы сообщают, что использование метода флуоресцентной диагностики, позволило показать точное местоположение и границы опухоли до и после вскрытия твердой мозговой оболочки, что способствовало успешному отделению опухоли от окружающих тканей, резекции опухоли и подтверждению удаления опухоли (рисунок 7) [21].

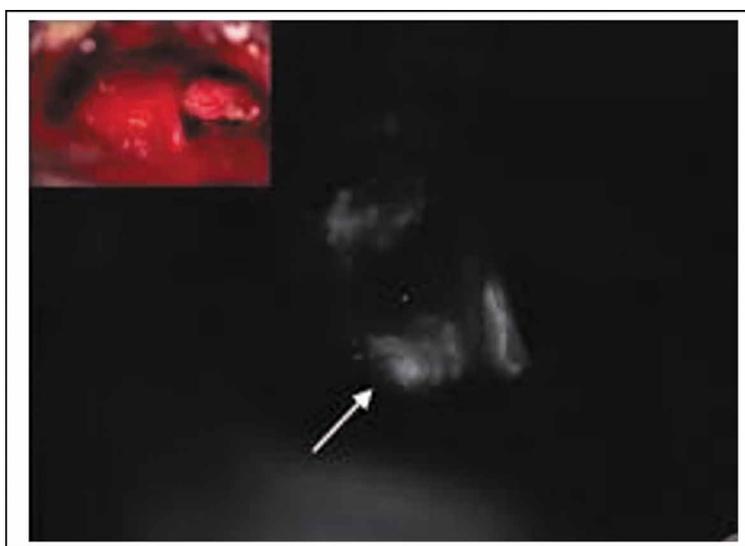


Рисунок 6. Интраоперационная визуализация шванномы кохлеовестибулярного нерва с индоцианином зеленым (флуоресценция опухоли отмечена стрелкой). (Peng К.А. et al. 2022) [20].

Figure 6. Intraoperative imaging of a schwannoma of the vestibulocochlear nerve with indocyanine green (tumor fluorescence is marked with an arrow). (Peng К.А. et al. 2022) [20].

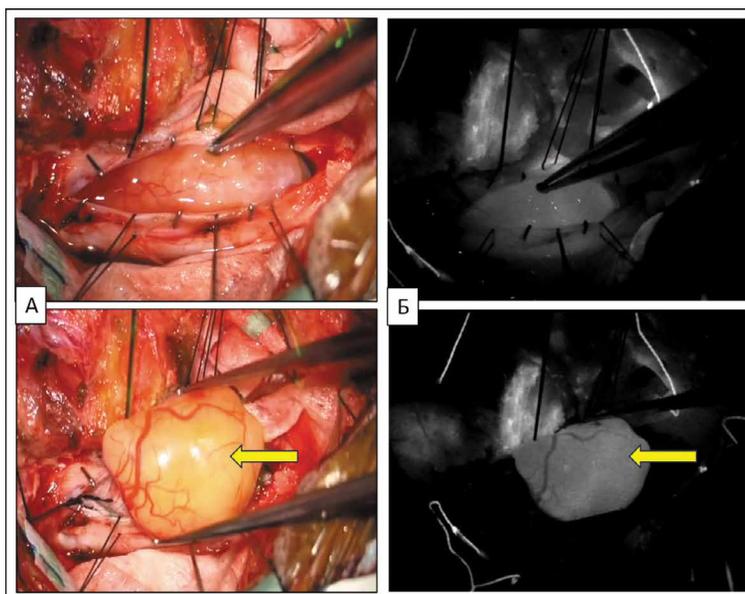


Рисунок 7. Шваннома заднего корешка С3. А) в обычном свете, Б) в режиме флуоресценции. Желтая стрелка указывает на шванному (Muto J. et al. 2022) [21].

Figure 7. Schwannoma of the posterior root C3. А) in normal light, Б) in fluorescence mode. The yellow arrow points to the schwannoma (Muto J. et al. 2022) [21].

В исследованиях Millesi M. (2014 г.), Marbacher S. (2014 г.), Wainwright J. V. (2019 г.) da Silva Jr E. V. (2022 г.) с использованием 5-аминолевулиновой кислоты в качестве индуктора флуоресценции, у пациентов с шванномой различных локализаций, флуоресценции в опухоли не наблюдалось [22–27].

Обсуждение.

Хирургическая резекция — основной метод лечения опухолей оболочек периферических нервов (шванном) Дифференцировка опухоли и интактных волокон нерва из которого возникла шваннома сложна и является значимым фактором риска ухудшения неврологического дефицита. Удаление всей опухоли необходимо для повышения шансов на полное выздоровление [1, 2, 5, 30, 31]. Внедрение интраоперационных инструментов для лучшей визуализации этих опухолей, могло бы помочь добиться тотальной резекции. Чтобы помочь хирургам в достижении этой цели, большой интерес представляют хирургические методы с флуоресцентным контролем.

На данный момент имеется около 10 различных флуоресцентных применяемых в онкологической практике [6, 7, 10]. Так применение пассивных флуоресцентных в хирургии доброкачественных и злокачественных опухолей основано на эффекте повышенной проницаемости и удержания флуорофора в опухолевой ткани за счет патофизиологического феномена сосудистой сети (описан Matsumura Y. и Maeda H. в 1986 году [28]). При опухолевом ангиогенезе образуются сосуды, для которых характерны дефектные эндотелиальные клетки с широкими — от 200 до 2000 нм фенестрациями. В то время как тканевой отток в опухолевой ткани изначально нарушен, пассивные флуоресцентные легко проникают и сохраняются в опухолевой ткани из-за отсутствия надлежащих механизмов оттока. Эффект повышенной проницаемости и удержания характерен и для альтернативных метаболических флуорофоров (например таких как 5-аминолевулиновая кислота) пассивные флуоресцентные превосходят их. Это связано с тем, что излучение видимого света значительно поглощается эндогенными флуорофорами, схожими по спектру поглощения с метаболическими, и ограничивает контрастность между опухолевой тканью и тканью вокруг очага поражения [28, 29]. Именно поэтому в 4 исследованиях Millesi M (2014 г.), Marbacher S. (2014 г.), Wainwright JV (2019 г.) da Silva Jr E. V. (2022 г.) при использовании 5-аминолевулиновой кислоты у пациентов с шванномами различных локализаций флуоресценции в опухоли не наблюдалось [22–27].

Учитывая, что эффект таргетирования пассивных флуорофоров опосредуется размером, а не сродством к рецепторам, визуализация возможна как при доброкачественных, так и злокачественных опухолях [7, 10, 26, 27]. На сегодняшний день нейрохирургическое применение пассивных флуоресцентных в широкой практике изучалось в контексте глиом, внутрочерепных метастазов, менингиом,

опухолей основания черепа и стереотаксической биопсии опухоли [6–10]. Между тем применение пассивной флуоресценции для интраоперационной визуализации опухолей периферических и черепных нервов показывает обнадеживающие результаты. Это безопасный и полезный метод, который помогает четко определить границы опухоли и, таким образом, добиться более радикальной резекции. Как описано Nazzi V., применение пассивной флуоресценции приводит к более четкой тканевой дифференциации между шванномой и проходящими пучками [15]. По данным Vetrano I. G. с соавторами при использовании флуоресценции во время операции достигнуто оптимальное различие между опухолью и окружающими нервами в 13 из 14 шванном. Более того, авторы подчеркивают тот факт, что в 7 случаях остатки опухоли были видны не в белом свете, а только во флуоресцентном режиме [16, 17].

В целом, авторы применявшие флуоресцеин натрия и индоцианин зеленый пришли к следующему заключению: так как не всегда возможно полностью отделить ткань шванномы от здоровых пучков, и в некоторых случаях приходится применять метод удаления опухоли по частям, для улучшения дифференцировки между опухолевой тканью и проходящими интактными нервными волокнами целесообразно выполнять флуоресцентную диагностику во время резекции шванномы.

Кроме того, несмотря на данные до- и интраоперационной визуализации при биопсии поражений периферических нервов, они могут выглядеть незаметными при микроскопии в белом свете, поэтому использование флуоресценции в этих случаях помогает визуализировать наиболее пораженные пучки и определить оптимальную точку биопсии.

Так в будущем прямое внедрение платформы обработки изображений в микроскоп при флуоресцентной хирургии шванном может дополнительно повысить ценность этого метода. Таким образом, хирурги сразу же получают средние значения соответствующих областей интереса в режиме реального времени, что упростит и улучшит дифференцированное принятие интраоперационных решений.

Заключение.

Шванномы — это опухоли миелиновой оболочки, имеющие, в большинстве своем, доброкачественное течение. Они могут протекать бессимптомно или с локальной симптоматикой из-за сдавления нерва (масс-эффект). Макроскопически они представляют собой опухоли с эксцентрическим ростом, способствующим центробежному смещению аксональных волокон. Визуализирующие методики, такие как УЗИ и МРТ, помогают в диагностике, но во время операции не всегда возможно дифференцировать опухолевую ткань и функциональные нервные волокна. Использование флуоресцентной хирургии позволяет проводить хирургическую энуклеацию без повреждения нервных волокон, и повышает радикальность проводимой операции.

Флуоресцентная хирургия является ценным методом для безопасной резекции шванном. Анализ литературных данных показал положительный эффект хирургии под флуоресцентным контролем для увеличения тотальности хирургической резекции шванном, предполагая возможную роль в улучшении функционального и онкологического исхода.

Поэтому необходимо дальнейшее совершенствование методики и более широкое внедрение флуоресцентной навигации в хирургию шванном, для повышения качества проводимого оперативного вмешательства.

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

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

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128–4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менигиомами»

ORCID авторов / ORCID of authors:

Рында Артемий Юрьевич/Rynda Artemii Yurievich
<http://orcid.org/0000-0002-3331-4175>.

Олюшин Виктор Емельянович/
Olyushin Victor Emelyanovich,
<http://orcid.org/0000-0002-9960-081X>.

Ростовцев Дмитрий Михайлович/
Rostovtsev Dmitry Mikhailovich
<http://orcid.org/0000-0002-8956-7921>.

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

Пустовой Сергей Владимирович/
Pustovoi Sergey Vladimirovich
<http://orcid.org/0000-0001-5506-4990>

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

Тасанбеков Малик Маратович/
astanbekov Malik Maratovich
<http://orcid.org/0000-0003-3675-9302>

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

Диконенко Михаил Викторович/
Dikonenko Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-8701-1292>

Литература/ References.

- Tiel R, Kline D. Peripheral nerve tumors: Surgical principles, approaches, and techniques. *Neurosurg Clin N Am.* 2004; 15: 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2004.02.003>
- Babu R, Sharma R, Bagley JH, Hatef J, Friedman AH, Adamson C. Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. *J Neurosurg.* 2013; 119(1): 121–130. <https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS.121370>.
- 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: III1–III105. <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOAB200>
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23:1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Guha D, Davidson B, Nadi M, Alotaibi NM, Fehlings MG, Gentili F et al. Management of peripheral nerve sheath tumors: 17 years of experience at Toronto Western hospital. *J Neurosurg.* 2018; 128: 1226–1234. <https://doi.org/10.3171/2017.1.JNS.162292>
- Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга — обзор литературы // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. — 2018. — Том X, No.1. — С. 97–110. [Rynda A. Yu., Rostovtsev D. M., Olyushin V. E. Fluorescence-Guided Resection of Glioma — literature review. *Russian Neurosurgical Journal named after professor A. L. Polenov*, 2018, vol. X, no.1, pp.97–110. (In Russ.)].
- Горайнов С.А., Потапов А.А., Охлопков В.А., Баталов А.И., Афандиев Р.О., Беляев А.Ю., Аристов А.А., Савельева Т.А., Жуков В.Ю., Лощенов В.Б., Гусев Д.В., Захарова Н.Е. Метаболическая навигация в хирургии опухолей головного мозга: анализ серии 403 пациентов. *Нейрохирургия.* 2022;24(4):46–58. [Goryainov S. A., Potapov A. A., Okhlopov V. A., Batalov A. I., Afandiev R. O., Belyaev A. Yu., Aristov A. A., Caveleva T. A., Zhukov V. Yu., Loshchenov V. B., Gusev D. V., Zakharova N. E. Metabolic navigation during brain tumor surgery: analysis of a series of 403 patients. *Russian journal of neurosurgery.* 2022;24(4):46–58. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2022-24-4-46-58>
- Коновалов Н.А., Тимонин С.Ю., Зеленков П.В., Горайнов С.А., Асютин Д.С., Закиров Б.А., Капровой С.В. Визуальная флуоресценция в комбинации с лазерной спектроскопией в хирургии спинальных интрамедуллярных опухолей. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* 2020;84(6):5–14. [Konovalov NA, Timonin SYu, Zelenkov PV, Goryainov SA, Asyutin DS, Zakirov BA, Kaprovoy SV. Visual fluorescence combined with laser spectroscopy in surgery for intramedullary spinal cord tumors. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko.* 2020;84(6):5–14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/neiro2020840615>
- Stone JJ, Graffeo CS, de Ruitter GCW, Rock MG, Spinner RJ. Intraoperative intravenous fluorescein as an adjunct during surgery for peroneal intraneural ganglion cysts. *Acta Neurochir.* 2018; 160: 651–654. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3477-0>
- Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности. *Biomedical Photonics.* 2021;10(4):35–43. [Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Zabrodskaia Y. M., Papayan G. V. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma.

- Biomedical Photonics. 2021;10(4):35–43. (In Russ.]. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43>
11. Szczupak M, Peña SA, Bracho O et al. Fluorescent Detection of Vestibular Schwannoma Using Intravenous Sodium Fluorescein In Vivo. *Otol Neurotol*. 2021; 42(4): e503–e511. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002988>.
 12. Pedro MT, Eissler A, Schmidberger J, Kratzer W, Wirtz CR, Antoniadis G, Koenig RW. Sodium Fluorescein-Guided Surgery in Peripheral Nerve Sheath Tumors: First Experience in 10 Cases of Schwannoma. *World Neurosurg*. 2019; S1878–8750. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.010>.
 13. Pedro MT, Grübel N, Durner G, Pala A, Wirtz CR, Koenig RW. Intraoperative Sodium-Fluorescence Imaging in Peripheral Nerve Sheath Tumors (PNST) — A New Additional Promising Diagnostic Tool. *Front. Oncol*. 2021; 11: 655392. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.655392>
 14. Chan SA, Macielak RJ, Tuchscherer AM, Neff BA, Driscoll CLW, Peris-Celda M, Van Gompel JJ, Link M, Carlson ML. Fluorescein-Assisted Microsurgical Resection of Vestibular Schwannoma: A Prospective Feasibility Study. *Otology and Neurotology*. 2022; 43(10): 1240–1244. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003718>
 15. Nazzi V, Innocenti N, Castelli N et al. Assessing the role of sodium fluorescein in peripheral nerve sheath tumors and mimicking lesions surgery: An update after 142 cases. *Front Oncol*. 2023; 12: 1070878. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1070878>.
 16. Vetrano IG, Acerbi F, Falco J, Devigili G, Tech SR, Messina G, Prada F, D'Ammando A, Nazzi V. Fluorescein-guided removal of peripheral nerve sheath tumors: a preliminary analysis of 20 cases. *J Neurosurg*. 2019; 134(1): 260–269. <https://doi.org/10.3171/2019.9.JNS.19970>
 17. Vetrano IG, Nazzi V, Acerbi F. What is the advantage of using sodium fluorescein during resection of peripheral nerve tumors? *Acta Neurochir*. 2020; 162: 1153–1155. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04209-4>
 18. Kalamarides M, Bernat I, Peyre M. Extracapsular dissection in peripheral nerve schwannoma surgery using bright light and fluorescein sodium visualization: case series. *Acta Neurochirurgica*. 2019; 161(1): 2447–2452. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04071-4>
 19. Kvint S, Ifrach J, Buch LY, Singhal S, Ali ZS. Indocyanine-green for fluorescence-guided surgery of peripheral nerve sheath tumors — A case report. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2021; 23: 100983. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100983>
 20. Peng KA, Lekovic GP. Intraoperative Fluorescence With Second Window Indocyanine Green Enhances Visualization During Vestibular Schwannoma Surgery. *Otology & Neurotology*. 2022; 43(2)1: e259–e262. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003400>
 21. Muto J, Mine Y, Nagai S et al. Utility of intraoperative real-time near-infrared fluorescence surgery for spinal schwannoma. *Neurosurg Focus Video*. 2022; 6 (1): V12. <https://doi.org/10.3171/2021.10.FOCUSVID21158>
 22. da Silva Jr EB, Ramina R, Neto MC et al. Extending the Indications of 5-Aminolevulinic Acid for Fluorescence-Guided Surgery for Different Central Nervous System Tumors: A Series of 255 Cases in Latin America. *Arq Bras Neurocir*. 2022; 41(1): e35–e42. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739272>.
 23. Millesi M, Kiesel B, Woehrer A, Hainfellner JA, Novak K, Martínez-Moreno M et al. Analysis of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in 55 different spinal tumors. *Neurosurg Focus*. 2014; 36: E11. <https://doi.org/10.3171/2013.12.FOCUS.13485>
 24. Wainwright JV, Endo T, Cooper JB, Tominaga T, Schmidt MH. The role of 5-aminolevulinic acid in spinal tumor surgery: A review. *J Neurooncol*. 2019; 141: 575–584. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03080-0>
 25. Marbacher S, Klinger E, Schwyzer L, Fischer I, Nevzati E, Diepers M, et al. Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases. *Neurosurg Focus*. 2014; 36: E10. <https://doi.org/10.3171/2013.12.FOCUS.13464>
 26. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Тастанбеков М.М., Папаян Г.В. Результаты использования интраоперационного флюоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. — 2021. — Том 85, No.4. — С. 20–28. [Rynda A. Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Yu.M., Tastanbekov M.M., Papayan G.V. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*, 2021, vol.85, no.4, pp.20–28. (In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>.
 27. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(1):5–14. [Rynda AYU, Olyushin VE, Rostovtsev DM, Zabrodskaya YuM, Papayan GV. Comparative analysis of 5-ALA and chlorin E6 fluorescence-guided navigation in malignant glioma surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;(1):5–14. (In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>
 28. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Pt 1 Cancer Res*. 1986; 46: 6387–6392.
 29. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Куканов К.К., Пустовой С.В., Забродская Ю.М. Возможности интраоперационной флуоресцентной биовизуализации нервов в нейрохирургической практике. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2023;15(1):68–83. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_68. — EDN WWMSZY. [Rynda A. Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Kukanov K.K., Pustovoi S.V., Zabrodskaya Yu.M. Possibilities of intraoperative fluorescent bioimaging of nerves in neurosurgical practice. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2023;15(1):68–83. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_68. (In Russ.)]
 30. 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. А.А. Долгушин, Д.А. Мурзаева, А.Ю. Орлов, Ю.М. Забродская, А.С. Назаров, А.В. Кудзиев. — *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2022;14(1–2):53–58. [Dolgushin A.A., Murzaeva D.A., Orlov A.YU., Zabrodskaya YU.M., Nazarov A.S., Kudziev A.V. Hirurgicheskoe lechenie recidivov opuholej obolochek perifericheskikh nervov / A.A. Dolgushin, D.A. Murzaeva, A.YU.Orlov, YU.M. Zabrodskaya, A.S. Nazarov, A.V. Kudziev. — *Rossiiskij neirokhirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2022;14(1–2):53–58. (In Russ.)]
 31. Орлов А.Ю., Долгушин А.А., Назаров А.С., Кудзиев А.В., Олейник Е.А. Большие и гигантские опухоли оболочек периферических нервов. А.Ю. Орлов, А.А. Долгушин, А.С. Назаров, А.В. Кудзиев, Е.А. Олейник. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2020;12(3):22–30. [Orlov A.YU., Dolgushin A.A., Nazarov A.S., Kudziev A.V., Olejnik E.A. Bol'shie i gigantskie opuholi obolochek perifericheskikh nervov. A.YU.Orlov, A.A. Dolgushin, A.S. Nazarov, A.V. Kudziev, E.A. Olejnik. — *Rossiiskij neirokhirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2020;12(3):22–30. (In Russ.)]



САРКОИДНАЯ ГРАНУЛЕМА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ПРИ СКРЫТОМ ТЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО САРКОИДОЗА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А. В. Тимошенко¹, Н. В. Лобанова², А. Р. Ситников^{3,4}, Л. П. Мишнякова⁴

¹ Филиал компании «Хадасса Медикал ЛТД»

Москва, Большой бульвар, 46с1, Москва, Московская обл., 143026

² ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,
Москва, Ивановское шоссе дом 3, 125367

³ Филиал ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

Республика Крым, г. Ялта, пгт. Ливадия, Севастопольское шоссе, д. 2, 298655

ПРЕДСТАВЛЕНО редкое клиническое наблюдение специфического поражения интракраниального отдела зрительного нерва при оккультном течении системного саркоидоза у молодой женщины. Заболевание дебютировало с прогрессивно развивающейся слепоты одного глаза. Выявленное при магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием образование изначально расценено как опухоль зрительного нерва глиального ряда. Пациентке выполнено хирургическое удаление образования с целью предотвращения его дальнейшего распространения на зрительные пути и определения гистологической природы опухоли. Гистологическое исследование интраоперационного материала выявило наличие саркоидной гранулемы, а проведенное в последующем клиническое дообследование подтвердило диагноз системного саркоидоза. Диагностика заболевания имела клинические затруднения, в виду отсутствия явной системности характера и опухолеподобного дебюта заболевания, характер процесса был уточнен только после биопсии образования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиома, зрительный нерв, нейросаркоидоз.

Для цитирования: А. В. Тимошенко, Н. В. Лобанова, А. Р. Ситников, Л. П. Мишнякова. Саркоидная гранулема зрительного нерва при скрытом течении системного саркоидоза (описание клинического случая, обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):155–160. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_155.

SARCOID GRANULOMA OF THE OPTIC NERVE DUE TO LATENT SYSTEMIC SARCOIDOSIS (CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW)

A. V. Timoshenkov¹, N. V. Lobanova², A. R. Sitnikov³, L. P. Mishnyakova³

¹ Hadassah Medical Ltd. Moscow, Bolshoy Blvd., 46s1, Moscow, Moscow region, 143026

² Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Centre "Treatment and Rehabilitation Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

³ Penza institute for Further Training, branch of FSBEI FPE RMACPE MOH, Russia, Penza.

⁴ Branch of FSBI FSCC FMBA, Russia, Crimea

A RARE CASE of the specific lesion of the optic nerve's intracranial part due to occult sarcoidosis in young woman presented. The disease started with unilateral progressive visual loss. The magnetic resonance imaging (MRI) with contrast enhancement was primary suspected of optic glioma. The patient underwent surgical removal of lesion to prevent its future spreading to the optic pathways and for histopathological investigation. Diagnosis of the disease was associated with certain difficulties. Specimen examination revealed sarcoid granuloma, and following clinical screening confirmed sarcoidosis.

KEY WORDS: glioma, optic nerve, neurosarcoidosis.

For citation: A. V. Timoshenkov, N. V. Lobanova, A. R. Sitnikov, L. P. Mishnyakova. Sarcoid granuloma of the optic nerve due to latent systemic sarcoidosis. (clinical case and literature review). Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):155–160. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_155.

Список сокращений:

МРТ — магнитно-резонансная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты
OD — правый глаз.
OS — левый глаз.
ЗВП — зрительные вызванные потенциалы

Введение.

Саркоидоз — редкое системное идиопатическое заболевание, сопровождающееся воспалительной инфильтрацией различных тканей с образованием специфических воспалительных гранулем с последующим исходом в фиброз [2]. Заболевание чаще выявляется у женщин молодого и среднего возраста. Чаще

поражается паренхима легких и печени, кожа, реже — суставы и оболочки глаза [3,4]. Клинические проявления поражений центральной нервной системы выявляются прижизненно в 5 % случаев, достигая по результатам аутопсий 15 %, что указывает на недостаточную прижизненную клиническую диагностику и дифференциальный диагноз нейросаркоидоза [5]. Поражения зрительного нерва при саркоидозе встречаются довольно редко и составляют около 5 % наблюдений [6].

Представленный клинический случай и обзор литературы посвящены диагностике и нейрохирургическому лечению изолированной саркоидной гранулемы интракраниального отдела зрительного нерва при скрытом системном саркоидозе у молодой женщины.

Клиническое наблюдение: Пациентка 28 лет поступила в стационар 10 ноября 2016 года с жалобами на отсутствие зрения справа, периодические головные боли. Заболевание началось с субъективного ощущения снижения остроты зрения справа, при осмотре офтальмолога выявлен отек диска зрительного нерва, центральная скотома справа. В течение последующих 7 дней с начала заболевания острота зрения прогрессивно снижалась. За 14 дней до госпитализации в стационар развился правосторонний амавроз. На МРТ головного мозга с контрастированием выявлено объемное образование правого зрительного нерва, с интенсивным накоплением контрастного препарата, которое расценено как глиальная опухоль зрительного нерва.

Следует отметить, что примерно за год до развития нарушений зрения пациентка отмечала периодические боли в локтевых и коленных суставах, обсле-

довалась и лечилась у терапевта по месту жительства, назначались нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), однако диагноз системного аутоиммунного заболевания не был установлен. За 10 месяцев до госпитализации у пациентки произошли срочные неосложненные роды, после чего в период лактации развились зрительные расстройства.

В лабораторных анализах при поступлении в стационар выявлено повышение печеночных трансаминаз (АСТ-161.2 ед/л, АЛТ-146.4 ед/л), которое расценено терапевтом как проявления лекарственного гепатита на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и каберголина, который пациентка принимала для подавления лактации перед операцией. Признаков очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких на обзорной рентгенограмме при поступлении не было выявлено.

При неврологическом осмотре обращал на себя внимание правосторонний амавроз с отсутствием прямой и сохранный содружественной фотореакции зрачков. При осмотре глазного дна отмечено развитие застойного диска зрительного нерва и венозное полнокровие вен сетчатки справа. Глазное дно и зрительные функции слева без отклонения от нормы.

Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на светодиодную вспышку (длительность 10 мс, частотой 2 Гц, число усреднений 1000) показало отсутствие корковых ответов при стимуляции правого полуполя, и их сохранность при регистрации левого полуполя с нормальной латентностью и амплитудой в пределах нормы OS –N1–70,01 мс P1–92,9 мс, амплитуды корковых компонентов до 12 мкВ (Рис. 1).

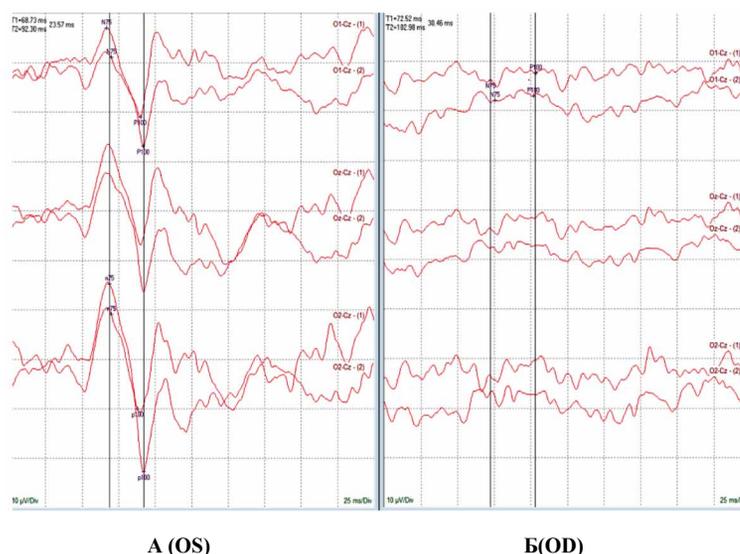


Рис. 1. Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП).

А (OS) регистрация нормальных ЗВП. Б (OD) отсутствие корковых ответов при стимуляции правого зрительного поля.

Fig. 1. Study of visual evoked potentials (VEP).

A (OS) registration of normal VEPs. B (OD) absence of cortical responses to stimulation of the right visual field.

На магнитно-резонансной томограмме головного мозга определялось утолщение правого зрительного нерва, снижение интенсивности сигнала в T1 и его повышение в T2 и FLAIR — взвешенных изображениях (Рис. 2).

На всех МР-последовательностях отмечается утолщение правого зрительного нерва (указаны стрелками), снижение интенсивности сигнала в T1 (рис. 2Б) и его повышение в T2 (рис. 2А) и FLAIR (рис. 2В) взвешенных изображениях.

Поперечник нерва утолщен до 8 мм. Определяется округлое объемное образование в латеральных и центральных отделах поперечника правого зрительного нерва в прехиазмальном его участке. На МР-последовательностях с контрастным усилением выявлено интенсивное накопление контрастного препарата образованием (рис. 3, указано стрелкой).

С учетом клинических и рентгенологических данных образование расценено как опухоль зрительного нерва глиального ряда.

Хирургическое вмешательство выполнено путем птериональной краниотомии, осуществлен субфронтальный подход к правому зрительному нерву. Интраоперационно правый зрительный нерв темно-серой окраски, значительно утолщен, баллонообразно деформирован. Оболочка зрительного нерва обильно васкуляризирована. Выполнена невротомия латеральной поверхности прехиазмального участка нерва, визуализирована патологическая ткань темно-серого цвета, плотной консистенции, четко отграниченная от волокон зрительного нерва. Образование удалено в пределах здоровой ткани, часть медиальных волокон зрительного нерва сохранены. Левый зрительный нерв и хиазма обычной окраски, не изменены (Рис. 4).

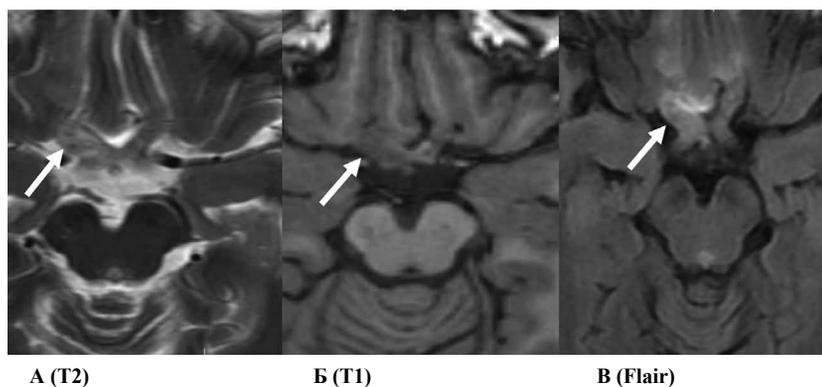


Рис 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга. Fig 2. Magnetic resonance imaging of the brain

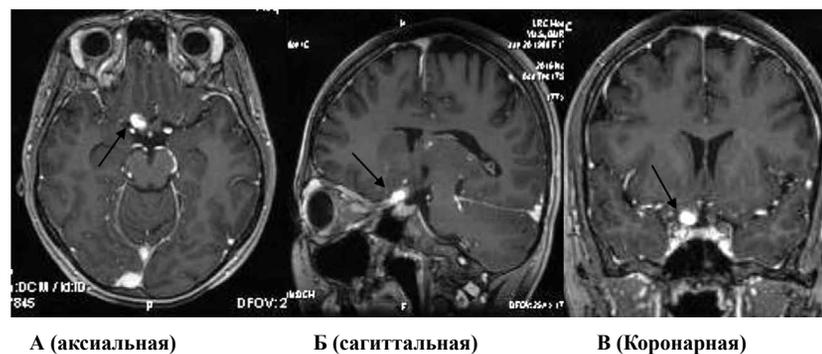


Рис 3. МРТ головного мозга с контрастным усилением в аксиальной (А), сагиттальной (Б), коронарной (В) проекциях. Fig. 3. MRI of the brain with contrast enhancement in axial (A), sagittal (B), coronal (C) projections.

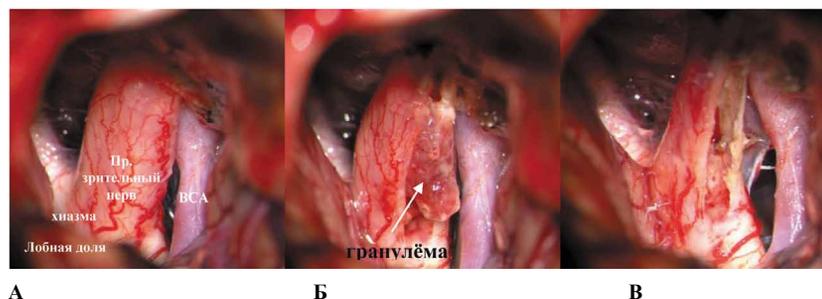


Рис. 4. Интраоперационная микрохирургическая фотография удаления образования правого зрительного нерва через правосторонний птериональный доступ.

А — до невротомии; Б — после рассечения зрительного нерва; В — после удаления образования

Fig. 4. Intraoperative microsurgical photography of the removal of the formation of the right optic nerve through the right pterional approach. А — After dissection of the optic nerve; В — after removal of the formation.

Пслеоперационный период протекал без осложнений. Дополнительных неврологических выпадений после операции не отмечено, зрение на дооперационном уровне.

Гистологическое исследование удаленного образования показало скопление саркоидоподобных гранул с тенденцией к слиянию, перифокальными грануляциями и воспалительной инфильтрацией, фокусом некроза и кровоизлияниями, что может соответствовать картине неспецифического гранулематозного воспаления; элементы опухолевого роста не прослеживались (Рис. 5).

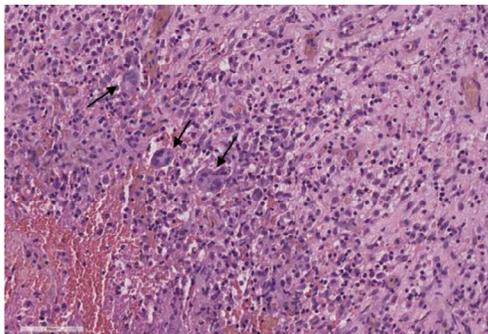


Рис. 5. Микроскопическое исследование препарата удаленной гранулемы.

Чёрными стрелками указаны скопления многоядерных гигантских клеток с тенденцией к слиянию и окруженными эпителиоидными гистиоцитами и валом лимфоидной инфильтрации

Fig. 5. Microscopic examination of the preparation of the removed granuloma.

Black arrows indicate accumulations of multinucleated giant cells with a tendency to merge and surrounded by epithelioid histiocytes and a shaft of lymphoid infiltration.

После гистологической верификации гранулематозного поражения зрительного нерва выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, при которой выявлены поражения лимфоузлов средостения и паренхимы легких (рис. 6).

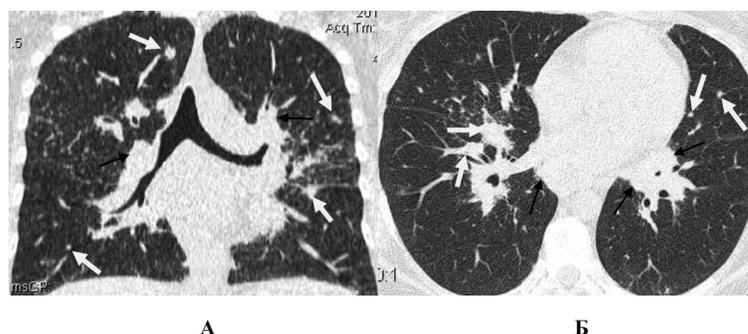


Рис 6. КТ легких в коронарной (А) и аксиальной (Б) проекциях.

Белыми стрелками указаны множественные милиарные очаги в паренхиме легких, чёрными стрелками указаны увеличенные лимфатические узлы средостения и бронхов.

Fig. 6. CT scan of the lungs in the coronal (A) and axial (B) projections.

White arrows indicate multiple miliary foci in the lung parenchyma, black arrows indicate enlarged lymph nodes of the mediastinum and bronchi.

Обсуждение:

Саркоидоз редкое системное идиопатическое заболевание, этиопатогенетическим фактором которого в настоящее время принято считать неизвестный аутоиммунный механизм, ведущий к продуктивному гранулематозному воспалению с исходом в фиброз. Морфологически заболевание проявляется формированием в различных органах и тканях «неказеозных» воспалительных гранул. Наиболее часто вовлекаются паренхима легких, печени, кожа, лимфатические узлы, оболочки глаза, суставы. Мозаичные клинические проявления вызывают значительные трудности диагностики и лечения данного заболевания [7]. Особенно трудной диагностика представляется если первичная манифестация заболевания обусловлена клинической картиной изолированного поражения центральной нервной системы (ЦНС). [8, 9, 10].

Поражение ЦНС при системном саркоидозе встречается достаточно редко, приблизительно в 5 % всех наблюдений [11, 12, 13]. Случаи изолированного поражения без системного распространения еще более редки и наблюдаются по данным литературы менее чем 0.2 на 100,000 случаев [14].

Наиболее частыми неврологическими симптомами являются поражения черепных нервов — у 50 % пациентов, головная боль — у 30 %, и симптоматическая эпилепсия — у 10 % [14].

В литературе описаны случаи саркоидозных менингитов, менинго-энцефалитов, проявляющиеся стертым менингеальным синдромом. Заболевание протекает обычно по типу хронического менингита или, значительно реже, подострого/острого менингита. Поражение оболочек, как правило, сопровождается грубым вовлечением в процесс черепно-мозговых нервов. Заинтересованность черепно-мозговых нервов находят почти в 50 % всех случаев саркоидоза нервной системы. Чаще всего страдает лицевой нерв, затем зрительный, глазодвигательный и тройничный нервы. Черепно-мозговые нервы могут поражаться как единично, так и множественно.

Часто отмечается сочетанное поражение глаз в виде иридоциклита вместе со множественным вовлечением черепно-мозговых нервов. Описано поражение гипофиза с изменением турецкого седла, а также поражение гипоталамуса с явлениями пангипопитуитаризма или с моносимптомом в виде несхарного диабета [7, 11, 11, 13, 14].

Нейропатия зрительного нерва при саркоидозе наблюдается в 5 % случаев. Однако, крупное проспективное когортное исследование саркоидоза американской неврологической ассоциации от 2016 года отмечает более частое выявление нейропатии зрительного нерва у больных с системным и изолированными формами заболевания, что возможно говорит о подостром, оккультном течении и недостаточной диагностике заболевания.

Впервые поражение зрительного нерва при саркоидозе было описано в 1964 году, в журнале «*Archive of ophthalmology*» был описан случай опухолеподобного поражения зрительного нерва у молодой женщины. Гистологический материал был получен путем вмешательства Berke-Kronlein. Было выявлено гранулематозное неказеозное воспаление зрительного нерва. Спустя три года у пациентки отмечалось развитие системного саркоидоза с преимущественным поражением легких и печени. Была назначена стероидная системная противовоспалительная терапия [17].

В мировой литературе до 2000 года опубликованы всего 57 случаев нейропатии зрительного нерва, 35 из которых представлены непосредственным воспалением зрительного нерва, 9 были связаны со сдавлением нерва внутримозговой гранулемой, 6 случаев развились на фоне гидроцефалии и 6 как осложнения поражений сосудистой оболочки глаза [18].

В 1997 году E. V. Ing и соавт. опубликовали клинический случай хирургического лечения гранулемы верхушки орбиты имитирующей менингиому канала зрительного нерва, публикацию дополнил расширенный обзор литературы посвященный 17 случаям изолированных гранулем зрительных нервов без очевидных признаков системного поражения, которым проводилась биопсия образований. В большинстве описанных случаев предоперационный диагноз был менингиома зрительного нерва [19]. Выводы, полученные на основании его работы, говорят о крайне сложной диагностике саркоидных поражений зрительного нерва, имитирующих менингиому. Для постановки диагноза необходимо проведение гистологической верификации, хирургическое лечение показано для декомпрессии зрительных путей.

Также существуют всего 2 публикации оперированных саркоидных гранулем Меккелевой полости, имитирующих тригеминальные шванномы [20, 21].

Более редкой ситуацией, как в представленном случае, являются «глиома-подобные» гранулемы зрительного нерва. В мировой литературе встречается единственный клинический случай нейрохирургического удаления изолированной интраневральной гранулемы, имитирующей глиому зрительного нерва. В статье

S. Yilmazlar и др. [22] описывают случай диагностированного объемного образования зрительного нерва у молодой пациентки с клинической картиной прогрессирующей односторонней слепоты без признаков системного саркоидоза. Предоперационный диагноз установлен по данным МРТ головного мозга с контрастированием — обнаружено резкое утолщение и признаки интенсивного накопления контрастного препарата от ретробульбарного отдела зрительного нерва до зрительного перекреста. Выявленные изменения были так же были расценены авторами как опухоль глиального ряда зрительного нерва. Интраоперационно были выявлены схожие с представленным нами случаем изменения зрительного нерва в виде утолщения и гиперваскуляризации пиальной оболочки.

В 2019 году коллективом автором ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» был проведен обзор литературы и описаны два подобных случая формирования гранулем переднего зрительного пути и хиазмально-селлярной области [1].

Вариабельность псевдотуморозного поражения черепных нервов при саркоидозе, имитирующее менингиому/глиому зрительного нерва или шванному тройничного нерва, объясняется различными описанными вариантами образования гранулемы — при непосредственном воспалении нерва [5, 21, 23, 24, 31], сдавлении или инфильтрации прилегающими воспалительными массами (в том числе при поражении верхушки орбиты или гипофиза) [24, 25], вторичное распространение при поражении сетчатки или сосудистой оболочки глаза [26, 27, 28], гранулемы диска зрительного нерва [5, 25], менингеальное воспаление распространяющееся на оболочку нерва [18] и при развитии гидроцефалии [29].

Наиболее частый механизм формирования гранулемы зрительного нерва — развитие воспаления мягкой мозговой оболочки в области непосредственного прилегания питающих нерв сосудов, более редкий вариант — непосредственно поражение нерва в области эндоневрия [30].

Заключение: Несмотря на редкую встречаемость и выявляемость нейросаркоидоза, данное заболевание должно быть включено в перечень дифференциальных опухолеподобных заболеваний, поражающих черепные нервы и другие отделы ЦНС. Без явных клинических проявлений системного саркоидоза установка клинического диагноза, на основании наличия изолированной гранулемы зрительного нерва практически невозможна, что требует проведение гистологической верификации. Проведение хирургического лечения возможно с целью постановки гистологического диагноза, декомпрессии зрительных путей и предотвращения распространения воспалительного процесса на зрительный перекрест, противоположный зрительный нерв. Также стоит отметить, что стандартный алгоритм лечения глюкокортикостероидами часто не приносит значительного клинического эффекта в связи с толерантностью саркоидозного гранулематозного процесса к глюкокортикоидной терапии M. Gelwan и соавт. [32].

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.

Тимошенко Алексей Владимирович/
Timoshenkov Alexey Vladimirovich
<https://orcid.org/0009-0001-4773-500X>

Ситников Андрей Ростиславович/
Sitnikov Andrey Rostislavovich
<https://orcid.org/0009-0001-4773-500X>

Литература/References

1. Серова Н.К., Шкарубо А. Н., Тропинская О. Ф., Елисеева Н. М., Шишкина Л. В. Нейросаркоидоз переднего зрительного пути (клинические наблюдения и обзор литературы). Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2019;83(4):97–103. [Serova NK, Shkarubo AN, Tropinskaia OF, Eliseeva NM, Shishkina LV. Neurosarcoidosis of the anterior visual pathway (a case report and literature review). Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko. 2019;83(4):97–103. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/neiro20198304197>].
2. Lannuzzi MC, Rubicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007; 357: 2152–2165.
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885–1889.
4. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Lofroos AB, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative epidemiological study. Sarcoidosis 1995;12:61–67
5. Beardsley TL, Brown SV, Sydnor CF, Grimson BS, Klintonworth GK (1984) Eleven cases of sarcoidosis of the optic nerve. Am J Ophthalmol 97: 62–77.
6. Ingestad R, Stigmar G. Sarcoidosis with ocular and hypothalamic-pituitary manifestations. Acta Ophthalmol(Copenh)1971; 49: 1–10
7. Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. N Engl J Med 336:1224–1234, 1997
8. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80:297–304. One of the scarce studies in which a large cohort of neurosarcoid patients (nj30) were analyzed over a longer period (1990–2002). Myelopathy was found to predict poor prognosis, but seizures were not associated with poor long-term outcome.
9. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management. Quart J Med 1999; 92:103–117.
10. Shah R, Roberson GH, Cure JK. Correlation of MR-imaging findings and clinical manifestations in neurosarcoidosis. Am J Neuroradiol 2009; 30:953–961.
11. Gullapalli D, Phillips LH II: Neurologic manifestations of sarcoidosis. Neurol Clin 20:59–83, 2002.
12. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J: Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch Neurol 42:909–917, 1985.
13. Vinas FC, Rengachary SS: Diagnosis and management of neurosarcoidosis. J Clin Neurosci 8:505–513, 2001.
14. Nowak DA, Widenka DC: Neurosarcoidosis: A review of its intracranial manifestation. J Neurol 248:363–372, 2001.
15. Pasternak AV, Graziano FM: Neurosarcoidosis: Case report and brief literature review. J Am Board Fam Pract 12:406–408, 1999.
16. Pickuth D, Spielmann RP, Heywang-Kobrunner SH: Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis. Eur Radiol 10:941–944, 2000.
17. Statton R, Blodi FC, Hanigan J. Sarcoidosis of the optic nerve. Arch ophthalmol. 1964; 71:834–6 [PubMed]
18. Kidd DP. Inflammatory optic neuropathies not associated with multiple sclerosis. In: Kidd DP, Newman NJ, Biousse V, editors. Neuro-ophthalmology. Oxford: Butterworth Heinemann; 2008:165–170.
19. Ing EB, Garrity JA, Cross SA, Ebersold MJ. Sarcoid masquerading as optic nerve sheath meningioma. Mayo Clin Proc 1997;72:38–43.
20. Bonnet F, Mercie P, Morlat P, Loiseau H, Lifermann F, Lacoste D, Bernard N, Vital C, Beylot J: Isolated involvement of the trigeminal nerve of sarcoidosis origin [in French]. Rev Neurol (Paris) 155:59–61, 1997.
21. Quinones-Hinojosa A, Chang EF, Khan SA, McDermott MW (2003) Isolated trigeminal nerve sarcoid granuloma mimicking trigeminal schwannoma: case report. Neurosurgery 52: 700–705.
22. Yilmazlar S., Kocaeli H., and Korfali E. Primary-isolated optic nerve sarcoidosis. Acta Neurochir (Wien) (2004) 146: 65–67 DOI 10.1007/s00701-003-0159-2
23. Graham EM, Ellis CJK, Sanders MD, McDonald WI. Optic neuropathy in sarcoidosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:756–763.
24. Blain JG, Riley W, Logothetis J. Optic nerve manifestations of sarcoidosis. Arch Neurol 1965;13:307–309.
25. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. Br J Ophthalmol 2000;84:110–116.
26. Herbot CP, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis. Ocul Immunol Inflamm 2009;17: 160–169.
27. Dana MR, Merayo-Llloves J, Schaumberg DA, Foster CS. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. Ophthalmology 1996;103:1846–1853.
28. Edelstein C, Pearson A, Joynes E, Stanford MR, Graham EM. The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis. Eye 1999;13:748–753.
29. Lobo A, Barton K, Minassian D, du Bois RM, Lightman S. Visual loss in sarcoid-related uveitis. Clin Exp Ophthalmol 2003;31:310–316.
30. Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. Ann Intern Med 1977;87:336–345).
31. Kukanov K. K., Vorobeva O. M., Zabrodskaya Yu. M., Potemkina E. G., Ushanov V. V., Tastanbekov M. M., Ivanova N. E. Intracranial meningiomas: clinical, intrascope and pathomorphological causes of recurrence (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 110–123. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-12.
32. Gelwan MJ, Kellen RI, Burde RM, Kuperthmuth MJ. Sarcoidosis of the anterior visual pathway: successes and failures. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(12):1473–1480.



РОЛЬ ГРАНУЛЯЦИЙ ПАУТИННОЙ ОБОЛОЧКИ В РЕЦИДИВИРОВАНИИ МЕНИНГИОМ

В. В. Ушанов¹, М. М. Тастанбеков¹, К. К. Куканов², М. В. Диконенко¹,
А. А. Пальцев¹, Н. И. Фрис³, Ю. М. Забродская^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341)

² «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)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022)

РЕЗЮМЕ:

ВВЕДЕНИЕ. Менингиомы — часто встречающиеся опухоли центральной нервной системы, большинство менингиом имеют доброкачественный характер течения. Анапластические и атипические менингиомы, которые вместе составляют 25 %, имеют рецидивирующий тип течения заболевания даже после радикального удаления опухоли и проведения радиотерапии, что значительно ухудшает прогноз. Вопросы о механизмах рецидивирования остаются мало изученными.

ЦЕЛЬ. Оценить значимость грануляций паутинной оболочки в рецидивировании менингиом; представить собственное клиническое наблюдение; произвести краткий анализ литературы по данной тематике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ публикаций в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с момента ведения соответствующих баз данных по февраль 2023 года по вопросу роли грануляций паутинной оболочки в рецидивировании внутричерепных менингиом. Материалы истории болезни и гистологического исследования операционного материала мужчины 71 года, проходившего хирургическое лечение в НМИЦ им. В. А. Алмазова по поводу внутричерепной менингиомы

РЕЗУЛЬТАТЫ. Описан клинический случай хирургического лечения пациента с внутричерепной менингиомой. Гистологическое исследование опухолевого узла выявило папиллярную менингиому, grade 3. В прилегающих грануляциях паутинной оболочки обнаружен опухолевый рост менингиомы. С учетом проведенного обзора литературы представленный случай показывает важность оценки структуры грануляций паутинной оболочки при определении тактики лечения данной группы пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менингиома, рецидив, продолженный рост опухоли, патоморфология, грануляции паутинной оболочки.

Для цитирования: Ушанов В. В., Тастанбеков М. М., Куканов К. К., Диконенко М. В., Пальцев А. А., Фрис Н. И., Забродская Ю. М. Роль грануляций паутинной оболочки в рецидивировании менингиом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):161–165. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_161.

ARACHNOID GRANULATIONS IN THE RECURRENCE OF MENINGIOMAS

V. V. Ushanov¹, M. M. Tastanbekov¹, K. K. Kukanov², M. V. Dikonenko¹,
A. A. Paltsev¹, N. I. Fris³, Yu. M. Zabrodskaia^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre
(2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russian Federation, 197341).

²Polenov Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre
(12 Mayakovsky street, St. Petersburg, Russian Federation, 191014)

³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
(6–8 Lev Tolstoy street, St. Petersburg, Russian Federation, 197022)

ABSTRACT:

INTRODUCTION. Meningiomas are common tumors of the central nervous system, most of which are benign. Anaplastic and atypical meningiomas, which together account for 25 % of all meningiomas, have a high recurrence rate even after gross total resection and radiotherapy, which determines a significantly worse prognosis. The mechanisms of recurrence remain poorly understood.

PURPOSE. To assess the significance of arachnoid granulations in the recurrence of meningiomas; to present our own clinical case; to make the review of the literature on this topic.

MATERIALS AND METHODS. We searched for publications in the Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, and eLibrary databases published between the beginning of database management to February 2023 on the issue of the role of arachnoid granulation in meningioma recurrence. The materials of the disease history and results of histological examination of 71-year-old with intracranial meningioma who were treated in Almazov National Medical Research Center are used in this work.

RESULTS. The clinical case of intracranial meningioma surgery is described. Histological examination of the tumor revealed papillary meningioma, grade 3. Tumor growth of meningioma was found in the granulations of the arachnoid. According to the review the clinical case shows the importance of the arachnoid granulations in determining the clinical management for this group of patients.

KEY WORDS: meningioma, recurrence, tumor progression, pathomorphology, arachnoid granulation.

For citation: Ushanov V. V., Tastanbekov M. M., Kukanov K. K., Dikonenko M. V., Paltsev A. A., Fris N. I., Zabrodskaia Yu. M. Arachnoid granulation in the recurrence of meningiomas. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(2):161–165. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_161.

Введение

Менингиомы являются самой частой первичной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) у взрослых [1]. При изучении катамнеза прооперированных пациентов по поводу менингиомы выявляются случаи рецидива и продолженного роста опухоли, что свидетельствует о несовершенстве первичного лечения. При этом нет единого понимания тактики ведения такой группы пациентов [2], что определяет актуальность данной проблемы в нейрохирургии и нейроонкологии.

К основным прогностическим факторам относят гистологический диагноз с определением степени анаплазии (grade) по ВОЗ и степень радикальности удаления опухоли [2]. В классификации ВОЗ 2021 5-ого пересмотра выделяют менингиомы grade 2 (атипические) и grade 3 (анапластические, или злокачественные), которые отличаются рецидивирующим течением. Несмотря на это, все менингиомы стали относить к опухолям доброкачественного характера с присвоением онкологического кода ICD-O 9530/0. [3].

Известно, что менингиомы образуются из поверхностных мениготелиальных клеток (арахноэндотелия) грануляций паутинной оболочки [4–6], однако их роль при изучении вопросов рецидивирования менингиом в литературе не рассматривалась и не учитывается в клинической практике при определении тактики комплексного лечения.

Мы представляем клинический случай хирургического лечения пациента с папиллярной менингиомой (grade 3), который показывает необходимость учитывать структуру грануляций паутинной оболочки при определении дальнейшей тактики персонализированного лечения.

Описание клинического случая

Пациент А. 71 год.

Начало заболевания 13.11.2022 г., когда впервые внезапно возник генерализованный тонико-клонический приступ. По скорой медицинской помощи был доставлен в стационар по месту жительства, где при обследовании, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга, были выявлены признаки крупной опухоли левой лобно-височной области. Больной был направлен в специализированное учреждение для оперативного вмешательства.

Пациент был госпитализирован в отделение нейрохирургии № 6 ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ. На момент поступления в неврологическом статусе была отмечена умеренная общемозговая симптоматика в виде головной боли гипертензионного характера, по шкале Карновского 70 баллов.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием были выявлены множественные немозговые объёмные новообразования в левой лобно-височной области, в области фалькса с распространением вправо с равномерным распределением контрастного вещества, перифокальный отек не выражен, невровизуализационная картина соответствовала менингиоме. Обращает на себя внимание крупный размер опухоли, а также гетерогенность структуры, наличие кистозной полости внутри узла опухоли левой лобно-височной области (Рис. 1).

На предоперационном этапе был проведен неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг — за время исследования иктальных событий не зафиксировано, данных за наличие эпилептиформной, пароксизмальной активности не получено.

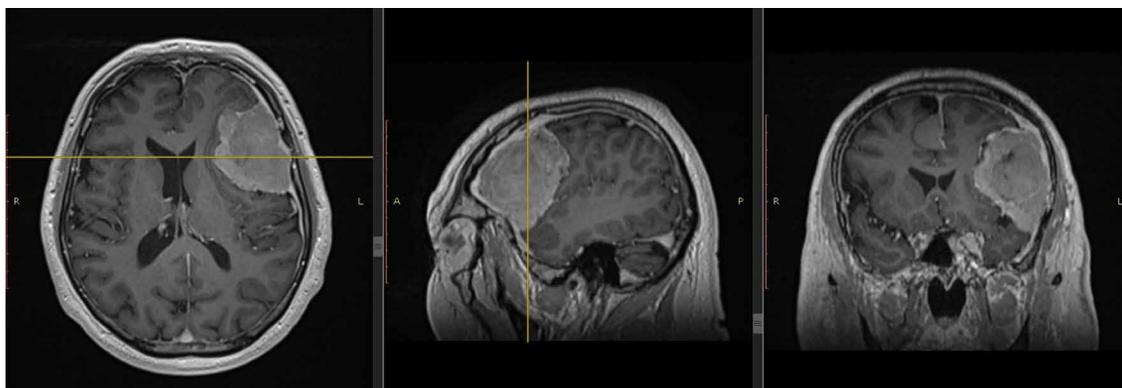


Рисунок 1. МР-картина конвексимальной менингиомы левой лобно-височной области 4,29*5,20*5,76 см и фалькс-менингиомы 1,6*1,7*1,9 см.

Figure 1. MRI-imaging of convexity meningioma of the left frontotemporal region 4.29*5.20*5.76 cm and falcine meningioma 1.6*1.7*1.9 cm.

Оперативное вмешательство проводилось в условиях гибридной операционной с использованием интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в виде транскраниальной электростимуляции с регистрацией моторных вызванных потенциалов мышц верхних и нижних конечностей, дополненный прямой стимуляцией коры мозга с фиксацией ответов с мышц, а также интраоперационной флуоресцентной навигацией с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛА). Интраоперационно макроскопически картина опухоли соответствовала менингиоме, в режиме флуоресценции свечение было расценено как яркое (Рис. 2). Выполнено радикальное удаление опухоли, степень радикальности соответствовала I степени по Simpson, при контроле в режиме флуоресценции патологического свечения выявлено не было. На морфологическое исследование был направлен материал патологической ткани опухоли, а также гипертрофированная (увеличенная в размерах) ткань грануляции паутинной оболочки, обнаруженной на расстоянии около 3 см от узла опухоли.

Послеоперационный период протекал без осложнений, иктальных событий зафиксировано не было, при выписке состояние пациента по шкале Карновского 90 баллов.

Гистологическое исследование опухолевого узла выявило менингиому grade 3 преимущественно папиллярного строения, инфильтрирующую твердую мозговую оболочку в зоне матрикса (Рис. 3а). Опухолевая ткань представлена арахноидэндотелием с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, содержащая разнообразные структуры, напоминающие розетки и сосочки, простынное разрастание клеток; выявлялись очаги декомплексированных крупных эпителиоидных и рабдоидных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой с крупными ядрами. Митозов и некрозов нет. В прилегающих к опухолевому узлу грануляциях паутинной оболочки обнаружены структуры менингиомы с признаками анаплазии, выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом. Опухолевые пролифераты были ассоциированы с так называемыми «арахноидальными шапочками» пахионовых грануляций (Рис. 3б).

Обсуждение

Общепринятым постулатом считается, что менингиомы возникают из так называемых поверхностных менинготелиальных клеток (арахноидэндотелия) грануляций паутинной оболочки вследствие наличия гистологического сходства между клетками менингиомы и клетками арахноидальных ворсинок [4, 5].

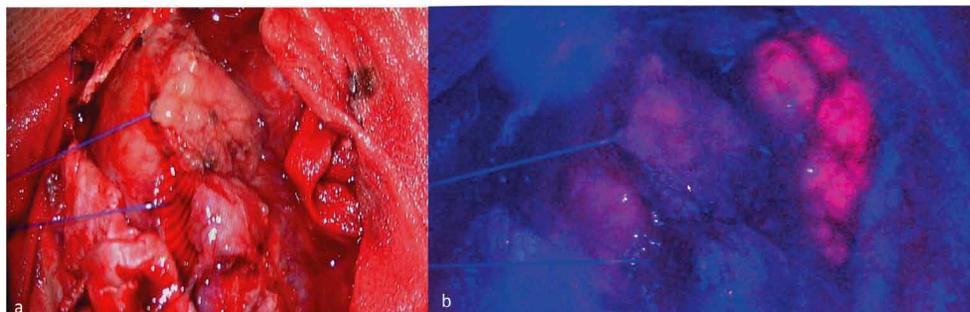


Рисунок 2. а — Отведенный участок ТМО (матрикса) с менингиомой.

б — Та же картина в режиме флуоресценции с ярким свечением.

Figure 2. а — Allotted area of the dura matter (matrix) with meningioma.

б — The same picture in fluorescence mode with a bright glow.

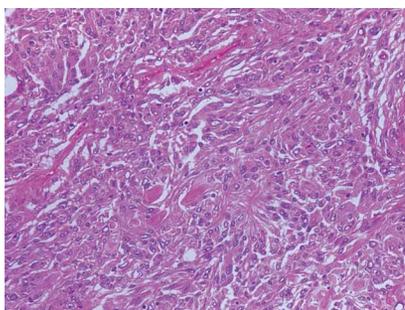


Рисунок 3а. Папиллярная менингиома (Grade 3). Окраска гематоксилином и эозином (увеличение x200).

Figure 3a. Papillary meningioma (Grade 3). Haematoxylin and eosin staining (x200 magnification).

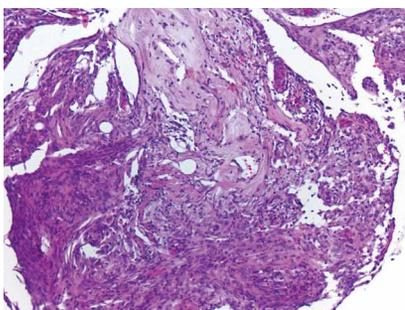


Рисунок 3б. Грануляция паутинной оболочки со структурами менингиомы с клеточно-ядерным полиморфизмом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100.

Figure 3b. Arachnoid granulation with meningioma with cellular and nuclear polymorphism. Haematoxylin and eosin staining (x100 magnification).

При работе с базами данных не отмечено системного интереса к грануляциям паутинной оболочки при менингиомах. Впервые роль грануляций паутинной оболочки описывалась в работе Wolman, L. «Role of the arachnoid granulation in the development of meningioma» которая была опубликована в 1952 ом году [6], где была определена связь грануляций паутинной оболочки и возникновения менингиом. Это послужило основанием для дальнейшего исследования микроструктуры менингиом, в том числе и грануляции паутинной оболочки. Yamashita Tetsumori (1988–1996), в своих работах изучил связь микроструктуры грануляций паутинной оболочки и менингиомы: арахноидальные ворсинки и менингиома имеют ряд сходств в ультраструктуре, механизмах клеточной адгезии и составе внеклеточного матрикса [5, 7]. Данный подход был признан основным в развитии менингиом, при изучении менингиом экстракраниальной и экстрааксиальной локализации, когда развитие опухоли связывали с эктопически расположенным кластером клеток паутинной оболочки [8]. В дальнейшем появляются работы, указывающие на то, что клетки-источники менингиом также могут покрывать паутинную оболочку в других местах, что объясняет возникновение менингиом вне областей распределения грануляций паутинной оболочки, например, внутрижелудочковой локализации, области

черепных нервов, кавернозного синуса, а также области носа и околоносовых пазух [9–12].

Обращает внимание работа Hosainey S. Abdol M. (2022) по исследованию особенностей внутричерепной локализации опухоли на основе данных 602 пациентов с менингиомами [13]. Известно, что грануляции паутинной оболочки располагаются вблизи синусов ТМО парасагиттально, конвекситально, а также в области крыльев клиновидной кости, и, по данным ряда работ, большинство менингиом обнаруживаются в этих местах [14,15]. Однако вышеописанное исследование [13] демонстрирует, что пространственное распределение менингиом в головном мозге неравномерно, больше опухолей было в лобной области, особенно парасагиттально, по переднему отделу серпа, на основании черепа передней и средней черепных ямок, то есть имеет передне-задний градиент распределения в головном мозге. Примечательно, что особенности внутричерепного расположения менингиом в общей популяции не зависит от гистопатологической степени анаплазии, возраста, но может зависеть от пола [13]. Данная работа указывает, что зависимость расположения грануляций паутинной оболочки и опухолевой ткани менингиомы не является однозначной. Возможно, упущена некоторая переменная, влияющую на корреляцию.

Известно, что возникновение менингиом, в том числе связано с рядом экзогенных факторов риска [2]. Можно предположить, что именно менинготелиальные поверхностные клетки грануляций паутинной оболочки обладают повышенной чувствительностью к подобным факторам с иницированием опухолевой трансформации в ткань менингиомы. При этом смежные грануляции паутинной оболочки могут тоже претерпевать изменения, формируя так называемое «опухолевое поле», согласно теории онкогенеза, предложенной Слоттером в 1953 году [16], а также полевой теории опухолевого роста Уиллиса [17].

На данный момент при определении тактики лечения пациентов с менингиомами структура пахионовых грануляций не учитывается.

В настоящее время при постановке заключительного патоморфологического диагноза структурные изменения грануляций паутинной оболочки не учитываются.

Заключение

Представленный клинический случай и анализ литературных данных демонстрирует важность рассмотрения структуры грануляций паутинной оболочки у пациентов с внутричерепными менингиомами, особенно при рецидивирующем типе течения заболевания. Роль грануляций паутинной оболочки в настоящее время «забыта», но изучение этих важных структур в границах опухолевого поля, может дать новые сведения и механизмы онкогенеза, малигнизации, а также рецидивирования менингиом, что может послужить основанием для включения в стандарты постановки окончательного патоморфологического диагноза у данной группы 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.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128–4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менигиомами»

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Диконенко Михаил Викторович /
Dikonenko Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-8701-1292>

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

Фрис Никита Игоревич /
Fris Nikita Igorevich
<https://orcid.org/0009-0008-5859-6085>

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

Литература/references

- Ostrom QT, Patil N, 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 2013–2017 [published correction appears in Neuro Oncol. 2022 Jul 1;24(7):1214]. Neuro Oncol. 2020;22(12 Suppl 2): iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
- Куканов К.К., Воробьева О. М., Забродская Ю. М., Потёмкина Е. Г., Ушанов В. В., Тастанбеков М. М., Иванова Н. Е. Интракраниальные менигиомы: клинично-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>
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat, DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas [published correction appears in Lancet Neurol. 2007 Feb;6(2):105]. Lancet Neurol. 2006;5(12):1045–1054. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70625-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70625-1)
- Yamashita T, Kida S, Yamamoto S. Ultrastructural comparison of arachnoid villi and meningiomas in man. Mod Pathol. 1988;1(3):224–234.
- WOLMAN L. Role of the arachnoid granulation in the development of meningioma. AMA Arch Pathol. 1952;53(1):70–77.
- Yamashita T. On Arachnoid Villi and Meningiomas: Functional Implication of Ultrastructure, Cell Adhesion Mechanisms, and Extracellular Matrix Composition. Pathol Oncol Res. 1996;2(3):144–149. <https://doi.org/10.1007/BF02903517>
- Kershnik M, Callender DL, Batsakis JG. Extracranial, extraspinal meningiomas of the head and neck. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993;102(12):967–970. <https://doi.org/10.1177/000348949310201211>
- Chiocca EA, Boviatsis EJ, Westmark RM, Short MP, Richardson EP, Zervas NT. Deep sylvian fissure meningioma without dural attachment in an adult: case report. Neurosurgery. 1994;35(5):944–946. <https://doi.org/10.1227/00006123-199411000-00021>
- Kehrli P, Maillot C, Wolff Quenot MJ. Les gaines des nerfs crâniens dans la paroi latérale de la loge parasellaire. Etude embryologique et anatomique [Sheaths of cranial nerves in the lateral wall of the cavernous sinus. An embryological and anatomical study]. Neurochirurgie. 1995;41(6):403–412.
- Aiyer RG, Prashanth V, Ambani K, Bhat VS, Soni GB. Primary extracranial meningioma of paranasal sinuses. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;65(Suppl 2):384–387. <https://doi.org/10.1007/s12070-012-0565-y>
- Magill ST, Sughrue ME, Rodriguez LR, McDermott MW. Middle fossa meningiomas. Handb Clin Neurol. 2020;170:65–67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00028-8>
- Hosainey, SAM, Bouget, D, Reinertsen I, Sagberg LM, Torp SH, Jakola AS, Solheim O. Are there predilection sites for intracranial meningioma? A population-based atlas. Neurosurg Rev. 2022;45(2):1543–1552. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01652-9>
- Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. Radiographics. 1991;11(6):1087–1106. <https://doi.org/10.1148/radiographics.11.6.1749851>
- Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, Katsura M, Mori H, Ohtomo K. Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features. Jpn J Radiol. 2016;34(7):459–469. <https://doi.org/10.1007/s11604-016-0550-6>
- SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer. 1953;6(5):963–968. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195309\)6:5<963::aid-cnrcr2820060515>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cnrcr2820060515>3.0.co;2-q)
- Willis R. A. (1967). The unusual in tumour pathology. Canadian Medical Association journal, 97(24), 1466–1479.

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_166
УДК 616.831-006



ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т. А. Шустова, И. К. Терновых, М. П. Топузова, Т. М. Алексеева, Н. Е. Иванова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, ул. Аккуратова, д. 2, 197341

РЕЗЮМЕ. Злокачественные опухоли головного мозга отличаются особой агрессивностью. Различного рода нарушения сна у пациентов с опухолевыми поражениями головного мозга являются широко распространенной проблемой. Известен факт о существенном системном проопухолевом воздействии нарушенного сна у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. В связи с этим проведен обзор и систематизация современных знаний о нарушении сна при злокачественных поражениях, с особым акцентом на злокачественные новообразования головного мозга. В частности, рассмотрены известные механизмы, с помощью которых расстройства сна способствуют прогрессированию злокачественных опухолей.

Во второй же части статьи представлена теоретическая база обратного процесса. А именно, описано несколько патофизиологических механизмов, благодаря которым пациенты со злокачественными опухолями головного мозга чаще других сталкиваются с нарушениями сна.

Есть основания полагать, что нормализация архитектуры сна и циркадных ритмов у пациентов со злокачественными опухолями мозга, во-первых, обладает потенциалом улучшить качество их жизни, а во-вторых, вселяет надежду, открывая возможность активно тормозить прогрессирование данного заболевания, особенно когда другие методы лечения уже исчерпаны. Именно поэтому столь необходимыми представляются будущие исследования данного вопроса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сон, опухоль, рак, головной мозг, диссомния, злокачественная опухоль, циркадные ритмы, мелатонин, глутамат.

Для цитирования: Шустова Т. А., Терновых И. К., Топузова М. П., Алексеева Т. М., Иванова Н. Е. Значение нарушений сна при опухолях головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):166–175. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_166.

THE SIGNIFICANCE OF SLEEP DISORDERS IN BRAIN TUMORS (REVIEW OF THE LITERATURE)

T. A. Shustova, I. K. Ternovykh, M. P. Topuzova, T. M. Alekseeva, N. E. Ivanova

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

ABSTRACT. Malignant brain tumors are particularly aggressive. Various kinds of sleep disturbances in patients with brain tumor lesions are a widespread problem. It is a known fact that there is a significant systemic pro-tumor impact of disturbed sleep in patients with malignant neoplasms of various localizations. In this connection, a review and systematization of current knowledge about sleep disturbances in malignant lesions was carried out, with a special emphasis on malignant brain neoplasms. In particular, the known mechanisms by which sleep disorders contribute to the progression of malignant tumors are reviewed.

The second part of the paper, however, presents the theoretical basis for the reverse process. Namely, several pathophysiological mechanisms are described that make patients with malignant brain tumors more likely to experience sleep disturbances.

There is reason to believe that normalization of sleep architectonics and circadian rhythms in patients with malignant brain tumors, firstly, has the potential to improve their quality of life and, secondly, gives hope by opening the possibility to actively inhibit the progression of this disease, especially when other treatment methods have been exhausted. That is why future research on this issue seems to be so necessary.

KEYWORDS: sleep, tumor, cancer, brain, dysomnia, malignant tumor, circadian rhythms, melatonin, glutamate.

For citation: Shustova T. A., Ternovykh I. K., Topuzova M. P., Alekseeva T. M., Ivanova N. E. The significance of sleep disorders in brain tumors (review of the literature). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):166–175. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_166.

Введение

Ежегодная заболеваемость опухолями центральной нервной системы (ЦНС) составляет немногим более 23 (в России — от 3,7 до 20,6) на 100 000 в общей популяции [1]. Около трети этих поражений являются злокачественными. Среди злокачественных опухолей глиомы, безусловно, являются наиболее распространенным типом, на долю которых приходится более 80 % от общего числа. Среди глиом чаще других встречается глиобластома (самый агрессивный тип), составляющая более половины всех вновь диагностированных глиом [2]. Пятилетняя выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) ЦНС составляет около 30 %, при этом у пациентов с диагнозом “глиобластома” пятилетняя выживаемость составляет менее 5 %. Приведенные данные демонстрируют, что злокачественные опухоли ЦНС являются одними из самых агрессивных злокачественных опухолей человека на сегодняшний день. Это также показывает, что накопленный объем знаний о возникновении и развитии заболевания до сих пор не привел к значительному улучшению общей выживаемости этих пациентов. А, потому, крайне актуальным сохраняется поиск как новых целей приложения, так и новых методов терапии.

Пациенты с ЗНО головного мозга зачастую испытывают множество неспецифических сопутствующих симптомов, в большей степени аффективного спектра, которые значительно снижают качество их жизни [3]. В последнее время растет понимание важности поддерживающего и паллиативного лечения пациентов, страдающих злокачественными опухолями головного мозга, особенно тех, у которых терапевтический потенциал уже исчерпал себя [4–6]. Одним из наиболее часто отмечаемых этими пациентами симптомов является нарушение сна [3,7–11].

Сон — это повторяющееся физиологическое явление, которое состоит из множества измеримых факторов [11] и повсеместно распространено в природе [12–15]. Это высокоактивный, легко обратимый процесс, который имеет решающее значение для физического и психического благополучия всех живых организмов [16]. Существует множество теорий относительно возможных функций сна, начиная от физиологических объяснений, таких как покой отдельных клеток [17], и заканчивая поведенческими объяснениями того, почему биологическая система нуждается в периодическом бездействии [18]. Растет понимание того, как современный образ жизни нарушает естественный циркадный ритм человека, последствия чего все еще недостаточно изучены [19].

Хорошо известны факты о губительной роли нарушений сна для организма. Действительно, у пациентов с нарушенным сном чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания [20], когнитивные расстройства [21], различные нарушения обмена веществ и ожирение [22,23], а также системные и локальные воспаления [24,25]. Кроме того, нарушения сна могут быть весьма разнообразными. Современная класси-

фикация нарушений сна включает несколько клинических единиц, таких как инсомния, парасомния, гиперсомния, двигательные расстройства, связанные со сном, и т.д. [26]. Однако в данной статье все эти разнообразные варианты патологии будут называться «расстройствами сна», прежде всего для ясности и простоты. Кроме того, исследования, посвященные нарушениям сна у пациентов со злокачественными поражениями, обычно также аккумулируют все эти явления в единый более обширный термин [27,28].

Нарушения сна у пациентов с ЗНО

Развивающаяся с недавних пор сфера интереса к нарушениям сна у онкологических пациентов привлекает к себе особое внимание исследователей [10, 28]. Действительно, было показано, что нарушения сна являются одной из наиболее распространенных жалоб у пациентов, находящихся на онкологическом лечении, причем особенно подвержены этому пациенты с опухолями головного мозга [3,9]. Более того, риск развития нескольких различных новообразований может быть напрямую связан с различными нарушениями сна [29–32]. С другой стороны, пациенты, страдающие от других неврологических расстройств, также часто страдают от тех или иных нарушений сна [33,34], что указывает на прямую связь органической патологии ЦНС с изменениями архитектуры сна.

Исследований, посвященных сложной взаимосвязи ЗНО головного мозга с расстройствами сна, довольно мало. Обычно в них рассматриваются тяжесть и частота нарушения сна, как патологический симптом у этих пациентов [7, 8, 35], а также изучается влияние различных видов терапии онкологического процесса на режим сна [7]. Однако возможные патофизиологические механизмы, с помощью которых нарушенный сон может негативно влиять на способность пациентов бороться с болезнью обычно подробно не исследуются, равно как и патологические свойства опухолей, способные приводить к нарушениям сна.

Поэтому целью данной статьи является обзор имеющихся на сегодняшний день исследований, касающихся нарушений сна у пациентов с ЗНО головного мозга. В данном обзоре приведены данные известных последствий нарушения сна в отношении прогрессирования злокачественного процесса. Целью второй части статьи было обеспечение теоретической основы для определения возможных патофизиологических эффектов, с помощью которых опухоль головного мозга может влиять на способность мозга “правильно” спать.

Системные эффекты нарушений сна

Наряду с другими проявлениями, возникающими по причине расстройств сна, исследователями было предложено несколько механизмов возможного проопухолевого эффекта нарушений сна [2,29]. Однако, эти сообщения посвящены многим другим видам злокачественных процессов, но обычно не затраги-

вают пациентов с поражением головного мозга, что уже отмечалось в других работах [7,27]. Поэтому, в данной статье рассмотрено несколько возможных механизмов проопухолевого эффекта расстройств сна, которые были связаны с другими злокачественными заболеваниями, и определяется возможная их взаимосвязь с ЗНО головного мозга. Эти механизмы включают инверсию циркадных ритмов, снижение уровня антиоксидантов, иммуносупрессию, метаболические изменения, мелатониновый дефицит, когнитивные нарушения и эпигенетические изменения. Все эти системные изменения, в свою очередь, связаны с ухудшением прогноза у пациентов с ЗНО головного мозга. Это может указывать на то, что нарушенный сон является возможным фактором, усугубляющим прогрессирование опухоли. Неблагоприятная прогностическая значимость была доказана для различных факторов, и в данном обзоре они отмечены в порядке убывания, начиная с тех, которые имеют наибольшее клиническое подтверждение.

Нарушения сна и сдвиг циркадных ритмов

Было установлено, что сон с нарушенной структурой оказывает значительное влияние на транскрипцию так называемых часовых генов [36]. Эти гены, наряду с циркадными «главными часами» в супрахиазмальных ядрах мозга, управляют ритмичной циркадной синхронизацией почти всех физиологических процессов в организме [2].

Физиологические циркадные часы функционируют как опухолевый супрессор на системном, молекулярном и клеточном уровнях. Действительно, было установлено, что эти циркадные ритмы настолько важны, что так называемые «сдвиги циркадных ритмов», были связаны как с развитием, так и с прогрессированием опухолевого роста [2,37]. Фактически, в настоящее время формируется понимание того, как хроноterapia может повысить эффективность лечения рака и качество жизни пациентов [37,38].

Было установлено, что злокачественные опухоли мозга в значительной степени зависимы от экспрессии часовых генов, а именно — их рост [39], клеточная пролиферация [40] и миграция [41]. Следовательно, вполне вероятно, что нарушение циркадных ритмов сна-бодрствования еще больше нарушает физиологические циркадные ритмы, оказывая тем самым проопухолевающее воздействие.

Нарушения сна и снижение уровня антиоксидантов

Гиперпродукция свободных радикалов (или оксидативный стресс) играет важную роль в метаболизме всех живых аэробных организмов, включая человека. Эти свободные радикалы, также называемые активными формами кислорода, вызывают окислительное повреждение определенных клеточных макромолекул, которое может быть ассоциировано со многими распространенными заболеваниями человека, включая рак [42]. Для борьбы с такого рода повреждением

эволюционно сформировалось несколько защитных клеточных механизмов в виде различных антиоксидантных молекул и ферментов [43]. Было установлено, что глутатион является наиболее важной клеточной антиоксидантной молекулой млекопитающих, играющей решающую роль в защите клеток от оксидативного стресса [43].

Глутатион — хорошо известная антиоксидантная молекула, играющая важную защитную роль против свободных радикалов и канцерогенов [44]. Однако уровень глутатиона не является постоянным. Он сильно зависит от циркадного ритма. А именно, его уровень значительно повышается во время сна [45]. Таким образом, из-за нарушения циклов сна физиологически повышенный уровень глутатиона снижается, что делает клетки более восприимчивыми к оксидативному стрессу.

Терапевтический потенциал глутатиона очень сложен и противоречив. Действительно, помимо защитной роли, глутатион за счет своего выраженного антиоксидантного эффекта при длительном химиотерапевтическом лечении становится одним из главных индукторов фармакорезистентности опухолевых клеток, что в своем исследовании доказали Zhu Z. с соавт. (2018) [46,47]. Bansal и Simon [44] предлагают более глубокий анализ сложнейшей двойной роли, которую играет глутатион у онкологических больных. Знания об этих сложных системах и механизмах все еще недостаточны, поэтому дальнейшие исследования представляются очень важными.

Помимо снижения уровня глутатиона у пациентов со злокачественными опухолями мозга из-за недостатка качественного сна существует еще один механизм, снижающий уровень глутатиона. Он связан с метаболизмом глутамата и более подробно рассматривается в разделе, посвященном химическим нарушениям сна.

Нарушения сна и иммуносупрессия

Хорошо известно, что пациенты с ЗНО головного мозга испытывают значительную местную и системную иммуносупрессию [48,49]. В последнее время вопрос генеза сниженного иммунного ответа у таких пациентов вызывает повышенный интерес с точки зрения потенциальных терапевтических возможностей [50]. С учетом того, что точные механизмы этой супрессии неясны, одним из возможных объяснений может быть влияние измененного опухолью режима сна.

Снижение системного иммунного ответа, вызванное нарушенным сном, было продемонстрировано в экспериментальных моделях животных [51], а также наблюдалось у людей, как соматически здоровых [52,53], так и у людей с ЗНО [54]. У пациентов с ЗНО нарушенный сон, по-видимому, также негативно влияет на иммунную систему, в первую очередь, нарушая функционирование естественных клеток-киллеров и выработку цитокинов [54].

Поэтому представляется возможным, что в будущем, иммуномодулирующая терапия для таких паци-

ентов должна будет учитывать и имеющиеся у пациента нарушения сна.

Диссомния и метаболические изменения

Доказано, что даже кратковременное лишение сна не только нарушает физиологическое функционирование различных метаболических процессов, таких как регуляция уровня глюкозы, секреция кортизола и инсулина, но и приводит к повышению аппетита и повышенной потребности в калориях [19]. Хроническое нарушение сна также связано с такими серьезными осложнениями, как дисрегуляция выработки кортизола и инсулина, ожирение и сахарный диабет [19,55].

С другой стороны, эти изменения различных компонентов метаболического синдрома были связаны с ухудшением прогноза у пациентов с раком [56], в том числе — со злокачественными опухолями мозга [57,58]. Предварительные результаты исследований пациентов с менигиомами [59] и глиобластомами [60] показали, что по крайней мере, у некоторых пациентов с первичными внутричерепными ЗНО уровень глюкозы в крови может значительно отклоняться от нормальных значений. Даже на клеточном уровне было продемонстрировано, что гены, кодирующие различные транспортеры глюкозы (например, GLUT1), в спящем мозге экспрессируются иначе, чем в бодрствующем [45].

В связи с этим представляется вероятным, что метаболические изменения, ассоциированные с нарушением сна, еще больше ухудшают состояние обмена веществ у пациентов с новообразованиями головного мозга, тем самым снижая шанс благоприятного прогноза.

Нарушения сна и истощение запасов мелатонина

Мелатонин — это гормон гипофиза, который участвует в циркадной регуляции и помогает человеку заснуть [61]. Помимо шишковидной железы, мелатонин синтезируется в различных других органах, тканях и клетках, также в циркадном режиме, с высокой амплитудой ритма и выраженным ночным максимумом секреции. В экстрапинеальных участках колебания секреции имеют значительно меньшую амплитуду. Некоторые из экстрапинеальных источников мелатонина, согласно современным данным, имеют особое значение, либо в отношении функциональных аспектов (определенные области ЦНС, количество лейкоцитов и т.д.), либо в количественном отношении, например, желудочно-кишечный тракт, содержащий в несколько сотен раз больше мелатонина, чем гипофиз.

Мелатонин также часто называют гормоном темноты, поскольку весь мелатонин в организме выделяется в ночное время [62]. Было показано, что мелатонин обладает различными противоопухолевыми эффектами, как при злокачественных опухолях головного мозга [63,64], так и при других видах рака [62,65]. Помимо этой протективной роли у пациентов

с ЗНО головного мозга, мелатонин обладает и многими другими возможными противоопухолевыми свойствами, которые связывают его с упомянутыми выше разнообразными эффектами, такими, как влияние на системный иммунный ответ, антиоксидантную систему, регуляцию уровня глюкозы и т.д. [66,67].

Современный индустриальный образ жизни с его зависимостью от света значительно нарушает синтез и секрецию мелатонина [62,68]. Было установлено, что различные диеты также влияют на уровень мелатонина в организме [69]. Помимо этого, было показано, что нарушенный режим сна значительно снижает секрецию мелатонина [62,70].

Есть основания полагать, что у пациентов с ЗНО головного мозга уровень мелатонина, вероятнее всего, снижен из-за нарушения качества и/или количества сна, что уменьшает возможные противоопухолевые эффекты гормона. И хотя в настоящее время мелатонин успешно применяется для восстановления суточного ритма [71], его сложный метаболизм неоднократно предлагался в качестве возможной терапевтической мишени в онкологическом лечении [72,73]. К сожалению, количество исследований на эту тему ничтожно мало, что указывает на необходимость проведения дальнейшего изучения.

Диссомния и когнитивные нарушения

Доказано, что нарушение сна серьезно снижает качество жизни пациентов за счет различных аффективных расстройств, ухудшения памяти, повышения риска деменции и т.д. [19]. Известно также, что когнитивные нарушения ассоциированы с более низкой выживаемостью пациентов с ЗНО головного мозга [74]. Поэтому возможно, что нарушенный сон по меньшей мере частично усугубляет когнитивные нарушения у этих пациентов, что также приводит к ухудшению прогноза.

Нарушения сна и эпигенетические изменения

На сегодняшний день растет понимание того, что расстройства сна оказывают значительное воздействие на эпигеном. В частности, доказано влияние депривации сна в отношении метилирования ДНК, модификаций гистонов и некодирующих РНК, а также многочисленных сигнальных путей, регулирующих эпигенетические механизмы [75]. С другой стороны, изменения эпигенома играют решающую роль в современном представлении о ЗНО головного мозга, их классификации и принятии решений для стратифицированной терапии [76]. Поэтому возможно, что нарушенный сон определенным образом изменяет эпигеном у пациентов с ЗНО головного мозга, что в настоящее время является малоизученной областью с большим потенциалом.

Влияние опухоли на сон

Рассмотрев возможные пути влияния нарушения сна, как сопутствующего симптома, на прогрессирование опухоли, теперь будет подробнее рассмотрен

вопрос возможности самой опухоли влиять на способность мозга к полноценному сну.

Физические эффекты

Прямые физические эффекты

Нарушения сна являются очень частым явлением среди пациентов с опухолями головного мозга [3,9]. Точные причины этих нарушений до сих пор практически неизвестны, исследователями предлагаются различные возможные объяснения [7]. К предрасполагающим факторам авторы относят коморбидные состояния пациентов, сопутствующие симптомы, стрессовые факторы окружающей среды, применение назначенных лекарств, а также неврологические и психические расстройства. Исследователи также упоминают так называемые “прямые эффекты” опухоли, а именно поражения гипофиза и гипоталамуса. Предполагается, что этот список может быть дополнен и другими, ранее не описанными механизмами. Есть основания полагать, что эти прямые эффекты опухоли делают пациентов еще более восприимчивыми к тем внешним воздействиям, которые способствуют возникновению нарушений сна. Хотя исследования в этой области, к сожалению, ограничены, единичные сообщения показывают, что сон может быть нарушен еще до химио- и радиотерапии или воздействия других внешних факторов [77].

Прямое нарушение анатомических структур, ответственных за реализацию цикла “сон-бодрствование”

Этот механизм достаточно прост и упоминался в предыдущих исследованиях. Кажется достаточно очевидным, что злокачественное поражение, при котором разрушаются нейронные связи или структуры, участвующие в реализации ритма “сон-бодрствование” (например, гипоталамус), нарушает режим сна. Действительно, сообщалось, что у пациентов с ЗНО в этих областях могут быть сильно нарушены циркадные ритмы [78].

Поражения участков мозга, не участвующих непосредственно в регуляции сна и бодрствования

Функционирование мозга неизбежно связано с его структурой. И, как упоминалось ранее, одной из важнейших функций мозга является сон. Есть основания полагать, что сложные изменения, происходящие во время сна, не ограничиваются определенными областями мозга, а охватывают весь мозг [79]. Из этого следует, что любое нарушение в структуре головного мозга в той или иной степени может нарушить сон. В частности, даже злокачественные поражения участков мозга, которые не принято считать ключевыми для сна, могут механически нарушить сложную структуру мозга и его функционирование в целом. Неоднократно получены данные о том, что, инсомния может появиться в результате многих других неврологических патологических состояний

нейродегенеративного, травматического, воспалительного генеза, нарушающих структурную целостность мозга [34,80]. Также не следует забывать, что множество других сопутствующих неспецифических симптомов (головные боли, тревога, депрессия и др.) еще больше снижают качество сна пациента [81,82].

Непрямые физические эффекты

Рост внутричерепного объема может вызывать массу неспецифических симптомов. Это особенно актуально для быстро пролиферирующих злокачественных опухолей, когда компенсаторные механизмы организма стремительно истощаются на фоне высокоскоростного инфильтративного роста опухоли. Наиболее часто регистрируемым непрямым физическим эффектом является нарушение дыхания пациента.

Дыхание — очень сложный сенсомоторный акт, регуляция которого осуществляется благодаря интегративной деятельности почти всех уровней головного и верхних отделов спинного мозга. Респираторный контроль метаболизма заключается в основном в поддержании нормальных условий оксигенации и кислотно-щелочного равновесия. Он регулируется респираторными «центрами», расположенными в ретикулярной формации каудальной части ствола мозга. Повреждение этих областей может привести к тяжелым нарушениям дыхания и даже к смерти (проклятие Ундины). Помимо злокачественных поражений, такие повреждения могут возникать и при других видах неврологической патологии, например, при рассеянном склерозе [85]. Поведенческий контроль дыхания особое значение имеет во время речи. В регуляции этого контроля принимают участие препонтинные структуры, расположенные главным образом на уровне переднего мозга [83,84]. Разрушение этих путей также может привести к нарушениям дыхания различной степени выраженности [86]. Еще один возможный механизм, с помощью которого злокачественные опухоли мозга могут нарушать дыхание, это повышенное внутричерепное давление, возникающее из-за растущего объемного образования. Это, в свою очередь, может вызвать опосредованное сдавление дыхательных центров, аналогично тому, что происходит у пациентов с мальформацией Киари [87].

Все описанные выше механизмы могут изменять дыхательные паттерны пациента, вызывая различные виды диспноэ и апноэ, особенно во время сна. Действительно, уже признано, что нарушение дыхания во сне гораздо чаще встречается у пациентов с неврологическими расстройствами, такими как инсульт и эпилепсия [88]. Несмотря на то, что эти расстройства сна были названы весьма распространенными и явно недостаточно оцененными в контексте ухудшения состояния у таких пациентов [89], они также не были достаточно изучены у пациентов с ЗНО головного мозга. Это кажется удивительным, поскольку уже было показано, что апноэ и инсомнии приводят к функциональной реорганизации мозга [90,91].

Более того, этот тип нарушения сна был связан с худшим исходом и прогнозом при ряде заболеваний, включая злокачественные процессы [92]. Более того, когда различные эффекты острой, хронической и циклической гипоксии были исследованы в отношении агрессивности опухолей, было показано, что периодическая гипоксия (аналогичная таковой у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна) действительно значительно повышает агрессивность опухолевых клеток, изменяя различные признаки злокачественного процесса, такие как ангиогенез, метастазирование, пролиферация клеток и/или воспаление [93]. Хотя эти результаты еще не были проверены на клетках опухоли мозга, представляется возможным, что подобные эффекты могут иметь место и в них.

Зная, насколько распространены и зачастую остаются не выявленными различные нарушения дыхания в общей популяции [88,94], и принимая во внимание описанные выше патофизиологические механизмы, вполне вероятно, что пациенты с ЗНО головного мозга также подвержены подобной патологии. К сожалению, исследования все еще довольно ограничены и требуют дальнейших усилий для установления сложной взаимосвязи между опухолями мозга, сном и дыханием.

Нейрометаболическая перестройка при нарушениях сна (химическое нарушение сна)

Наряду со всеми вышеупомянутыми механизмами, посредством которых злокачественные опухоли мозга могут нарушить режим и качество сна пациента через физическое взаимодействие с нормальной тканью мозга, существует еще один важный способ нарушения сна. Речь идет о химическом нарушении — посредством глутамата.

Глутамат является не только основным возбуждающим нейротрансмиттером в ЦНС, но и играет важнейшую роль в регуляции цикла “сон-бодрствование” [95]. Если говорить конкретнее, он является ключевым игроком в поддержании бодрствования. Это действительно так, независимо от того, находится ли его молекула во внутрисинаптическом [96] или внесинаптическом пространстве [97]. Помимо этой физиологической роли, клеточный метаболизм глутамата в последнее время вызывает большой интерес в связи с его очевидной критической ролью в выживании злокачественных клеток, особенно в их клеточном росте и пролиферации [98].

Глутамат в основном секретируется в синаптическую щель цистеин-глутаматным транспортером (ЦГТ), который обменивает его с внеклеточным цистеином. Глутамат не может пассивно диффундировать обратно во внутриклеточное пространство и не может быть метаболизирован внеклеточными ферментами. Поэтому он транспортируется во внутриклеточное пространство в основном молекулами, известными как транспортеры возбуждающих аминокислот [99]. Выброс и захват глутамата в синаптическую щель и из нее регулируется с помощью

этих молекул. Сбой в работе этой системы приведет к накоплению глутамата и запуску процессов эксайтотоксичности [100,101]. Этот тип повреждения может также происходить при некрозе, что приводит к выведению внутриклеточного глутамата во внеклеточное пространство, что влечет за собой повреждение клеток и запуск каскада нейротоксичности [99] с дальнейшим клеточным распадом [102]. Избыток внеклеточного глутамата отрицательно сказывается не только на окружающих клетках, но и на их способности справляться с активными формами кислорода. Это происходит потому, что избыток внеклеточного глутамата нарушает работу ЦГТ, обменивающего его, обычно, на внеклеточный цистеин. Недостаток ЦГТ приводит к внутриклеточному недостатку цистеина, что, в свою очередь, провоцирует сложный комплекс процессов, в ходе которого нарушается выработка клеточного цистеина и впоследствии глутатиона [101], в результате чего теряются антиоксидантные свойства глутатиона.

Известен факт о повышенном содержании глутамата в злокачественных опухолях мозга [103–105]. И хотя в прошлом предполагалось, что это обилие вызвано в первую очередь некрозом опухолевых клеток (таким образом, являясь просто побочным эффектом некроза), впоследствии было неоднократно доказано, что злокачественные клетки значительно увеличивают количество ЦГТ одновременно со значительным снижением уровня транспортеров возбуждающих аминокислот. Синергичное воздействие этих изменений генетической экспрессии способствует повышению концентрации внеклеточного глутамата [101]. Таким образом, это показывает важную роль внеклеточного глутамата в выживании опухолевых клеток. Зная о положительном влиянии нарушенного сна на опухолевые клетки, кажется вероятным, что по крайней мере один из механизмов этой активной секреции глутамата приводит к химическому нарушению сна.

Выводы

В настоящее время стандартное лечение пациентов со злокачественными опухолями головного мозга состоит из хирургического вмешательства, химиотерапии и радиотерапии. Диагностика и лечение нарушений сна у этих пациентов рассматриваются редко, хотя, по данным имеющихся исследований [3, 7, 9, 27, 29, 106], выявление и коррекция нарушений сна у данных пациентов могли бы внести вклад в снижение прогрессирования онкологического процесса и улучшение качества их жизни. Представленные в научной литературе исследования включают несколько методов диагностики нарушений сна и способов их лечения, с особым акцентом на оценку поддающихся лечению основных причин нарушений сна, а также на важность соблюдения гигиены сна автономно или в дополнение к фармакологическому лечению.

В этой статье освещены два основных вопроса. Первый заключается в том, что, учитывая современные знания о связи между нарушением сна и злока-

чественными заболеваниями, вполне возможно, что нарушение сна является не просто сопутствующим симптомом, но и возможным фактором прогрессирования заболевания. Таким образом, решение этой проблемы у пациентов со злокачественными опухолями мозга не только может быть паллиативной мерой, призванной улучшить качество жизни этих пациентов, но и может оказаться возможным терапевтическим подходом в ограничении прогрессирования заболевания, особенно когда другие методы лечения уже исчерпаны.

Второй рассмотренный вопрос заключался в том, что пациенты со злокачественными опухолями мозга особенно восприимчивы к нарушениям режима сна. Не только из-за получаемого ими противоопухолевого лечения, но и из-за присущих злокачественным поражениям головного мозга свойств, связанных со спецификой их локализации. На сегодняшний день эта область интересов еще недостаточно изучена и требует активного проведения дальнейших исследований.

Известно, что нарушение сна является распространенным симптомом и значительно снижает качество жизни пациентов, в том числе и со злокачественными опухолями головного мозга. Поэтому целесообразным представляется активное участие сомнологов в лечении пациентов со злокачественными опухолями головного мозга для раннего выявления нарушений сна и их коррекции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financing

Исследование проведено в рамках Госзадания № 121031100289–2 «Разработка новых технологий нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы». / The study was conducted within the framework of Government Order No. 121031100289–2 “Development of new technologies for neurorehabilitation of patients after surgical treatment of tumors of the central nervous system”.

ORCID авторов / ORCID of authors

Шустова Татьяна Алексеевна/
Shustova Tat'yana Alekseevna
<https://orcid.org/0000-0003-3343-7586>

Терновых Иван Константинович/
Ternovukh Ivan Konstantinovich
<https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>

Топузова Мария Петровна/
Topuzova Mariya Petrovna
<https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Алексеева Татьяна Михайловна/
Alekseeva Tat'yana Mikhailovna
<http://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

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

Литература / References

1. Алексеев А.Г., Данилов В.И., Шахбазова Э.С., Алжеев Э.Б. Оптимизация организации медицинской помощи больным с нейроонкологической патологией на основе знаний об эпидемиологии первичных опухолей головного мозга (по данным республики Татарстан). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2022;14(1–1):6–10. [Alekseev A. G., Danilov V. I., Shakhbazova E. S., Alzheev E. B. Knowledge of the epidemiology of primary brain tumors is the scientific basis for the effective organization of medical care for patients with neuro-oncological pathology. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1–1):6–10. (In Russ.)] EDN GFPRZW.
2. Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses*. 2011;77:430–6. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.06.002>
3. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Acquaye AA, Gilbert MR, Ladha H, Mendoza T. The symptom burden of primary brain tumors: evidence for a core set of tumor- and treatment-related symptoms. *Neuro-oncol*. 2016;18:252–60. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov166>
4. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M. Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment; recent literature review. *Curr Med Chem*. 2017;24:3002–9. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170516123206>
5. Braun K, Ahluwalia MS. Treatment of glioblastoma in older adults. *Curr Oncol Rep*. 2017;19:81. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0644-z>
6. Perrin SL, Samuel MS, Koszyca B, Brown MP, Ebert LM, Oksdath M, et al. Glioblastoma heterogeneity and the tumour microenvironment: implications for preclinical research and development of new treatments. *Biochem Soc Trans*. 2019;47:625–38. <https://doi.org/10.1042/BST20180444>
7. Armstrong TS, Shade MY, Breton G, Gilbert MR, Mahajan A, Scheurer ME, et al. Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. *Neuro-oncol*. 2017;19:323–3. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now119>
8. Jeon MS, Dhillon HM, Agar MR. Sleep disturbance of adults with a brain tumor and their family caregivers: a systematic review. *Neuro-oncol*. 2017;19:1035–46. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox019>
9. Kim BR, Chun MH, Han EY, Kim DK. Fatigue assessment and rehabilitation outcomes in patients with brain tumors. *Support Care Cancer*. 2012;20:805–12. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1153-5>
10. Rha SY, Lee J. Symptom clusters during palliative chemotherapy and their influence on functioning and quality of life. *Support Care Cancer*. 2017;25:1519–27. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3545-z>
11. Redeker NS, Pigeon WR, Boudreau EA. Incorporating measures of sleep quality into cancer studies. *Support Care Cancer*. 2015;23:1145–55. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2537-0>
12. Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? *PLoS Biol*. 2008;6: e216. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216>
13. Kim JA, Kim HS, Choi SH, Jang JY, Jeong MJ, Lee SI. The importance of the Circadian Clock in Regulating Plant Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2017;18 <https://doi.org/10.3390/ijms18122680>

14. Miyazaki S, Liu CY, Hayashi Y. Sleep in vertebrate and invertebrate animals, and insights into the function and evolution of sleep. *Neurosci Res.* 2017;118:3–12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.04.017>
15. Villafuerte G, Miguel-Puga A, Rodríguez EM, Machado S, Manjarrez E, Arias-Carrión O. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:234952. <https://doi.org/10.1155/2015/234952>
16. Hong CC, Fallon JH, Friston KJ, Harris JC. Rapid eye movements in sleep furnish a unique probe into consciousness. *Front Psychol.* 2018;9:2087. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02087>
17. Vyazovskiy VV, Harris KD. Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:443–51. <https://doi.org/10.1038/nrn3494>
18. Field JM, Bonsall MB. The evolution of sleep is inevitable in a periodic world. *PLoS One.* 2018;13: e0201615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201615>
19. McEwen BS, Karatsoreos IN. Sleep deprivation and circadian disruption: stress, allostasis, and allostatic load. *Sleep Med Clin.* 2015;10:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.007>
20. Tobaldini E, Constantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74(Pt B): 321–329
21. Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;80:586–604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.010>
22. Potter GD, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37:584–608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>
23. St-Onge MP. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obes Rev.* 2017;18(Suppl 1):34–9. <https://doi.org/10.1111/obr.12499>
24. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143–72. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>
25. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry.* 2016;80:40–52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>
26. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition. *Chest.* 2014;146:1387–94. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
27. Armstrong TS, Gilbert MR. Practical strategies for management of fatigue and sleep disorders in people with brain tumors. *Neuro-oncol.* 2012;14(Suppl 4): iv65–72. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos210>
28. Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, Davidson JR, Garland S, Samuels C, et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. *Ann Oncol.* 2014;25:791–800. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt506>
29. Chen Y, Tan F, Wei L, Li X, Lyu Z, Feng X, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose–response relationship. *BMC Cancer.* 2018;18:1149. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5025-y>
30. Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer.* 2008;99:176–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604425>
31. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Matsuda-Ohmori K, Hozawa A, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer.* 2008;99:1502–5. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604684>
32. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer.* 2011;117:841–7. <https://doi.org/10.1002/ncr.25507>
33. Castriotta RJ, Murthy JN. Sleep disorders in patients with traumatic brain injury: a review. *CNS Drugs.* 2011;25:175–85. <https://doi.org/10.2165/11584870-000000000-00000>
34. Provini F, Lombardi C, Lugaresi E. Insomnia in neurological diseases. *Semin Neurol.* 2005;25:81–9. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867074>
35. Yavas C, Zorlu F, Ozyigit G, Gurkayanak M, Yavas G, Yuce D, et al. Health-related quality of life in high-grade glioma patients: a prospective single-center study. *Support Care Cancer.* 2012;20:2315–25. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1340-4>
36. Heyde I, Kiehn JT, Oster H. Mutual influence of sleep and circadian clocks on physiology and cognition. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:8–16. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.003>
37. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:350–61. <https://doi.org/10.1038/nrc1072>
38. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends Cancer.* 2019;5:475–94. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.07.002>
39. Dong Z, Zhang G, Qu M, Gimple RC, Wu Q, Qiu Z, et al. Targeting glioblastoma stem cells through disruption of the circadian clock. *Cancer Discov.* 2019;9:1556–73. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0215>
40. Yu M, Li W, Wang Q, Wang Y, Lu F. Circadian regulator NR1D2 regulates glioblastoma cell proliferation and motility. *Oncogene.* 2018;37:4838–53. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0319-8>
41. Li A, Lin X, Tan X, Yin B, Han W, Zhao J, et al. Circadian gene clock contributes to cell proliferation and migration of glioma and is directly regulated by tumor-suppressive miR-124. *FEBS Lett.* 2013;587:2455–60. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.06.018>
42. Cacciapuoti F. Oxidative stress as “mother” of many human diseases at strong clinical impact. *J Cardiovasc Med Cardiol* 3(1): 1–6
43. Matschke V, Theiss C, Matschke J. Oxidative stress: the lowest common denominator of multiple diseases. *Neural Regen Res.* 2019;14:238–41. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.244780>
44. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol.* 2018;217:2291–8. <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>
45. Aaling NN, Nedergaard M, DiNuzzo M. Cerebral metabolic changes during sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:57. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0868-9>
46. Kumar A, Dhull DK, Gupta V, Channana P, Singh A, Bhardwaj M, et al. Role of glutathione-S-transferases in neurological problems. *Expert Opin Ther Pat.* 2017;27(3):299–309
47. Zhu Z, Du S, Du Y, Ren J, Ying G, Yan Z. Glutathione reductase mediates drug resistance in glioblastoma cells by regulating redox homeostasis. *J Neurochem.* 2018;144:93–104. <https://doi.org/10.1111/jnc.14250>
48. Sowers JL, Johnson KM, Conrad C, Patterson JT, Sowers LC. The role of inflammation in brain cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;816:75–105. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_4
49. Waziri A. Glioblastoma-derived mechanisms of systemic immunosuppression. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.08.005>

50. Wilcox JA, Ramakrishna R, Magge R. Immunotherapy in glioblastoma. *World Neurosurg.* 2018;116:518–28. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.020>
51. Everson CA, Toth LA. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:R905–16. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.4.R905>
52. Aguirre CC. Sleep deprivation: a mind-body approach. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:583–8. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000323>
53. Hurtado-Alvarado G, Domínguez-Salazar E, Pavon L, Velázquez-Moctezuma J, Gómez-González B. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link. *J Immunol Res.* 2016;2016:4576012. <https://doi.org/10.1155/2016/4576012>
54. Bovbjerg DH. Circadian disruption and cancer: Sleep and immune regulation. *Brain Behav Immun.* 2003;17(Suppl 1): S48–50. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00066-1)
55. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:421–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>
56. Font-Burgada J, Sun B, Karin M. Obesity and cancer: the oil that feeds the flame. *Cell Metab.* 2016;23:48–62. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.015>
57. Barami K, Lyon L, Conell C. Type 2 diabetes mellitus and glioblastoma multiforme: assessing risk and survival: results of a large retrospective study and systematic review of the literature. *World Neurosurg.* 2017;106:300–7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.164>
58. Chambless LB, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. Type 2 diabetes mellitus and obesity are independent risk factors for poor outcome in patients with high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2012;106:383–9. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0676-4>
59. Orešković D, Almahariq F, Majić A, Sesar P, Živković M, Maraković J, et al. HbA1c in patients with intracranial meningiomas WHO grades I and II: A preliminary study. *IUBMB Life.* 2020 <https://doi.org/10.1002/iub.2268>
60. Orešković D, Raguž M, Predrijevac N, Rotim A, Romić D, Majić A, et al. HbA1c in Patients With Glioblastomas — A Preliminary Study. *World Neurosurg.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.231>
61. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J.* 2014;13:106. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-106>
62. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev.* 2009;13:257–64. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.07.007>
63. Neamati F, Asemi Z. The effects of melatonin on signaling pathways and molecules involved in glioma. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34:192–9. <https://doi.org/10.1111/fcp.12526>
64. Zheng X, Pang B, Gu G, Gao T, Zhang R, Pang Q, et al. Melatonin inhibits glioblastoma stem-like cells through suppression of EZH2-NOTCH1 signaling axis. *Int J Biol Sci.* 2017;13:245–53. <https://doi.org/10.7150/ijbs.16818>
65. Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J Pineal Res.* 2004;37:213–4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00165.x>
66. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
67. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:640389. <https://doi.org/10.1100/2012/640389>
68. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017;173:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>
69. Chaput JP. Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiol Behav.* 2014;134:86–91. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.09.006>
70. Huang CT, Chiang RP, Chen CL, Tsai YJ. Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep (Basel)* 2014;37:1513–23. <https://doi.org/10.5665/sleep.4002>
71. Pfeffer M, Korf HW, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol.* 2018;258:215–21. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.05.013>
72. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61:253–78. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
73. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology (Bethesda)* 2014;29:325–33
74. Johnson DR, Wefel JS. Relationship between cognitive function and prognosis in glioblastoma. *CNS Oncol.* 2013;2:195–201. <https://doi.org/10.2217/cns.13.5>
75. Gaine ME, Chatterjee S, Abel T. Sleep deprivation and the epigenome. *Front Neural Circuits.* 2018;12:14. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00014>
76. Gussyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:50–8. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.010>
77. Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P. Insomnia among brain tumor patients: a population-based prospective study of tumor patients in northern Finland. *J Psychosoc Oncol.* 2013;31:507–16. <https://doi.org/10.1080/07347332.2013.822048>
78. Stahl SM, Layzer RB, Aminoff MJ, Townsend JJ, Feldon S. Continuous cataplexy in a patient with a midbrain tumor: the limp man syndrome. *Neurology.* 1980;30:1115–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.30.10.1115>
79. Murillo-Rodriguez E, Arias-Carrion O, Zavala-Garcia A, Sarro-Ramirez A, Huitron-Resendiz S, et al. Basic sleep mechanisms: an integrative review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012;12:38–54. <https://doi.org/10.2174/187152412800229107>
80. Tesoriero C, Del Gallo F, Bentivoglio M. Sleep and brain infections. *Brain Res Bull.* 2019;145:59–74. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.07.002>
81. Moise D, Madhusoodanan S. Psychiatric symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. *CNS Spectr.* 2006;11(1):28–31. <https://doi.org/10.1017/s1092852900024135>
82. Litofsky NS, Farace E, Anderson F Jr, et al. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery.* 2004;54(2):358–367. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000103450.94724.a2>
83. Corne S, Bshouty Z. Basic principles of control of breathing. *Respir Care Clin N Am.* 2005;11:147–72. <https://doi.org/10.1016/j.rcc.2005.02.011>
84. Newton K, Malik V, Lee-Chiong T. Sleep and breathing. *Clin Chest Med.* 2014;35:451–6. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.001>
85. Braley TJ, Boudreau EA. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:50. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0649-2>

86. Discolo CM, Akst LM, Schlossberg L, Greene D. Anterior cranial fossa gliolastoma with sleep apnea as initial manifestation. *Am J Otolaryngol*. 2005;26:327–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.01.014>
87. Leu RM. Sleep-related breathing disorders and the Chiari 1 malformation. *Chest*. 2015;148:1346–52. <https://doi.org/10.1378/chest.14-3090>
88. Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-disordered breathing. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(4, Sleep Neurology):1093–116. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000522245.13784.f6>
89. Ramar K, Olson EJ. Management of common sleep disorders. *Am Fam Physician*. 2013;88:231–8
90. Khazaie H, Veronese M, Noori K, Emamian F, Zarei M, Ashkan K, et al. Functional reorganization in obstructive sleep apnea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;77:219–31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.013>
91. Urrilla AS, Artiges E, Massicotte J, Miranda R, Vulser H, Bézivin-Frere P. Sleep habits, academic performance, and the adolescent brain structure. *Sci Rep*. 2017;7:41678. <https://doi.org/10.1038/srep41678>
92. Bonsignore MR, Biaimonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>
93. Saxena K, Jolly MK. Acute vs. chronic vs. cyclic hypoxia: their differential dynamics, molecular mechanisms, and effects on tumor progression. *Biomolecules*. 2019;9 <https://doi.org/10.3390/biom9080339>
94. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217–39. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>
95. Holst SC, Landolt HP. Sleep-wake neurochemistry. *Sleep Med Clin*. 2018;13:132–46. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.03.002>
96. Pedersen NP, Ferrari L, Venner A, Wang JL, Abbott SB, Vujovic N, et al. Supramamillary glutamate neurons are a key node of the arousal system. *Nat Commun*. 2017;8:1405. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01004-6>
97. Pal B. Involvement of extrasynaptic glutamate in physiological and pathophysiological changes of neuronal excitability. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:2917–49. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2837-5>
98. Maus A, Peters GJ. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism. *Amino Acids*. 2017;49:21–32. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2342-9>
99. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001;65:1–105. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00067-8)
100. Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:462–8. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(90\)90129-V](https://doi.org/10.1016/0165-6147(90)90129-V)
101. Noch E, Khalili K. Molecular mechanisms of necrosis in glioblastoma: The role of glutamate excitotoxicity. *Cancer Biol Ther*. 2009;8:1791–7. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.19.9762>
102. Louis DN. Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:97–117. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100043>
103. Corsi L, Mescola A, Alessandrini A. Glutamate receptors and glioblastoma multiforme: an old „route“ for new perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019;20 <https://doi.org/10.3390/ijms20071796>
104. Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Coll S, Acebes JJ, et al. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology*. 2003;45:129–36. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0933-5>
105. Monleon D, Morales JM, Gonzalez-Darder J, Talamantes F, Cortes O, et al. Benign and atypical meningioma metabolic signatures by high-resolution magic-angle spinning molecular profiling. *J Proteome Res*. 2008;7:2882–8. <https://doi.org/10.1021/pr800110a>
106. Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer*. 2018;26:405–14. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3927-x>

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 стилового 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, № 2, 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 20.06.2023
Формат 60x90 1/8, бумага мелованная, печать офсетная, усл. печ. л. 11, тираж 250 экз.**

**ОТПЕЧАТАНО:
Издательская группа ЭмБиАй
107241, Москва, Черницынский пр., д. 3**