

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

РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

имени профессора А. Л. Поленова

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

Том XIV, № 1-2, 2022

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

Санкт-Петербург
2022

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

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

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

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

к.м.н. Свистов Д. В.
д.м.н. Себелев К. Н.
д.м.н. Улитин А. Ю.
проф., д.м.н. Хачатрян В. А.

проф., д.м.н. Шулев Ю. А.
проф., д.м.н. Яковенко И. В.
к.м.н. Абрамов К. Б.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА А. В. Белецкий, Т. В. Жукова, К. В. Пустовойтов, А. А. Картыжова, Д. К. Тесаков, В. П. Марчук, С. В. Макаревич, Л. М. Шевчук	5
«ПЕРВИЧНЫЕ» И «ВТОРИЧНЫЕ» АНАПЛАСТИЧЕСКИЕ ГЛИОМЫ: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОТЛИЧИЯ В БИОЛОГИЧЕСКОМ ПОВЕДЕНИИ? А. Ю. Беляев, П. Н. Шмаков, С. А. Галстян, Г. Л. Кобиakov, И. Н. Пронин, Д. Ю. Усачев	8
ВАРИОМНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ С. Г. Ворсанова, И. А. Демидова, О. С. Куринная, К. С. Васин, В. Ю. Воинова, М. А. Зеленова, А. Д. Колотий, В. С. Кравец, Ю. Б. Юров, Н. Е. Кваскова, И. Ю. Юров	14
ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДВИЖЕНИЙ РУКИ ПРИ ФЕНОМЕНЕ ВЫУЧЕННОГО НЕИСПОЛЬЗОВАНИЯ Е. М. Вязгина, А. В. Борисов, А. Ю. Полежаева, Р. И. Тузов, Н. Е. Иванова	17
ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ И ИХ РОЛЬ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ С. И. Галивин, А. А. Завражнова, А. П. Герасимов, В. А. Хачатрян, Н. Е. Иванова	23
ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ СПИНАЛЬНЫХ ЭПИДУРАЛЬНЫХ АБСЦЕССОВ И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ПОСТЛАМИНЕКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА М. Ю. Гончаров, В. А. Мануковский, Е. Ю. Левчик, Д. Д. Масютина	29
МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СМЕЖНОГО УРОВНЯ А. В. Горбунов, В. Э. Потапов, В. А. Сороковиков, С. Н. Ларионов, А. П. Животенко, С. В. Очкал	38
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ А. П. Животенко, И. А. Шурыгина, О. А. Гольдберг, В. А. Сороковиков, С. Н. Ларионов	42
ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ С УЧЕТОМ МЕХАНИЗМОВ РОСТА ГЛИОМ Т. В. Жукова, Ю. Г. Шанько, А. В. Белецкий, М. К. Недзьведь, С. М. Полякова, С. А. Гузов, А. А. Ширинский, Е. Г. Потемкина, Д. А. Ситовская, А. А. Зрелов, Н. Е. Иванова, Ю. М. Забродская	46
ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ В ПЕРСПЕКТИВЕ ЛЕЧЕНИЙ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ Т. В. Жукова, Ю. Г. Шанько, М. Е. Хмара, С. М. Полякова	50
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	53
ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ МОДЕЛЬ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 А. Н. Кондратьев, Л. М. Ценципер, В. В. Афанасьев, Ю. С. Александрович	59
БИПОЛЯРНАЯ И КВАДРИПОЛЯРНАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА Д. Э. Малышок, А. Ю. Орлов, А. В. Кудзиев, М. В. Александров	67
ИЗМЕНЕНИЯ НА МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА В DWI-РЕЖИМЕ ПРИ СИНДРОМЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПЕРПЕРФУЗИИ ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЭИКА МАЛОГО ПОТОКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ А. М. Немировский, Т. А. Немировская, А. В. Кокшин, М. Р. Резбаев	73
ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА С ИНВАЗИЕЙ В КАВЕРНОЗНЫЙ СИНУС А. А. Пичугин, Б. Ю. Пашаев, В. И. Данилов, А. Г. Алексеев, Г. Р. Вагпова, Т. И. Попова	79

ORIGINAL PAPERS

ALGORITHM FOR CHOOSING THE TACTICS OF TREATING PATIENTS WITH CONGENITAL SPINAL DEFORMITIES A. V. Belecky, T. V. Zhukava, K. V. Pustovoytov, A. A. Kartyzhova, D. K. Tesakov, C. V. Makarevich, L. M. Shevchuk	5
PRIMARY AND SECONDARY ANAPLASTIC GLIOMAS: IS THERE A DIFFERENCE IN THE NATURAL COURSE OF THE DISEASE? A. Yu. Belyaev, P. N. Shmakov, S. A. Galstyan, G. L. Kobiakov, I. N. Pronin, D. Yu. Usachev	8
VARIOME ANALYSIS OF GENOMIC PATHOLOGY IN CHILDREN WITH EPILEPSY S. G. Vorsanova, I. A. Demidova, O. S. Kurinnaia, K. S. Vasin, V. Y. Voinova, M. A. Zelenova, A. D. Kolotii, V. S. Kravets, Y. B. Yurov, N. E. Kvaskova, I. Y. Iourov	14
REVIEW OF MODERN TECHNOLOGIES FOR HAND RECOVERY WITH LEARNED NON-USE E. M. Vyazgina, A. V. Borisov, A. Yu. Polezhaeva, R. I. Tuzov, N. E. Ivanova	17
SODIUM VOLTAGE-GATED CHANNELS AND THEIR ROLE IN THE ETIOPATHOGENESIS OF EPILEPSY S. I. Galiavin, A. A. Zavrazhnova, A. P. Gerasimov, W. A. Khachatryan, N. E. Ivanova	23
FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF ISOLATED SPINAL EPIDURAL ABSCESSSES AND PREVENTION OF THE DEVELOPMENT OF POSTLAMINECTOMY SYNDROME M. YU. Goncharov, V. A. Manukovskij, E. YU. Levchik, D. D. Masyutina	29
MINIMALLY INVASIVE METHODS OF TREATING PATIENTS WITH THE SYNDROME OF THE ADJACENT LEVEL A. V. Gorbunov, V. E. Potapov, V. A. Sorokovikov, S. N. Larionov, A. P. Zhivotenko, S. V. Ochkal	38
FEATURES OF THE FORMATION OF EPIDURAL FIBROSIS IN THE EXPERIMENT A. P. Zhivotenko, I. A. Shurygina, O. A. Goldberg, V. A. Sorokovikov, S. N. Larionov	42
ALGORITHM FOR INTRAOPERATIVE STUDY OF THE PERITUMORAL ZONE, TAKING INTO ACCOUNT THE MECHANISMS OF GLIOMA GROWTH T. V. Zhukova, Yu. G. Shan'ko, A. V. Beletskiy, M. K. Nedzved, S. M. Polakova, S. A. Guzov, A. A. Shirinskiy, Ye. N. Skiteva, Ye. G. Potemkina, O. M. Vorob'yeva, D. A. Sitovskaya, A. A. Zrelov, N. E. Ivanova, Yu. M. Zabrodskaya	46
POSSIBILITIES OF IMMUNOTHERAPY IN THE FUTURE TREATMENT OF GLIAL TUMORS T. V. Zhukova, Yu. G. Shan'ko, M. E. Hmara, S. M. Polakova	50
SURGICAL TREATMENT OF RECURRENCES OF PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMORS A. A. Dolgushin, D. A. Murzaeva, A. Yu. Orlov, Yu. M. Zabrodskaya, A. S. Nazarov, A. V. Kudziev	53
TWO-COMPONENT MODEL OF NEUROVEGETATIVE AND METABOLIC STABILIZATION IN PATIENTS WITH COMPLICATED COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 A. N. Kondratiev, L. M. Tsentsiper, V. V. Afanasiev, Yu. S. Aleksandrovich	59
BIPOLAR AND QUADRIPOLE TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION: A COMPARATIVE CHARACTERISTIC D. E. Malyshev, A. Y. Orlov, A. V. Kudziev, M. V. Aleksandrov	67
DWI-MRI FINDINGS AND POST EC-IC BYPASS SURGERY CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROME: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT A. M. Nemirovskiy, T. A. Nemirovskaya, A. V. Kokshin, M. R. Rezbaev	73
OUTCOMES AND COMPLICATIONS OF SURGICAL TREATMENT FOR PITUITARY ADENOMAS WITH CAVERNOUS SINUS INVASION A. A. Pichugin, B. Yu. Pashaev, V. I. Danilov, A. G. Alekseev, G. R. Vagapova, T. I. Popova	79

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
В. Г. Помников, Н. П. Чистякова, Н. Е. Иванова 85

ОТСРОЧЕННЫЕ ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ
А. А. Пяк, А. И. Холявин 90

ХЛОРИН E6 ОБУСЛОВЛЕННАЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ НАВИГАЦИЯ В ХИРУРГИИ ГЛИОМ
А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская, Г. В. Папаян, М. М. Тастанбеков 95

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ГЛИОМ
А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская, Г. В. Папаян, А. Ю. Улитин 99

ДИАГНОСТИКА НЕЙРОПАТИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА
В. С. Толкачев, С. П. Бажанов, Г. А. Коршунова, В. В. Островский, А. А. Чехонацкий, С. В. Капралов, В. Ю. Ульянов 103

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТА С МОЗАИЧНОЙ ТРИСОМИЕЙ ПО 8 ХРОМОСОМЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭПОПЕЯ
В. В. Ушанов, М. С. Николаенко, А. П. Герасимов 108

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ: ОПЫТ РНХИ ИМ. ПРОФ. А. Л. ПОЛЕНОВА
А. А. Чухлоvin, К. А. Самочерных, М. М. Тастанбеков, О. А. Топоркова, М. В. Александров 112

КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОРЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРИВЕНТРИКУЛОСТОМИИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СТЕНОЗЕ ВОДОПРОВОДА МОЗГА
К. В. Шевченко, В. Н. Шиманский, С. В. Танышин, М. В. Колычева, В. К. Пошатаев, В. В. Карнаухов, К. Д. Соложенцева, И. О. Кугушев, Т. Ю. Безбородова 118

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОПОТОЧНЫХ ЭКСТРА-ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
А. В. Щербинин, А. И. Кискаев, Т. В. Сергеева, Т. В. Захматова 127

ГЕНОМНАЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИАГНОЗА К НАУЧНО-ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ
И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров 133

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ В КЛЕТКАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ПОИСК МЕХАНИЗМОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ НАУЧНО-ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ
И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, О. С. Куринная, М. А. Зеленова, К. С. Васин, Ю. Б. Юров 136

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕБЕНКА С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ
Э. М. Ахмадуллина, А. М. Некрасова, Р. А. Бодрова 139

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНТРАНЕВРАЛЬНОГО ГАНГЛИОНА МАЛОБЕРЦОВОГО НЕРВА В ДЕТСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ
А. А. Завражнова, А. П. Герасимов, Ю. М. Забродская, М. Р. Маматханов, Н. Е. Иванова 143

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОНАЛЬНО-ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Б. С. Домбаанай, Д. И. Пицхелаури, Л. В. Шишкина 148

XXI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» 154

ИТОГИ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ 156

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 158

NEW APPROACHES TO MEDICAL AND SOCIAL EXPERTISE AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN NEOPLASMS OF THE BRAIN IN THE RUSSIAN FEDERATION
V. G. Pomnikov, N. P. Chistyakova, N. E. Ivanova 85

DELAYED PARENCHYMAL HEMORRHAGIC BRAIN INJURIES IN THE ACUTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY: FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND THERAPEUTIC TACTICS
A. A. Pyak, A. I. Kholyavin 90

CHLORINE E6 CONDITIONED FLUORESCENT NAVIGATION IN GLIOMA SURGERY
A. Yu. Rynda, V. E. Olyushin, D. M. Rostovtsev, Yu. M. Zabrodskaya, G. V. Papayan, M. M. Tastanbekov 95

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SUPRATENTORIAL GLIOMAS
Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Zabrodskaya Yu. M., Papayan G. V., Ulitin A. Yu. 99

DIAGNOSIS OF SCIATIC NERVE NEUROPATHY IN PATIENTS AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT
V. S. Tolkahev, S. P. Bazhanov, G. A. Korshunova, V. V. Ostrovskij, A. A. Chekhonackiy, S. V. Kapralov, V. Yu. Ulyanov 103

INTRACRANIAL HYPERTENSION IN A PATIENT WITH MOSAIC TRISOMY ON CHROMOSOME 8: DIAGNOSTIC AND SURGICAL EPOPEE
V. V. Ushanov, M. S. Nicolaenko, A. P. Gerasimov 108

NEUROPHYSIOLOGICAL SUPPORT OF SURGICAL TREATMENT IN STRUCTURAL EPILEPSY: EXPERIENCE OF POLENOV NEUROSURGICAL INSTITUTE
A. A. Chukhlovin, K. A. Samochernykh, M. M. Tastanbekov, O. A. Toporkova, M. V. Alexandrov 112

CLINICAL AND RADIOLOGICAL SINGS OF EFFICIENCY OF ENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOSTOMY IN IDIOPATHIC AQUEDUCTAL STENOSIS
K. V. Shevchenko, V. N. Shimansky, S. V. Tanyashin, M. V. Kolycheva, V. K. Poshataev, V. V. Karnaukhov, K. D. Solozhentseva, I. O. Kugushev, T. U. Bezborodova 118

FIRST EXPERIENCE OF LOW-FLOW EXTRA-INTRACRANIAL BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE
A. V. Scherbinin, A. I. Kiskaev, T. V. Sergeeva, T. V. Zahmatova 127

GENOMIC EPILEPTOLOGY: FROM MOLECULAR DIAGNOSIS TO SCIENCE-BASED THERAPY AND REHABILITATION
I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov 133

SYSTEM ANALYSIS OF GENOMIC PATHOLOGY IN THE CELLS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: UNCOVERING MECHANISMS OF BRAIN DISEASES FOR SCIENCE-BASED THERAPY AND NEUROREHABILITATION
I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, O. S. Kurinnaia, M. A. Zelenova, K. S. Vasin, Y. B. Yurov 136

CLINICAL CASES

A CLINICAL CASE OF COMPLEX REHABILITATION OF A CHILD WITH A STROKE ON THE BACKGROUND OF ARTERIOVENOUS MALFORMATION
E. M. Akhmadullina, A. M. Nekrasova, R. A. Bodrova 139

CLINICAL CASE OF INTRANEURAL GANGLION OF THE PERONEAL NERVE IN PEDIATRIC NEUROSURGERY
A. A. Zavrazhnova, A. P. Gerasimov, Yu. M. Zabrodskaya, M. R. Mamatkhanov, N. E. Ivanova 143

REVIEWS OF LITERATURE

SURGICAL TREATMENT OF NEURONAL-GLIAL TUMORS IN ADULTS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND LITERATURE REVIEW
B. S. Dombaana, D. I. Pitskhelauri, L. V. Shishkina 148

УДК 616.711.002



АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

А. В. Белецкий¹, Т. В. Жукова², К. В. Пустовойтов³, А. А. Картыжова³,
Д. К. Тесаков³, В. П. Марчук³, С. В. Макаревич³, Л. М. Шевчук⁴

¹Минская центральная районная клиническая больница,

²МИТСО,

³РНПЦ травматологии и ортопедии,

³БГМУ, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

При проведении статистических исследований в Республике Беларусь было отмечено, что врожденные пороки развития позвоночника составляют 2,5–7 % от всех выявленных случаев. При этом в половине случаев отмечается прогрессирующее развитие позвоночного искривления, где необходимо проведение активного корригирующего лечения. Однако упор на лучевую диагностику, как на единственный метод диагностики агрессивности течения заболевания зачастую запаздывает за интенсивностью клинических проявлений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработка алгоритма проведения раннего оперативного вмешательства при наличии тяжёлых врождённых деформаций позвоночника у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследования проведены у 52 пациентов с врожденными деформациями позвоночника. Лучевой метод исследования, проводился у 52 пациентов, также изучен микроэлементный состав крови (Zn, P, Ca, Cu), и содержание Se, Ag, Pb, Cd. В рамках проведения генетического исследования у этих же 52 пациентов определялись полиморфизмы генов детоксикации *GSTT1*, *GSTM*, *GSTP1 (Ile105Val)*, *GSTP1 (Ala114Val)*, а также мутаций генов, отвечающих за темпы роста и структуру позвонков и межпозвонковых дисков — генов *HOXA11*, *HOXD13*, *RUNX2*, *CHST3*, *DLL3*, *MESP2*, *LFNG*, *HES7*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Было выявлено, что, наряду с лучевыми методами исследования при решении вопроса о необходимости оперативного вмешательства при врожденных пороках развития позвоночника могут быть использованы полиморфизмы генов детоксикации, а также их связь с биохимическими показателями крови, и тяжелыми металлами в биологических субстратах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Вопрос о необходимости проведения оперативного лечения при врожденных пороках развития позвоночника может решаться при помощи лучевых методов диагностики, что требует длительного времени наблюдения. Объединение лучевого метода и метода определения агрессивности течения заболевания при помощи взаимосвязи мутаций генов детоксикации с биохимическими показателями, значительно сократит время принятия решения с учетом клинических данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метод диагностики, врожденная деформация позвоночника, молекулярно-генетические маркеры, биохимические маркеры.

Для цитирования: Белецкий А. В., Жукова Т. В., Пустовойтов К. В., Картыжова А. А., Тесаков Д. К., Марчук В. П., Макаревич С. В., Шевчук Л. М. Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с врожденными деформациями позвоночника. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2022;14(1-2):5–7

ALGORITHM FOR CHOOSING THE TACTICS OF TREATING PATIENTS WITH CONGENITAL SPINAL DEFORMITIES

A. V. Belecky¹, T. V. Zhukava², K. V. Pustovoytov³, A. A. Kartyzhova³, D. K. Tesakov³,
C. V. Makarevich³, L. M. Shevchuk⁴

¹Minsk Central District Clinical Hospital,

²MITSO,

³Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics,

⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

SUMMARY

When conducting statistical studies in the Republic of Belarus, it was noted that congenital malformations of the spine account for 2.5–7 % of all identified cases. At the same time, in half of the cases there is a progressive development of the vertebral curvature, where active corrective treatment is necessary. However, the emphasis on radiation diagnostics, as the only method for diagnosing the aggressiveness of the course of the disease, often lags behind the intensity of clinical manifestations.

AIM OF THE STUDY: development of criteria for early surgical intervention in the presence of severe congenital spinal deformities in children.

MATERIALS AND METHODS. The studies were carried out in 52 patients with congenital spinal deformities. The radiation method of research was carried out in 52 patients, the microelement composition of blood (Zn, P, Ca, Cu), and the content of Se, Ag, Pb, Cd were also studied. As part of a genetic study, polymorphisms of the detoxification genes *GSTT1*, *GSTM*, *GSTP1* (Ile105Val), *GSTP1* (Ala114Val), as well as mutations of the genes responsible for the growth rate and structure of the vertebrae and intervertebral discs — the *HOXA11*, *HOXD13*, *RUNX2* genes were determined in the same 52 patients, *CHST3*, *DLL3*, *MESP2*, *LFNG*, *HES7*.

RESULTS. It was found that, along with radiation methods of research, when deciding on the need for surgical intervention in congenital malformations of the spine, polymorphisms of detoxification genes, as well as their relationship with biochemical parameters of blood, and heavy metals in biological substrates, can be used.

CONCLUSION. The question of the need for surgical treatment for congenital malformations of the spine can be resolved using radiation diagnostic methods, which requires a long observation time. Combining the radiation method and the method for determining the aggressiveness of the course of the disease using the relationship of detoxification gene mutations with biochemical parameters will significantly reduce the decision-making time, taking into account clinical data.

KEY WORDS: diagnostic method, congenital spinal deformity, molecular genetic markers, biochemical markers.

For citation: Belecky A. V., Zhukava T. V., Pustovoytov K. V., Kartyzhova A. A., Tesakov D. K., Makarevich C. V., Shevchuk L. M. Algorithm for choosing the tactics of treating patients with congenital spinal deformities. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):5–7

Введение. При проведении статистических исследований в Республике Беларусь было отмечено, что врожденные пороки развития позвоночника составляют 2,5–7 % от всех выявленных случаев. При этом в половине случаев отмечается прогрессирующее развитие позвоночного искривления, где необходимо проведение активного корригирующего лечения [1]. Однако упор на лучевую диагностику, как на единственный метод диагностики агрессивности течения заболевания зачастую запаздывает за интенсивностью клинических проявлений, что требует разработки новых подходов к проблеме [2].

Цель исследования: разработка алгоритма проведения раннего оперативного вмешательства при наличии тяжёлых врождённых деформаций позвоночника у детей.

Материалы и методы. Исследования проведены у 52 пациентов с врожденными деформациями позвоночника. Лучевой метод исследования, проводился у 52 пациентов, также изучен микроэлементный состав крови (Zn, P, Ca, Cu), и содержание Se, Ag, Pb, Cd. В рамках проведения генетического исследования у этих же 52 пациентов определялись полиморфизмы генов детоксикации *GSTT1*, *GSTM*, *GSTP1* (Ile105Val), *GSTP1* (Ala114Val), а также мутаций генов, отвечающих за темпы роста и структуру позвонков и межпозвонковых дисков — генов *HOXA11*, *HOXD13*, *RUNX2*, *CHST3*, *DLL3*, *MESP2*, *LFNG*, *HES7* [3].

Результаты. У 52 пациентов проведен лучевой метод диагностики прогрессирования врожденного порока развития позвоночника. При этом, время принятия решения составило не менее года. В это же время у пациентов с врожденной патологией позвоночника проводилось исследование микроэлементного состава крови, а также изучались полиморфизмы генов детоксикации и мутаций

генов, отвечающих за темпы роста и структуру позвонков и межпозвонковых дисков. В результате анализа полученных данных установлено, что диапазоны значений содержания микроэлементов в сыворотке крови детей с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника составляют, мкг/л: для свинца — 0,001–246,460; кадмия — 0,001–3,387; серебра — 0,001–165,786; селена — 0,001–52,26 с медианами соответственно 0,001; 0,001; 3,819 и 14,650.

Для формирования групп риска при интоксикации металлами использовались такие показатели, как биологически допустимый уровень и критический уровень содержания химических элементов в биосредах.

Ввиду ограниченности количества химических элементов, для которых показатели допустимого содержания в биосубстратах разработаны официально, при оценке распространенности дисбаланса химических элементов использовались условно допустимые рабочие величины, основанные на данных о верхнем и нижнем пределах физиологического содержания элементов, так называемые «референтные значения» [4].

Определение границы между нормой и патологией при изучении микроэлементного базировалось на изучении не только количественных параметров, но и соотношений элементов. Таким образом, в результате анализа оценки содержания исследуемых микроэлементов в сыворотке крови детей с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника по сравнению с «условной» нормой установлено, что концентрация кадмия соответствует, селена — ниже, а свинца в 33 % случаев — выше нормы, вместе с тем в 60 % образцов присутствие данных элементов не обнаружено при чувствительности используемых методов.

Что касается генетического метода, то в ходе исследования нами были найдены мутации приводящие к сдвигу рамки считывания и соответственно к замене аминокислоты изолейцина на лейцин. В популяции встречаемость данной мутации 0 %, поэтому ее можно рассматривать, как патогенную. Следующие мутации также найдены у двух других пациентов в гене *LFNG*, приводящие к сдвигу рамки считывания с частотой встречаемости в популяции 0 %. Поэтому данная замена также может рассматриваться, как патогенная [5]. Среди 29 проведенных секвенирований по генам, отвечающим за развитие позвонков и межпозвоночных дисков патологические мутации составили 6,9 %.

При проведении генетического исследования также было выявлено 27 случаев отсутствия гена детоксикации *GSTM1*, и 11 случаев отсутствия гена *GSTT1*, что соответствовало 52,9 % и 21,2 % изученной группы пациентов. В группе 23 прооперированных пациентов было выявлено 20 случаев отсутствия гена детоксикации *GSTM1* и 11 случаев отсутствия гена *GSTT1*, что соответствовало соответственно 86,9 % и 47,8 %.

Проводя клинические сопоставления генетических и биохимических маркеров оперированных и не оперированных пациентов можно сделать вывод о том, что при наличии в каждом из проведенных биохимических исследований хотя бы двух значений, находящихся на границе либо за пределами референсных, а при проведении генетического исследования наличие «мутантных» аллелей в одном из генов детоксикации в этих же случаях, либо их полное отсутствие мы можем расценить течение заболевания, как агрессивное, требующее хирургического лечения.

При наличии мутаций генов, отвечающих за темпы роста и структуру позвонков и межпозвоночных дисков отношение к показаниям экстренной операции такому пациенту должно быть максимально осторожным, так как вышеперечисленные гены отвечают за развитие соединительной ткани как таковой, что может повлечь за собой наличие другой врожденной патологии.

Заключение. Вопрос о необходимости проведения оперативного лечения при врожденных пороках развития позвоночника может решаться при помощи лучевых методов диагностики, однако это требует длительного времени наблюдения. Считаем, что алгоритм выбора тактики лечения пациентов с врожденными деформациями позвоночника должен включать объединение лучевого метода и метода определения агрессивности течения заболевания при помощи взаимосвязи мутаций генов детоксикации с биохимическими показателями, что значительно сократит время принятия решения с учетом клинических данных.

ORCID авторов/ORCID of authors:

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

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

Картыжова Алеся Александровна/
Kartyzhova Alesia Aleksandrovna
ORCID 0000-0003-3419-6681

Литература /References

- Тесаков Д. К., Альзоба С. В., Белецкий А. В., Волков И. Н., Мухля А. М., Петросян И. Н., Тесакова Д. Д., Мальсагов Д. М., Урьев Г. А. Медицинская технология корсетной коррекции деформаций позвоночника. *Хирургия позвоночника (Новосибирск)*. 2010; (4): 30–40. [Tesakov D. K., Alzoba S. V., Beletsky A. V., Volkov I. N., Muhlya A. M., Petrosjan I. N., Tesakova D. D., Malsagov D. M., Uryev G. A. Medical technology of brace correction of spinal deformities. *Spine surgery*. 2010;(4):30–40 (In Russ.)] <https://www.spinesurgery.ru>
- Кабак Л. С., Заточная В. В., Жижко-Михасевич Н. О. Рентгенологический фенотип врожденных пороков развития позвонков. *Вести национальной академии наук*. 2018; 15(4):414–421. [Kabak S. L., Zatochnaya V. V., Zhizhko-Mikhasevich N. O. X-ray genetic phenotype of congenital disease development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2018;15(4):414–421. (In Russ.)] <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-414-421>
- Кузнецов С. В., Михайловский М. В., Садовой М. А., Корель А. В., Мамонова Е. В. Генетические маркеры идиопатического и врожденного сколиозов и диагноз предрасположенности к заболеванию: обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2015; 12(1):27–35. [Kuznetsov S. B., Mikhaylovsky M. V., Sadovoy M. A., Korel A. V., Mamonova E. V. Genetic markers of idiopathic and congenital scoliosis, and diagnosis of susceptibility to the disease: review of the literature. *Spine surgery*. 2015; 12(1):27–35. (In Russ.)] [tps://www.spinesurgery.ru](https://www.spinesurgery.ru)
- Бейзель, Н. Ф. *Атомно-абсорбционная спектрометрия: Учебное пособие* Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т; 2008. [Beyzel N. F. *Atomno-abcorsionnaya spektrometriya*. Novosibirsk. Gos. Un-t; 2008(In Russ.)] <https://nsu.ru>
- Кузнецов С. В., Михайловский М. В. Анализ генетических маркеров и обоснование их использования в определении предрасположенности к идиопатическому сколиозу (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;10(4):554–561. [Kuznecov S. B., Michaylovsky M. V. Analysis of genetic markers and justification of their use in determining preposition to idiopathic scoliosis (literature revive). *International journal of applied and fundamental research*. 2018; (4):6–66 (In Russ.)] URL: <https://applied-research.ru/ru/article/viewid=10388>



«ПЕРВИЧНЫЕ» И «ВТОРИЧНЫЕ» АНАПЛАСТИЧЕСКИЕ ГЛИОМЫ: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОТЛИЧИЯ В БИОЛОГИЧЕСКОМ ПОВЕДЕНИИ?

А. Ю. Беляев, П. Н. Шмаков, С. А. Галстян, Г. Л. Кобяков,
И. Н. Пронин, Д. Ю. Усачев

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

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. На фоне относительно хорошо изученных различий в биологическом поведении первичных и вторичных глиобластом, а также влияния наличия IDH-мутации на прогноз лечения и частоты ее встречаемости в этих двух группах опухолей, нам не удалось обнаружить работ, посвященных поиску различий в течении заболевания для первичных и вторичных анапластических астроцитом (АА) и олигодендроглиом (АО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее исследование вошли 79 пациентов с первичной АА или АО и 56 больных с вторичной АА или АО, возникшей в результате гистологически доказанной трансформации диффузной астроцитомы или олигодендроглиомы, соответственно. Пациенты в двух группах получили практически идентичное хирургическое лечение и адъювантную терапию по общепринятой для злокачественных глиом схеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При анализе общей и безрецидивной выживаемости стало очевидно, что анапластические астроцитомы повторяют закономерности, характерные для первичных и вторичных глиобластом, в то время как анапластические олигодендроглиомы демонстрируют менее четкие различия в этих двух разных по происхождению группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В настоящей работе впервые проанализированы отличия в биологическом поведении первичных и вторичных анапластических астроцитом и олигодендроглиом. Меньшая схожесть паттернов прогрессии первичных и вторичных АО и глиобластом (в отличие от АА), по-видимому, обусловлена их более благоприятным биологическим поведением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анапластические астроцитомы, анапластические олигодендроглиомы, первичные и вторичные опухоли, общая и безрецидивная выживаемость.

Для цитирования: Беляев А. Ю., Шмаков П. Н., Галстян С. А., Кобяков Г. Л., Пронин И. Н., Усачев Д. Ю. «Первичные» и «вторичные» анапластические глиомы: существуют ли отличия в биологическом поведении? Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):8–13

PRIMARY AND SECONDARY ANAPLASTIC GLIOMAS: IS THERE A DIFFERENCE IN THE NATURAL COURSE OF THE DISEASE?

A. Yu. Belyaev, P. N. Shmakov, S. A. Galstyan, G. L. Kobiakov, I. N. Pronin, D. Yu. Usachev
Burdenko Neurosurgery Center, Moscow, Russia.

ABSTRACT

BACKGROUND. Despite the difference in the natural course of the disease for primary and secondary glioblastomas (as well as for IDH-mutant and IDH-wild type tumors) is well known, little attention has been given to study differences in progression-free (PFS) and overall survival (OS) for primary and secondary anaplastic astrocytomas (AA) and anaplastic oligodendrogliomas (AO).

MATERIALS AND METHODS. This study was based on 79 patients with primary AA or AO and secondary aforementioned tumors, developing as a result of malignant progression of diffuse astrocytoma or oligodendroglioma, respectively. Patients from both groups were treated identically — surgery followed by adjuvant treatment.

RESULTS. Analysis of PFS and OS in these groups revealed that AAs largely followed the pattern well established for glioblastomas, meanwhile AOs demonstrated less vivid difference between primary and secondary tumors.

CONCLUSION. This is a pioneering work aiming to study differences between primary and secondary anaplastic tumors.

KEY WORDS: anaplastic astrocytomas, anaplastic oligodendrogliomas, primary and secondary tumors, progression-free survival, overall survival. Primary and secondary AAs demonstrated similar natural course of the disease with glioblastomas, meanwhile AOs followed it less vividly — most probably, due to the less malignant tumor behavior.

For citation: Belyaev A. Yu., Shmakov P. N., Galstyan S. A., Kobiakov G. L., Pronin I. N., Usachev D. Yu. Primary and secondary anaplastic gliomas: is there a difference in the natural course of the disease? The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2): 2022;14(1-2):8–13

Список сокращений:

АА — анапластическая астроцитома
АО — анапластическая олигодендроглиома
ГБ — глиобластома
ДА — диффузная астроцитома
ОДГ — олигодендроглиома
IDH — isocitrate dehydrogenase
WHO — World Health Organization

Актуальность работы

Процесс глиоматоза к настоящему моменту изучен достаточно хорошо и его концепция представлена в ряде публикаций [1,2]. Согласно ей, диффузные глиомы grade II подвергаются спонтанной злокачественной трансформации в опухоли более высокого grade (анапластические глиомы или глиобластомы) в 23–72 % случаев и средний срок трансформации составляет 2,7–5,4 года [3–6].

Этот процесс злокачественной трансформации глиом более низкого grade в глиобластомы, а также отличия в биологическом поведении «первичных» (de novo) и «вторичных» глиобластом изучены достаточно подробно [7]. При этом работы, освещающие трансформацию глиомы grade II в глиомы grade III встречаются существенно реже, а исследований, посвященных анализу различий в биологическом поведении «первичных» и «вторичных» анапластических глиом нам не удалось обнаружить.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер. В основную группу вошли 56 пациентов, оперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ по поводу анапластической астроцитомы (АА) или анапластической олигодендроглиомы (АО), которые ранее перенесли удаление диффузной астроцитомы (ДА) или олигодендроглиомы (ОДГ), соответственно, той же анатомической локализации. В ряде случаев первая операция (по поводу глиомы grade II) проводилась вне Центра нейрохирургии, но все препараты были пересмотрены в лаборатории нейроморфологии Центра и диагноз глиомы grade II был подтвержден. В контрольную группу вошли 79 пациентов с «первичными» АА и АО. Характеристики обеих групп представлены в таблице 1.

Установление гистологического диагноза производилось в соответствии с Классификацией опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2021 года (светооптическая микроскопия парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое исследование, определение мутации IDH-1 и ко-делеции 1p/19q). Гистологическое исследование проводилось двумя квалифицированными патоморфологами после окраски препаратов гематокси-

лин-эозином и подсчета индекса пролиферативной активности. Окончательный диагноз устанавливался на основании совокупности морфологических и молекулярно-генетических исследований. Материалом для исследования послужили 135 биопсийных материалов от прооперированных в Центре нейрохирургии пациентов с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами WHO Grade III, фиксированных в 10 % растворе нейтрального формалина и залитых в парафин Histomax (Leica). Для установки мутационного статуса гена IDH1–1 в ряде случаев было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами Anti-IDH1 R132H (clone H09) (dianova), в оставшихся случаях исследование мутации IDH1 R132H было проведено методом ПЦР в реальном времени с использованием самостоятельно подобранных праймеров и зондов. Определение ко-делеции 1p/19q было выполнено методом флуоресцентной гибридизации in situ с использованием пробы ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set (ZytoVision).

Результаты исследования

Группа 1 — пациенты со «первичной» анапластической глиомой. В этой группе было 38 женщин и 41 мужчина. Средний возраст составил 44 года. Среди пациентов этой группы было 49 с АА (62 %) и 30 с АО (38 %). Мутация IDH1 выявлена у 13 больных с АА (27 %). Всем пациентам первой группы проводилось хирургическое лечение, причем в 8 случаях выполнена СТБ опухоли, а в 71 — ее удаление. В послеоперационном периоде пациентам проводилась адьювантная терапия: лучевая терапия выполнена в 64 случаях (37 АА и 27 АО), 7 пациентам она не проводилась, по 8 нет информации о данном виде лечения. Из 64 случаев проведенной лучевой терапии в 61 она выполнена по протоколу (60 Гр). Химиотерапия проводилась 59 пациентам (36 АА и 23 АО), не выполнялась в 11 случаях и для 9 больных нет информации об этом виде лечения. Среди 59 больных в 41 случае темозоломид был выбран как единственный препарат для химиотерапии, в 13 случаях применялась схема PCV, в 2 — авастин, в 1 — препараты нитрозомочевины, в 1 — комбинация препаратов и в 1 нет данных о точной схеме химиотерапии. Рецидив опухоли зарегистрирован у 20 пациентов (25,3 %), у 50 признаков рецидива не было и у 9 больных нет данных. Из 20 больных с рецидивом 14 были пациенты с АА (70 %) и 6 — пациенты с АО (30 %). Средний срок до рецидива составил 18,2 месяца в общей группе, 14,3 месяца в группе АА и 22,3 месяца в группе АО.

Лишь 3 из 20 пациентов с рецидивом опухоли подверглись проведению повторной операции; в остальных 17 случаях, как и в группе 1, анатоми-

ческая локализация не позволяла провести хирургическое вмешательство. Данные об общей выживаемости были доступны для 72 пациентов и среднее ее значение составило 16,8 месяца (12,9 месяца для АА и 22 месяца для АО).

Группа 2 — пациенты со «вторичной» анапластической глиомой. В этой группе было 56 пациентов, из них 33 женщины и 23 мужчины. Средний возраст составил 41,9 лет. Во всех случаях — операции по поводу глиомы grade II и глиомы grade III — проводилось удаление опухоли. У 30 пациентов была диагностирована диффузная астроцитома, впоследствии трансформировавшаяся в АА, из них у 24 больных выявлена мутация IDH1 (80 %); 26 больным установлен диагноз олигодендроглиомы, которая впоследствии перенесла злокачественную трансформацию в АО. Средний срок трансформации глиомы из grade II в grade III составил 79 месяцев, причем в группе АА он составил 62,6 месяца, а в группе АО — 98,6 месяцев.

Лучевая терапия (ЛТ) проведена 39 пациентам (69,6 %), причем в 30 случаях пациенты получили полный курс по протоколу лечения — 60 Гр, в 5 случаях он был редуцированным и в 4 детальной информации о лучевом лечении не было. ЛТ проведена 18 пациентам с АО (69,23 %) и 21 пациенту с АА (70 %). У 3 пациентов с АА и 1 с АО нет данных о возможной проводимой ЛТ после второй операции.

Химиотерапия выполнена 47 пациентам (83,9 %), преимущественно для лечения использовался темозоломид (43 случая) и схема PCV — прокарбазин,

ломустин, винкристин (4 случая). Химиотерапия проведена 21 пациенту с АО (80,7 %) и 27 пациентам с АА (90 %).

Несмотря на проводимое лечение, рецидив опухоли (анапластической глиомы grade III) был зарегистрирован в 25 случаях (44,6 %), у 24 пациентов (42,8 %) к моменту окончания наблюдения рецидива не было и для 7 больных (12,5 %) информация о рецидиве заболевания оказалась недоступной. Средний срок до рецидива составил 24,5 месяца в общей группе, 24,7 месяца в группе АА и 24,3 месяца в группе АО.

Среди пациентов с рецидивом опухоли 9 больных имели диагноз АО (36 %) и 16 пациентов — АА (34 %). Повторная операция по поводу рецидива опухоли была проведена лишь 4 больным, поскольку в остальных случаях размеры и локализация опухоли не позволяли провести безопасное (суб)тотальное ее удаление.

К моменту окончания исследования 37 пациентов оказались живы, 16 скончались, 3 были недоступны для сбора катamnестических сведений (все трое АО). Среди выживших АА и АО распределились примерно в равном соотношении (19 и 18 пациентов соответственно), среди скончавшихся больных было 11 с АА и 5 с АО. Данные об общей выживаемости были доступны для 49 пациентов и среднее ее значение составило 39,7 месяца (37 месяцев для АА и 40 месяцев для АО).

Характеристика пациентов и результаты исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп.
Table 1. Patients' characteristics.

	Первичные опухоли	Вторичные опухоли
Гистология		
АА	48	30
(% IDH+)	(27% IDH+)	(80% IDH+)
АО	31	26
Операция		
удаление	90%	100%
СТБ	10%	0%
Лучевая терапия	64 (81%)	39 (69,6%)
АА	37	21
АО	27	18
Химиотерапия	59 (74,7%)	47 (83,9%)
АА	36	27
АО	23	21
Рецидив	20 (25,3%)	25 (44,6%)
Средний срок до рецидива, мес	18.2 (14.3–23.6; CI 95%)	24.5 (12.9–32.3; CI 95%)
АА	14.3 (9.0–20.9; CI 95%)	24.7 (9.3–34.4; CI 95%)
АО	22.3 (17.5–28.9; CI 95%)	24.3 (12.3–33.8; CI 95%)
Общая выживаемость, мес	16.8 (12.0–20.7; CI 95%)	39.7 (29.6–42.4; CI 95%)
АА	12.9 (7.6–19.8; CI 95%)	36.95 (29.10–52.70; CI 95%)
АО	22.2 (15.6–28.9; CI 95%)	40.05 (28.10–41.80; CI 95%)

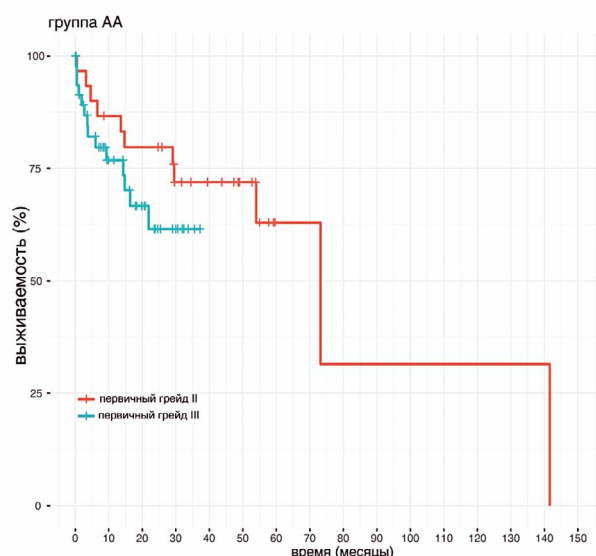


Рис. 1. Кривые Каплана-Майера для пациентов с первичной и вторичной анапластической астроцитомой.

Fig. 1. Progression-free and overall survival for patients with anaplastic astrocytoma

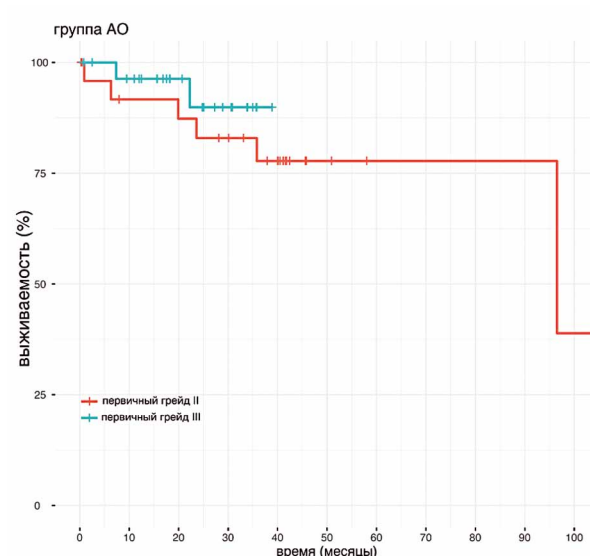


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера для пациентов с первичной и вторичной анапластической олигодендроглиомой.

Fig. 2. Progression-free and overall survival for patients with anaplastic oligodendroglioma

Кривые Калана-Майера для пациентов с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами представлены на рисунках 1 и 2 соответственно.

Обсуждение.

Более 80 лет назад — в 1940 году — немецкий нейроморфолог Scherer впервые описал «первичные» и «вторичные» глиобластомы и указал на отличия в их биологическом поведении [8,9].

Согласно результатам многочисленных исследований, первичные и вторичные глиобластомы развиваются по-разному [10,11]. При этом, однако, до открытия мутации IDH1 как маркера вторичной глиобластомы, различные паттерны генетических мутаций и aberrаций не позволяли однозначно разделить эти 2 подтипа [12,13]. Последующие исследования показали, что эти мутации выявляются достаточно часто (более чем в 80 % случаев) во вторичных глиобластомах и очень редко (менее 5 % случаев) в первичных [14,15]. Работ, посвященных изучению данной закономерности для анапластических астроцитов, нам обнаружить не удалось.

В настоящее время в научной среде общепризнанным является мнение о том, что наличие в опухоли мутации IDH есть определяющий признак вторичного характера возникновения глиобластомы, причем более объективный и достоверный, чем клинические и/или патоморфологические критерии [7]. Также все чаще высказываются мнения о том, что вторичные глиобластомы без мутации IDH1 развиваются путем трансформации анапластической астроцитомы в более злокачественную форму, а вторичные глиобластомы с названной мутацией — путем озлокачествления диффузной астроцитомы grade II [12]. Таким образом, остается вероятность того, что некоторые опухоли, ди-

агностированные как анапластические астроцитомы, на самом деле являются первичными глиобластомами, а ошибочный диагноз обусловлен непопаданием в биоптат ключевых для глиобластомы изменений (некроз, микроваскулярная пролиферация и т.д.). До открытия IDH1-мутации основанием для отнесения глиобластомы в группу первичных или вторичных опухолей являлись ее клинические проявления: первичными называли глиобластомы, если такой морфологический диагноз устанавливался при первой операции и при этом не имелось нейровизуализационных и/или патоморфологических доказательств малигнизации ранее существовавшей опухоли — диффузной или анапластической астроцитомы [10,11]. Процент вторичных глиобластом был в тот период времени достаточно низким — по результатам ряда исследований, не превышал 5 % [10, 16]. Если же в качестве критерия установления диагноза вторичной глиобластомы использовать наличие IDH1-мутации, то эта цифра, подсчитанная на основании клинических наблюдений, составляет 6–13 % [13,14, 17,18].

Общее количество пациентов с диффузными и анапластическими глиомами почти в 2 раза превышает число пациентов с вторичными глиобластомами [19,20]. Это отчасти объясняется тем фактом, что в ряде случаев пациенты погибают от первичной опухоли, до ее трансформации в более злокачественную форму.

Различия между первичными и вторичными глиобластомами достаточно четкие и прослеживаются по ряду параметров. Полученные в нашем исследовании результаты для первичных и вторичных АА и АО согласуются с этим утверждением, однако демонстрируют не столь значимые различия между данными группами опухолей.

Возраст пациента: для первичных глиобластом в среднем составляет 56–62 года, для вторичных 31–48 лет; в нашей работе возраст пациентов отличался не столь существенно — 44 и 49 лет для первичных и вторичных опухолей, соответственно.

Глиобластомы чаще развиваются у мужчин (пропорция М/Ж варьирует от 1,28 до 1,32). При этом диффузные астроцитомы, в сравнении с глиобластомами, поражают мужчин существенно реже (М/Ж = 1,17). Это отражается и в половой принадлежности первичных и вторичных глиобластом: индекс М/Ж в этих группах составляет 1,46 и 1,12 соответственно [10,21]. В настоящем исследовании индексы половой принадлежности М/Ж для первичных и вторичных опухолей составили 1,08 и 0,7 соответственно. Если оставить для анализа только пациентов с АА, то названные индексы изменятся до значений 1,8 и 0,76 для первичных и вторичных АА соответственно, что согласуется с установленным соотношением для первичных и вторичных глиобластом.

Клиническая манифестация в случае первичных глиобластом в 2/3 случаев составляет менее 3 месяцев [11], а вторичных — в среднем 16,8 месяцев [10]. В нашем исследовании этот показатель был доступен только для второй группы (вторичные опухоли) и составил 19,2 месяца.

Эффективность лечения пациентов с вторичной глиобластомой существенно выше, поскольку показатели общей выживаемости в этой группе практически в 2 раза выше, чем у пациентов с первичными одноименными опухолями (27,1–31 месяц против 11,3 месяца) [12,13]. По результатам нашего исследования, безрецидивная выживаемость для анапластических астроцитов в группе первичных и вторичных опухолей отличалась значимо (14,3 месяца против 24,7 месяцев), а для анапластических олигодендроглиом этот показатель был почти идентичен (22,3 месяца против 24,3 месяца). При этом показатели общей выживаемости не отклонялись от тенденции, установленной для первичных и вторичных глиобластом: для анапластических астроцитов этот показатель в группе вторичных опухолей почти в 2,5 раза (12,9 и 37 месяцев) превышал аналогичный в группе первичных, а для анапластических олигодендроглиом — почти в 2 раза (22,2 и 40 месяцев).

В целом, оценка подобных взаимоотношений в группах первичных и вторичных АА и АО затруднена ввиду очень редкой встречаемости названных опухолей: по данным CBTRUS [19], частота встречаемости анапластической астроцитомы составляет лишь 1,7 % от всех опухолей ЦНС, а анапластической олигодендроглиомы — около 0,5 %. К тому же исследования, основанные на крупных сериях пациентов с АА и АО, базировались на гистологическом диагнозе, а не на молекулярном [22,23]. Кроме того, как уже было сказано выше, никто из исследователей не ставил задачей проследить различия в биологическом поведении первичных и вторичных АА и АО.

В целом, полученные нами результаты по безрецидивной выживаемости для АО согласуются с результатами ранее проведенных исследований — в работе Shin et al. [24] этот показатель составил 24,7 месяца (в нашем исследовании 22,3 для первичных и 24,3 для вторичных АО); сравнение общей выживаемости в этой группе пациентов нам представлялось некорректным ввиду короткого периода катамнестического наблюдения в настоящем исследовании и относительно благоприятном прогнозе лечения у пациентов с АО.

Для анапластических астроцитов общая выживаемость, в среднем по данным литературных источников, составляет 19 месяцев [25]. В нашей группе она была зарегистрирована на уровне 12,9 месяцев для первичных АА и 37 месяцев для вторичных АА. Столь значительная разница обусловлена, по нашему мнению, разной частотой встречаемости мутации IDH1 в этих группах (27 % и 80 %, соответственно), эффект наличия которой на общую и безрецидивную выживаемость хорошо изучен [13].

В настоящей работе впервые проанализированы различия в биологическом поведении первичных и вторичных анапластических астроцитов и олигодендроглиом. По ее результатам можно утверждать, что АА повторяют характеристики глиобластом в разрезе различия первичных и вторичных опухолей. При этом в группе АО эти различия также прослеживаются, но не столь четко, по-видимому, по причине их более благоприятного клинического течения.

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:

Беляев Артем Юрьевич/Belyaev Artem Yurievich — <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>

Шмаков Петр Николаевич/Shmakov Petr Nikolaevich — <https://orcid.org/0000-0001-8822-5826>

Галстян Сюзанна Андраниковна/Galstyan Suzanna Andranikovna — <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>

Кобяков Григорий Львович/Kobyakov Grigory L'vovich — <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

Пронин Игорь Николаевич/Pronin Igor Nikolaevich — <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Усачев Дмитрий Юрьевич/Usachev Dmitry Yurevich — <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

Литература/References

- Bhavya, B., Anand, C. R., Madhusoodanan, U. K., Rajalakshmi, P., Krishnakumar, K., Easwer, H. v., Deepti, A. N., & Gopala, S. (2020). To be Wild or Mutant: Role of Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1) and 2-Hydroxy Glutarate (2-HG) in Gliomagenesis and Treatment Outcome in Glioma. In *Cellular and Molecular Neurobiology* (Vol. 40, Issue 1, pp. 53–63). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00730-3>
- Murphy, E. S., Leyrer, C. M., Parsons, M., Suh, J. H., Chao, S. T., Yu, J. S., Kotecha, R., Jia, X., Peereboom, D. M., Prayson, R. A., Stevens, G. H. J., Barnett, G. H., Vogelbaum, M. A., & Ahluwalia, M. S. (2018). Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 100(4), 965–971. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.258>
- Chaichana, K. L., McGirt, M. J., Latta, J., Olivi, A., & Quiñones-Hinojosa, A. (2010). Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, 112(1), 10–17. <https://doi.org/10.3171/2008.10.JNS08608>
- McCormack, B. M., Miller, D. C., Budzilovich, G. N., Voorhees, G. J., & Ransohoff, J. (1992). Treatment and Survival of Low-Grade Astrocytoma in Adults-1977–1988. *Neurosurgery*, 31(4), 636–642. <https://doi.org/10.1227/00006123-199210000-00004>
- van den Bent, M. J., Brandes, A. A., Taphoorn, M. J. B., Kros, J. M., Kouwenhoven, M. C. M., Delattre, J. Y., Bernsen, H. J. A., Frenay, M., Tjissen, C. C., Grisold, W., Sipos, L., Enting, R. H., French, P. J., Dinjens, W. N. M., Vecht, C. J., Allgeier, A., Lacombe, D., Gorlia, T., & Hoang-Xuan, K. (2013). Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *Journal of Clinical Oncology*, 31(3), 344–350. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2229>
- Vertosick, F. T., Selker, R. G., & Arena, V. C. (1991). Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery*, 496. <https://doi.org/10.1097/00006123-199104000-00002>
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2013). The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 19(4), 764–772. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3002>
- Peiffer, J., & Kleihues, P. (1999). Hans-Joachim Scherer (1906–1945), pioneer in glioma research. *Brain Pathology* (Zurich, Switzerland), 9(2), 241–245. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00222.x>
- Scherer HJ. (1940). Cerebral astrocytomas and their derivatives. *American Journal of Cancer*, 40, 159–198.
- Ohgaki, H. (2005). Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology*, 25(1), 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2004.00600.x>
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2007). Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *The American Journal of Pathology*, 170(5), 1445–1453. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070011>
- Nobusawa, S., Watanabe, T., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas. *Clinical Cancer Research*, 15(19), 6002–6007. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0715>
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8), 765–773. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>
- Balss, J., Meyer, J., Mueller, W., Korshunov, A., Hartmann, C., & von Deimling, A. (2008). Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathologica*, 116(6), 597–602. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0455-2>
- Watanabe, T., Nobusawa, S., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *American Journal of Pathology*, 174(4), 1149–1153. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080958>
- Dropcho, E. J., & Soong, S. (1996). The prognostic impact of prior low grade histology in patients with anaplastic gliomas. *Neurology*, 47(3), 684–690. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.3.684>
- Ichimura, K., Pearson, D. M., Kocialkowski, S., Bäcklund, L. M., Chan, R., Jones, D. T. W., & Collins, V. P. (2009). IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-Oncology*, 11(4), 341–347. <https://doi.org/10.1215/15228517-2009-025>
- 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. (2011). Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *Journal of Clinical Oncology*, 29(34), 4482–4490. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8715>
- Ostrom, Q. T., Patil, N., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2020). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*, 22(Supplement_1), iv1–iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
- Okamoto, Y., di Patre, P.-L., Burkhard, C., Horstmann, S., Jourde, B., Fahey, M., Schüller, D., Probst-Hensch, N. M., Yasargil, M. G., Yonekawa, Y., Lütolf, U. M., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2004). Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathologica*, 108(1), 49–56. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0861-z>
- Godard, S., Getz, G., Delorenzi, M., Farmer, P., Kobayashi, H., Desbaillets, I., Nozaki, M., Diserens, A.-C., Hamou, M.-F., Dietrich, P.-Y., Regli, L., Janzer, R. C., Bucher, P., Stupp, R., de Tribolet, N., Domany, E., & Hegi, M. E. (2003). Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Research*, 63(20), 6613–6625.
- Liu, S., Liu, X., Xiao, Y., Chen, S., & Zhuang, W. (2019). Prognostic factors associated with survival in patients with anaplastic oligodendroglioma. *PLOS ONE*, 14(1), e0211513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211513>
- Kang, H.-C., Yu, T., Lim, D. H., Kim, I. H., Chung, W.-K., Suh, C.-O., Choi, B. O., Cho, K. H., Cho, J. H., Kim, J. H., Nam, D.-H., Park, C.-K., Hong, Y.-K., & Kim, I. A. (2015). A multicenter study of anaplastic oligodendroglioma: the Korean Radiation Oncology Group Study 13–12. *Journal of Neuro-Oncology*, 125(1), 207–215. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1902-2>
- Shin, D.-W., Lee, S., Song, S. W., Cho, Y. H., Hong, S. H., Kim, J. H., Kim, H. S., Park, J. E., Nam, S. J., & Kim, Y.-H. (2020). Survival outcome and prognostic factors in anaplastic oligodendroglioma: a single-institution study of 95 cases. *Scientific Reports*, 10(1), 20162. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77228-2>
- Rogne, S. G., Konglund, A., Scheie, D., Helseth, E., & Meling, T. R. (2014). Anaplastic astrocytomas: Survival and prognostic factors in a surgical series. *Acta Neurochirurgica*, 156(6), 1053–1061. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2053-5>



ВАРИОМНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

С. Г. Ворсанова^{1,2}, И. А. Демидова^{1,2}, О. С. Куринная^{1,2}, К. С. Васин^{1,2},
В. Ю. Воинова^{1,2}, М. А. Зеленова^{1,2}, А. Д. Колотий^{1,2}, В. С. Кравец^{1,2},
Ю. Б. Юров^{1,2}, Н. Е. Кваскова³, И. Ю. Юров^{1,2,4}

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва,

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика
Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва,

³Центр эпилептологии и неврологии им. А. А. Казаряна, Москва,

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ.

Вариомный анализ представляет собой оценку вариома (совокупности вариаций генома отдельного индивидуума или специфического заболевания) с помощью геномного сканирования. В настоящей работе проведен анализ вариома вариаций числа копий последовательности ДНК (CNV) у 139 детей с умственной отсталостью и эпилепсией. Хромосомные аномалии обнаружены у 24 (17,3 %) детей, хромосомная нестабильность — у 18 (12,9 %) детей, геномная нестабильность (хромохелкозис) — у 7 (5 %) детей, частичная унипарентальная дисомия, затрагивающая импринтированные участки хромосом, — у 15 (10,8 %) детей. Пять детей (3,6 %) были рождены от кровнородственных браков. CNV, которые можно ассоциировать с возможными функциональными последствиями, выявлены у всех детей. Анализ генов, затронутых геномными вариациями, позволил определить процессы-кандидаты эпилепсии, среди которых преобладали те, что участвуют в регуляции клеточного цикла и сохранности стабильности генома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариом, вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV), медицинская геномика, хромосомные аномалии, эпилепсия.

Для цитирования: Ворсанова С. Г., Демидова И. А., Куринная О. С., Васин К. С., Воинова В. Ю., Зеленова М. А., Колотий А. Д., Кравец В. С., Юров Ю. Б., Кваскова Н. Е., Юров И. Ю. Вариомный анализ геномной патологии у детей с эпилепсией. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):14–16

VARIOME ANALYSIS OF GENOMIC PATHOLOGY IN CHILDREN WITH EPILEPSY

S. G. Vorsanova^{1,2}, I. A. Demidova^{1,2}, O. S. Kurinnaia^{1,2}, K. S. Vasin^{1,2}, V. Y. Voinova^{1,2}, M. A. Zelenova^{1,2},
A. D. Kolotii^{1,2}, V. S. Kravets^{1,2}, Y. B. Yurov^{1,2}, N. E. Kvaskova³, I. Y. Iourov^{1,2,4}

¹Mental Health Research Center, Moscow,

²Academician Y. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Medical University, Moscow,

³Center for Epileptology and Neurology named after A. A. Kazaryan, Moscow,

⁴Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

SUMMARY.

Variome analysis is an assessment of variome (all genomic variations detected in an individual or in a specific disease) by genome scan. Here, we describe an analysis of genomic variations manifesting as copy number variants (CNV) in 139 children suffering from intellectual disability and epilepsy. Chromosomal abnormalities were detected in 24 (17.3 %) children; chromosomal instability was detected in 18 (12.9 %) children; genome instability (chromohelkosis) was detected in 7 (5 %) children; partial uniparental disomy in imprinted chromosomal loci was detected in 15 (10.8 %) children. Five children (3.6 %) were born to consanguineous parents. CNV, which might be associated with functional outcomes, were detected in all the children. Analyzing the genes affected by the genomic variations, we unraveled candidate processes of epilepsy, among which were pathways implicated in cell cycle regulation and genome stability maintenance.

KEY WORDS: variome, copy number variants (CNV), medical genomics, chromosomal abnormalities, epilepsy.

For citation: Vorsanova S. G., Demidova I. A., Kurinnaia O. S., Vasin K. S., Voinova V. Y., Zelenova M. A., Kolotii A. D., Kravets V. S., Yurov Y. B., Kvaskova N. E., Iourov I. Y. Variome analysis of genomic pathology in children with epilepsy. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):14–16

Анализ вариома (совокупности вариаций генома отдельного индивидуума или специфического заболевания) позволяет оценить масштаб индивидуальной вариабельности генома и аннотировать их в соответствии с их возможными функциональными последствиями. Одной из форм вариомного анализа является сканирование генома для определения всего спектра вариаций числа копий последовательностей ДНК (copy number variations или CNV) с последующим системным анализом их влияния на клинические проявления заболевания. На основе данных об индивидуальных вариомах можно составить вариом для отдельного заболевания, который позволяет идентифицировать молекулярные и клеточные механизмы манифестации болезни и предложить научно-обоснованную терапию [1]. Ранее, систематически демонстрировалась ассоциация между хромосомными аномалиями (CNV) и эпилептическими расстройствами [2, 3]. Более того, с помощью вариомного анализа оценивается «нагрузка (бремя) CNV» (наличие многих CNV в геноме, затрагивающих большое число генов, мутации в которых имеют характерные функциональные последствия), приводящая к нарушениям функционирования головного мозга, включая эпилепсию [4]. Как правило, клинические последствия нагрузки CNV реализуются за счёт того, что несколько CNV затрагивают гены, продукты транскрипции которых вовлечены в один молекулярный или клеточный процесс [1, 5]. Для оценки влияния вариома на фенотип индивидуума, в основном, используется системный (биоинформатический) анализ геномных вариаций для определения их влияния на эпигеном, протеом и метаболитом [1, 6]. Таким образом, успешный вариомный анализ требует не только технологии сканирования генома, но также и набор биоинформатических методов для определения процессов-кандидатов исследуемого заболевания.

В настоящей работе проведен вариомный анализ на основе данных сканирования генома для идентификации CNV у 139 детей с умственной отсталостью, врожденными пороками развития и эпилепсией. Хромосомные аномалии, затрагивающие хромосомы 1–7, 9, 15, 17, 22, X и Y, были выявлены у 24-х пациентов (17,3 %). Хромосомная нестабильность, проявляющихся в виде численных и структурных аномалий, а также ломкости хромосом, обнаружены у 18 детей (12,9 %). Геномная/хромосомная нестабильность в виде хромохелкозиса (увеличение размеров несбалансированной хромосомной перестройки при каждом делении клетки) была выявлена у 7 детей (5 %) с хромосомными аномалиями. В 15 случаях (10,8 %) были обнаружены частичные унипарентальные дисомии, затрагивающая импринтированные участки хромосом 7, 11 и 15. Пятеро детей (3,6 %) были рождены от кровнородственных браков, о чем свидетельствовало большое количество потери гетерозиготности крупных участков генома, которые способствуют проявлению рецессивных мутаций ге-

нов соответствующих участков. CNV, которые были ассоциированы с возможными функциональными последствиями или процессами-кандидатами, выявлены у всех детей. Приоритизация CNV проводилась с помощью ранее описанных оригинальных биоинформатических методов [7, 8]. Благодаря проведенному анализу CNV были классифицированы в соответствии с теми процессами-кандидатами («молекулярными путями» или molecular pathways), которые, как было продемонстрировано ранее [1, 9], могут быть использованы для определения корреляций между генотипом (набором CNV, имеющих функциональные последствия) и фенотипом (клиническими проявлениями заболевания).

Вариомный анализ показал, что у детей с умственной отсталостью, врожденными пороками развития и эпилепсией наблюдается «обогащение» (нагрузка) CNV, затрагивающие гены, которые вовлечены в процессы регуляции клеточного цикла, сохранности стабильности генома и запрограммированной клеточной гибели. Примечательно, что изменения подобных «молекулярных путей» за счёт наличия повышенной нагрузки CNV ранее также наблюдались при заболеваниях мозга [10]. Среди более специфичных «молекулярных путей» и процессов-кандидатов, изменённых за счёт CNV, были репарация и репликация ДНК, а также mTOR, PI3K-AKT, PTEN и MAPK. Полученные данные также коррелируют с достаточно высокой частотой геномной и хромосомной нестабильности (17,9 %), выявленной в исследованной группе. Таким образом, обоснован вывод о том, что эпилептические расстройства могут быть ассоциированы с нарушением сохранения стабильности генома, которое может быть результатом повышенной нагрузки CNV, затрагивающих гены, вовлеченные в соответствующие «молекулярные пути». Важно также отметить возможность экзогенного снижения уровней геномной и хромосомной нестабильности, что может лечь в основу успешной терапии эпилепсии.

В результате проведенного исследования была продемонстрирована высокая частота несбалансированных хромосомных аномалий (геномных перестроек и CNV) и эпигеномных вариаций при эпилептических расстройствах в сочетании с умственной отсталостью и врожденными пороками развития, которая в совокупности достигает 41 %. Следовательно, цитогеномный анализ вариома обладает высокой диагностической эффективностью в данной группе. Это имеет особую важность для современных генетических исследований эпилепсии, которые в эпоху незаслуженной популярности методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing или NGS), преимущественно, фокусируются на поиске генных мутаций. Настоящая работа демонстрирует высокую частоту хромосомных мутаций и нестабильности, а также CNV. Вариомный анализ также показал эффективность при оценке нагрузки CNV, определению процессов-

кандидатов и, как следствие, молекулярных (клеточных) механизмов заболевания. В результате данного исследования продемонстрирована связь процессов, ассоциированных с сохранностью стабильности генома, и эпилепсией.

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

Финансирование. Исследования геномных вариаций и нестабильности в лабораториях авторов поддержаны Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6 и Госзаданием Минздрава России № 121031000238-1. **Financing.** Studies of genomic variations and instability in the authors' laboratories were supported by the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia No. АААА-А19-119040490101-6 and the State Assignment of the Ministry of Health of Russia No. 121031000238-1.

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:

Ворсанова Светлана Григорьевна/Vorsanova Svetlana Grigorevna <https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>

Демидова Ирина Александровна/Demidova Irina Alexandrovna <https://orcid.org/0000-0002-8143-7604>

Куринная Оксана Сергеевна/Kurinnai Oksana Sergeevna <https://orcid.org/0000-0002-7087-3929>

Васин Кирилл Сергеевич/Vasin Kirill Sergeevich <https://orcid.org/0000-0002-2799-3706>

Воинова Виктория Юрьевна/Voinova Victoria Yurievna <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Зеленова Мария Александровна/Zelenova Maria Alexandrovna <https://orcid.org/0000-0001-7458-5396>

Колотий Алексей Дмитриевич/Kolotii Alexey Dmitrievich <https://orcid.org/0000-0002-7672-588X>

Кравец Виктор Сергеевич/Kravets Viktor Sergeevich <https://orcid.org/0000-0002-6345-3993>

Юров Юрий Борисович/Yurov Yuri Borisovich <https://orcid.org/0000-0002-9251-2286>

Кваскова Надежда Евгеньевна/Kvaskova Nadezhda Evgenievna <https://orcid.org/0000-0002-1844-3227>

Юров Иван Юрьевич/Iourov Ivan Yurievich <https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>

Литература/References

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. The variome concept: focus on CNVariate. *Mol Cytogenet.* 2019;12:52. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0467-8>
2. Girirajan S., Eichler E. E. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet.* 2010;19(R2): R176–R187. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq366>
3. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O. S., Zelenova M. A., Silvanovich A. P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol Cytogenet.* 2012;5(1):46. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-46>
4. Girirajan S., Brkanac Z., Coe B.P., Baker C., Vives L., Vu T.H., Shafer N., Bernier R., Ferrero G.B., Silengo M., Warren S.T., Moreno C.S., Fichera M., Romano C., Raskind W.H., Eichler E.E. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet.* 2011;7(11): e1002334. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002334>
5. Andrews T., Honti F., Pfundt R., de Leeuw N., Hehir-Kwa J., Vultovan Silfhout A., de Vries B., Webber C. The clustering of functionally related genes contributes to CNV-mediated disease. *Genome Res.* 2015;25(6):802–813. <https://doi.org/10.1101/gr.184325.114>
6. Hawe J.S., Theis F.J., Heinig M. Inferring interaction networks from multi-omics data. *Front Genet.* 2019;10:535. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00535>
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>
8. Zelenova M.A., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Laundering CNV data for candidate process prioritization in brain disorders. *Mol Cytogenet.* 2019;12:54. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0468-7>
9. Li Y., McGrail D.J., Latysheva N., Yi S., Babu M. M., Sahni N. Pathway perturbations in signaling networks: Linking genotype to phenotype. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;99:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.05.001>
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Zelenova M.A., Korostelev S.A., Yurov Y.B. Genomic copy number variation affecting genes involved in the cell cycle pathway: implications for somatic mosaicism. *Int J Genomics.* 2015;2015:757680. <https://doi.org/10.1155/2015/757680>

УДК 616.8-006



ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДВИЖЕНИЙ РУКИ ПРИ ФЕНОМЕНЕ ВЫУЧЕННОГО НЕИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Е. М. Вязгина^{1,2}, А. В. Борисов², А. Ю. Полежаева²,
Р. И. Тузов², Н. Е. Иванова¹

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

²Многопрофильный реабилитационный центр «Спутник в Комарово»,
Санкт-Петербург, пос. Комарово.

РЕЗЮМЕ. Улучшение функции верхних конечностей является важной частью реабилитации с целью снижения инвалидности. Около 20 % пациентов после инсульта не используют руку, несмотря на наличие движений в ней. Функциональное восстановление после переломов плеча происходит медленно, и результаты также бывают неутешительны. Одной из причин недостаточного восстановления функции кисти является синдром выученного неиспользования. В данной статье представлены преимущества и ограничения двух наиболее современных и распространенных технологий как для реабилитации проксимального отдела верхней конечности (роботизированная механотерапия и виртуальная реальность), так и для реабилитации кисти при синдроме выученного неиспользования с помощью сенсорной перчатки с компьютерными программами, основанными на принципе БОС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: реабилитация кисти, сенсорная перчатка, выученное неиспользование, виртуальная реальность, роботизированная механотерапия.

Для цитирования: Вязгина Е. М., Борисов А. В., Полежаева А. Ю., Тузов Р. И., Иванова Н. Е. Обзор современных технологий для восстановления движений руки при феномене выученного неиспользования. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):17–22

REVIEW OF MODERN TECHNOLOGIES FOR HAND RECOVERY WITH LEARNED NON-USE

Е. М. Vyazgina^{1,2}, А. В. Borisov², А. Ю. Polezhaeva², Р. И. Tuzov², Н. Е. Ivanova¹

“Polenov Neurosurgical Institute” — a branch of the Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health
of the Russian Federation, St. Petersburg,
Rehabilitation Center “Sputnik in Komarovo”, St. Petersburg.

SUMMARY. Improving upper limb function is an important part of rehabilitation to reduce disability. About 20 % of patients after a stroke do not use their hand, despite the ability of movements. Functional recovery after shoulder fracture is slow and results are also disappointing. One of the reasons for the lack of restoration of hand function is the syndrome of learned non-use. This review presents the advantages and limitations of the two most modern and common technologies for both the rehabilitation of the proximal upper limb (robotics and virtual reality) and the rehabilitation of the hand with learned non-use syndrome using a sensory glove with computer programs based on the biofeedback.

KEYWORDS: hand therapy, sensory gloves, learned non-use, virtual reality, robotic rehabilitation.

For citation: Vyazgina E. M., Borisov A. V., Polezhaeva A. Yu., Tuzov R. I., Ivanova N. E. Review of modern technologies for hand recovery with learned non-use. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):17–22

Восстановление движений руки это одна из наиболее частых задач в реабилитации пациентов при заболеваниях ЦНС и после травмы верхней конечности. Поскольку максимальное восстановление при перечисленных повреждениях происходит в течение первых месяцев, в течение этого периода наиболее эффективна мультидисциплинарная реабилитация, основанная на конкретных целях (чаще всего это бытовые бимануальные навыки). Улучшение функции верхних конечностей является важной частью реабилитации с целью снижения инвалидности. [1]

По данным разных авторов, около половины пациентов, перенесших инсульт, имеет ограничение движений в руке непосредственно после перенесенного инсульта и только в 5–14 % пациентов восстановят функцию руки в значительной степени. [2] Около 20 % пациентов не используют руку, не смотря на наличие движений в ней. Очевидно, что в этих случаях имеет место в той или иной степени выраженный синдром неиспользования даже при хороших перспективах восстановления функции руки. [3]

Функциональное восстановление после переломов плеча происходит медленно, и результаты также бывают неутешительны. Распространенными последствиями являются гипотрофия мышц, снижение мышечной силы и амплитуды движений во всех суставах конечности. Эти проблемы также можно частично предотвратить с помощью технологий, разработанных первоначально для нейрореабилитации пациентов, перенесших инсульт. [4]

Постоянно продолжаются поиски наиболее эффективного инструмента реабилитации для восстановления движений верхней конечности. Каждый год перечень современных технологий, используемых в реабилитации, пополняется новыми «представителями». Все их осветить уже не представляется возможным ввиду разнообразия. Для того, чтобы сделать верный выбор, как для клиники в целом, так и для конкретного пациента, следует разобраться к какой из технологий относится конкретное устройство. В основе работы большинства современных реабилитационных комплексов лежат: биологическая обратная связь, виртуальная реальность, электромеханические и роботизированные устройства (в т.ч. экзоскелеты), функциональная электромиостимуляция (нейроортезы). В настоящее время наиболее широко обсуждаются две эффективные технологии, обеспечивающие обратную связь во время обучения пациента, улучшающие двигательное восстановление. [5]

Роботизированные устройства могут перемещать поврежденную руку по наиболее безопасным траекториям движения и обеспечивать либо помощь, либо сопротивление движению отдельного сустава, либо контроль за координацией движений в нескольких сегментах. Недавние технологические достижения позволяют точно контролировать несколько суставов одновременно, что позволяет им создавать более реалистичные упражнения на основе выбранных задач и целей конкретного пациента. По сравнению с физической терапией, «роботы» могут последовательно обеспечивать интенсивную реабилитацию в течение более длительного времени.

В результате развития технологии, широкое распространение в реабилитации получила роботизированная механотерапия (РМ) с биологической обратной связью (БОС) для обеспечения контролируемой нагрузки, а также для оказания пациенту дополнительной помощи при выполнении движения (за счет разгрузки собственного веса конечности) тогда, когда это действительно необходимо. РМ позволяет выполнять специфичные и высокоточные движения в строго заданной амплитуде, а также отслеживать кинематику конечностей. Принцип БОС реализуется за счет получения информации от пациента и ее анализа роботизированной системой с последующей коррекцией. Таким образом обеспечивается взаимодействие пациента с системой с минимальным участием физических терапевтов или других специалистов. [6]

Для объективной оценки состояния пациента во время терапии и, соответственно, динамической адаптации поведения робота могут использоваться как простые так и мультисенсорные системы мониторинга, в зависимости от задач. Но даже для самых современных роботизированных систем остается нерешенной проблема выявления компенсаторных движений, которые используют пациенты для выполнения поставленной задачи. Если это приходится отслеживать специалисту, то теряется сам смысл персонал-замещающей технологии. А если пациенты не находятся под наблюдением терапевта во время РМ, то многократные повторения компенсаторных движений могут поставить под угрозу восстановление движений в руке и создать дополнительные проблемы (например, усугубить постуральные нарушения или вызвать болевой синдром). Закрепление компенсаторного движения неизбежно становится одной из составляющих выученного неиспользования и приводит к тому, что слабые мышцы становятся еще слабее, что в свою очередь, снижает реабилитационный потенциал пациента. Именно поэтому выявление естественной компенсации движений при мышечной слабости и нарушениях двигательного контроля имеет первостепенное значение в двигательном переобучении пациента.

Для решения этой проблемы используются датчики, подключаемые к пациенту, но это существенно ограничивает использование системы, усложняя процесс подготовки и повышая стоимость процедуры. Бесконтактные сенсорные системы тоже не решают проблемы полностью, так как лишь фиксируют наличие компенсаторного движения (например, наклон или разворот корпуса), но никак не ограничивают его. А сообщение системы об отклонении от заданного параметра пациент чаще всего игнорирует.

Таким образом, очевидна потребность в системе, которая может: 1) безопасно оказывать помощь в необходимой и достаточной степени; 2) поддерживать вес поврежденной руки пациента, в зависимости от ее мышечной утомляемости; 3) предотвращать отрицательное влияние движений на позу пациента в течение всего времени выполнения упражнений. [7]

Второй наиболее распространенной технологией стала виртуальная реальность на базе Kinect, Microsoft (BP), которая обеспечивает обратную связь о выполнении движений и/или достижении цели. В игровой реабилитации используются технологии, которые дают возможность максимально вовлечь пациента в процесс. Включение терапевтических упражнений в виртуальные игры может сделать терапию более интересной и реалистичной, повысить мотивацию и, следовательно, приверженность к терапии.

Реабилитация, основанная на играх, позволяет интегрировать различные навыки, освоенные в процессе восстановления и закрепить их многократным повторением. Она также обеспечивает и развитие ассоциативных связей, улучшение когнитивных функций, эмоциональную вовлеченность и путем много-

кратных повторений обеспечивает пациенту переход от движения, требующего моторного контроля на каждом этапе выполнения, до автоматического движения с минимальными затратами сил. Моторный или двигательный контроль — это результат интеграции множества процессов, в том числе восприятия (сенсорной информации), планирования (для достижения намерений), собственно, действия, и контроль за его исполнением. Улучшение моторного контроля за движением неизбежно приводит к расширению функциональных возможностей пациента в конкретных упражнениях, а затем и в бытовых навыках. [8]

В процессе занятий контроль за точностью выполнения задания обеспечивает биологическая обратная связь (БОС), мотивирующая пациента улучшать свои результаты прямо в процессе игры. Программное обеспечение позволяет адаптировать игры к возможностям конкретного пациента. Такие системы подходят для индивидуального использования пациентами даже в домашних условиях.

Помимо отдельных исследований, проведенных в последние десятилетия, систематические обзоры за 2016–2021 гг. так же подтвердили, что РМ и ВР могут улучшить двигательную функцию и положительно влияют на восстановление функциональной независимости у пациентов, перенесших инсульт, оказывая различное влияние на движения верхней конечности и когнитивные функции. [9]

Авторы предполагают, что РМ более эффективна при развитии конкретного движения, т.к. позволяет наиболее точно подбирать объем и силу движений, а игры на базе Kinect эффективнее стимулируют движения в большей амплитуде и в большем количестве вариаций. [1,9,10]

При прямом сравнении РМ и ВР у пациентов после инсульта наибольшая эффективность была доказана в отношении движений в плечевом и локтевом суставе. Значимых отличий между изменением амплитуды движений после занятий РМ и ВР не выявлено. Крайне важно отметить разницу во влиянии на мышечный тонус. Занятия в ВР достоверно приводили к повышению мышечного тонуса в спастичных мышцах (сгибателях локтя, запястья и пальцев), что существенно снижало ловкость движений и возможность выполнения задания. Тогда как среди пациентов, получавших РМ, отмечалось снижение мышечного тонуса, способствующее увеличению объема движений. Возможным объяснением данного отличия может являться условие проведения занятий: занятия РМ для верхней конечности всегда проводятся сидя, тогда как системы ВР в большинстве случаев ориентированы на положение стоя, что может само по себе повышать мышечный тонус. [1]

Тем не менее при оценке влияния РМ и ВР на возможность самообслуживания более значимые изменения были выявлены при занятиях с применением ВР. Что вероятно, обусловлено тем, что возможности самообслуживания требуют более сложных, многокомпонентных движений, представляющих собой

следующий этап реабилитации после восстановления наиболее простых изолированных движений в проксимальных отделах.

Вместе с тем обе технологии способствовали улучшению пространственному восприятию без значимых отличий. [1]

Наряду с большим количеством предлагаемых устройств по восстановлению функции верхней конечности, которые в основном касаются проксимальных отделов конечности, менее исследованной остается возможность восстановления использования паретичной кисти. Нередко, даже при хорошем двигательном восстановлении, имеется выраженный в той или иной степени синдром «выученного неиспользования» (в англоязычной литературе «learned disuse» или «learned non-use») кисти, который в рутинной клинической практике практически не диагностируется. [11,12]

Исследования показали, что после инсульта рука восстанавливается в меньшем проценте случаев, чем нижняя конечность. Возможным объяснением этого факта может быть то, что при ходьбе обязательным условием является опора на обе ноги и движения ими обеими, что с большей вероятностью позволит восстановить функцию нижних конечностей. Напротив, из-за того, что повседневная деятельность, связанная с движениями рук, может в той или иной степени выполняться с использованием только одной конечности, феномен выученного неиспользования представляет собой препятствие в реабилитации слабой руки.

Исследования влияния неиспользования (в том числе движения) на процесс забывания были начаты еще в 1930-х гг. Но концепция «забывания и неиспользования» («forgetting and the law of disuse») сохраняет свою актуальность до настоящего времени. Согласно ей само по себе неиспользование не приводит к «забыванию» движения, но является условием для инициации этого процесса [13]. Наиболее эффективными методами лечения феномена выученного неиспользования считаются методы, направленные на активное вовлечение пациента в процесс занятий, основанных на принципах БОС [14]. И тем не менее данная проблема остается чрезвычайно актуальной в реабилитации по сей день.

При выраженной мышечной слабости возможность движения конечностью и, следовательно, уменьшение ее «выученного неиспользования» обеспечивает функциональная электрическая стимуляция (ФЭС). Первые исследования эффективности ФЭС в основном касались применения метода в реабилитации при параличе различной этиологии, но также ее с некоторым успехом использовали для восстановления моторного контроля движений верхних конечностей. Более поздние исследования показали, что, когда стимуляция была связана с произвольной попыткой двигать «слабой» конечностью, восстановление было более значимым. Эти результаты легли в основу разработки РМ в сочетании с ФЭС для облегчения достижения поставленной задачи

(например, стимуляции трицепса, чтобы дотянуться до впереди стоящего предмета).

Основной проблемой данных устройств остается недостаточная функциональность движений. Даже при наличии возможности движений в разных плоскостях это была лишь отчасти похожие на естественные движения. До сих пор продолжается разработка протоколов, которые могут быть применены в управлении роботизированной механотерапией, в том числе в сочетании со стимуляцией для того, чтобы позволить пациенту приложить максимально возможное произвольное усилие в условиях приближенных к реальности.

Интенсивная реабилитация наиболее эффективна, когда начинается в условиях стационара и продолжается в амбулаторных условиях. Однако из-за ограниченного времени пребывания в стационаре, в раннем восстановительном периоде реабилитация кисти не является приоритетной.

Одним из устройств, решающих данную проблему, стала сенсорная перчатка (СП) с БОС. В отличие от вышеописанных систем, устройства данного типа доступны для самостоятельного применения пациентом. СП подключается к обычному персональному компьютеру и используются в качестве манипулятора. Пациент выполняет активные движения сгибания/разгибания кисти и пальцев, пронацию/супинацию кисти, обеспечивая этим движения объекта компьютерной игры на экране монитора. Способ обеспечивает расширение функциональных возможностей, эффективную реабилитацию при двигательных нарушениях за счет объективного компьютерного анализа сенсомоторных процессов с меньшими затратами времени, а также возможность реабилитации двигательной функции кисти с активным участием самого пациента в процессе реабилитации.

Определенное программное обеспечение и выбор конкретных заданий для пациента могут в большей или меньшей степени обеспечивать когнитивную стимуляцию. Следует учитывать, что эффективность занятий зависит в том числе и от соответствия компьютерной программы исходному уровню когнитивных возможностей пациента. [15, 16]

Далее мы приведем два клинических случая, в которых была применена СП (Senso Glove, SensoRehab, Россия).

Клинический случай № 1

Пациентка П., 56 лет, с диагнозом Закрытый оскольчатый перелом диафиза левой плечевой кости со смещением отломков от 25.11.2021 г., состояние после БИОС левой плечевой кости интрамедуллярным стержнем от 30.11.21 г. проходила курс восстановительного лечения в многопрофильном реабилитационном центре «Спутник в Комарово» (г. Санкт-Петербург). При поступлении предъявляла жалобы на ограничение амплитуды движений в левом плечевом и локтевом суставах, умеренные боли в левом плече, выраженные боли в лучезапястном суставе

при движениях. Объективно: ограничено отведение и сгибание в левом плечевом суставе, ограничено сгибание пальцев кисти, в лучезапястном суставе сгибание и разгибание, пронация и супинация резко ограничены болевым синдромом.

Проводились индивидуальные занятия ЛФК (мягкие техники мобилизация плечевого сустава, увеличение амплитуды движений плечевым и локтевым суставами), гидрокинезотерапия, эрготерапия, занятия с использованием Senso Glove по 30 мин в день, 5 дней в неделю, 3 недели.



Рисунок 1. Увеличение амплитуды отведения левого плеча: (а) при поступлении, (б) через 3 недели реабилитации.
Figure 2. Increased abduction amplitude of the left shoulder: (a) on admission, (b) after 3 weeks of rehabilitation.

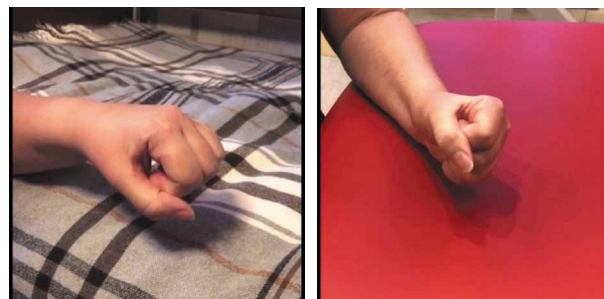


Рисунок 2. Увеличение амплитуды сгибания пальцев кисти: (а) при поступлении, (б) через 3 недели реабилитации.
Figure 2. An increase in the amplitude of fingers flexion: (a) on admission, (b) after 3 weeks of rehabilitation.



Рисунок 3. Увеличение амплитуды разгибания в лучезапястном суставе: (а) при поступлении, (б) через 3 недели реабилитации.
Figure 3. An increase in the amplitude of extension in the wrist: (a) on admission, (b) after 3 weeks of rehabilitation.

На фоне проведенного лечения отмечается выраженное снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение отёка конечности, увеличение амплитуды движений в левом плечевом и локтевом суставах.

Клинический случай № 2

Пациентка К., 73 лет, с диагнозом ЦВБ. Ранний восстановительный период ОНМК по типу ишемии в бассейне левой СМА от 06.10.2021 г. на фоне новой коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией и выраженного постковидного синдрома, проходила курс восстановительного лечения в многопрофильном реабилитационном центре «Спутник в Комарово» (г. Санкт-Петербург). При поступлении предъявляла жалобы на неловкость движений и слабость в правой руке и ноге. В неврологическом статусе правосторонний гемипарез: в мышцах-сгибателях локтя 2 балла, в мышцах-сгибателях пальцев кисти 1 балл, в ноге — до 3 баллов. Сублюксация правого плечевого сустава до 1 пальца.

Проводились индивидуальные занятия ЛФК (в том числе занятия по двигательному контролю и тренировке мышечной силы в руке), лечебный массаж паретичных конечностей, эрготерапия, занятия с использованием Senso Glove по 30 мин в день, 5 дней в неделю, 2 недели.

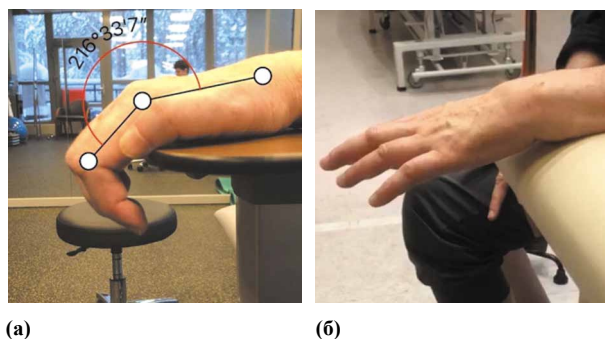


Рисунок 4. Амплитуда активного разгибания пальцев правой кисти: (а) при поступлении, (б) через 2 недели реабилитации.
Figure 4. The amplitude of active extension of the fingers of the right hand: (a) on admission, (b) after 2 weeks of rehabilitation.

На фоне проведенного лечения отмечается повышение толерантности к нагрузке, улучшение координации и динамического баланса, стабилизация плеча, увеличение объема движений и мышечной силы в правой руке. Особенностью данного наблюдения являлась более выраженная положительная динамика в дистальном отделе паретичной руки по сравнению с объемом движений в плече и локте.

Приведенные клинические примеры свидетельствуют о возможности успешного применения сенсорной перчатки в реабилитации кисти и верхней конечности в целом, с целью увеличения времени реабилитации в течение дня и активного вовлечения пациента в процесс занятий.

Заключение.

Применение сенсорной перчатки с компьютерными программами, основанными на принципе БОС, как при повреждениях проксимального отдела, кисти или ограничении движений во всей руке является одним из методов решения проблемы выученного неиспользования вместе с РМ и ВР.

Из-за возможного длительного периода восстановления функции кисти, ограниченной доступности лечения, а порой и нехватки квалифицированных специалистов, данный метод имеет ряд преимуществ (простота использования и возможность самостоятельных занятий, доступность, максимальная безопасность при самостоятельном использовании) по сравнению с другими современными технологиями.

Остается актуальна разработка новых подходов к реабилитации верхней конечности, которые были бы доступными, эффективными и требовали минимального наблюдения при проведении процедуры, в том числе в домашних условиях.

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.

Статья написана в рамках ГЗ — 121031100289–2. Article written within the scope of the state task — 121031100289–2.

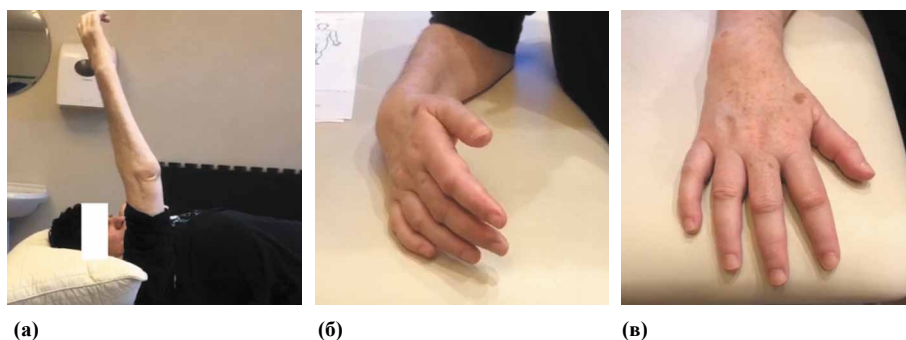


Рисунок 5. Амплитуда активных движений появившихся через 2 недели реабилитации: (а) подъем и удержание руки в положении лежа, (б) наружная ротация, (в) разведение пальцев правой кисти.

Figure 5. The amplitude of active movements appeared after 2 weeks of rehabilitation: (a) raising and holding the arm in the prone position, (b) external rotation, (c) spreading the fingers of the right hand.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Вязгина Екатерина Михайловна/
 Vyazgina Ekaterina Mikhailovna
<https://orcid.org/0000-0003-1035-2651>
 Иванова Наталия Евгеньевна/
 Ivanova Nataliya Evgen'evna
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Борисов Андрей Валентинович/
 Borisov Andrey Valentinovich
<https://orcid.org/0000-0002-6334-2740>
 Полежаева Анна Юрьевна/Polezhaeva Anna Yurjevna
<https://orcid.org/0000-0001-6273-6329>
 Тузов Роман Игоревич/Tuzov Roman Igorevich
<https://orcid.org/0000-0002-0147-2451>

Литература/References:

1. Adomavičienė A., Daunoravičienė K., Kubilius R., et al. Influence of New Technologies on Post-Stroke Rehabilitation: A Comparison of Armeo Spring to the Kinect System. *Medicina*. 2019; Vol. 55 (4): 98. doi.org/10.3390/medicina55040098
2. Freeman C.T., Hughes A.-M., Burrigge J. H., et al. A robotic workstation for stroke rehabilitation of the upper extremity using FES. 2009; 31(3): 364–373. doi.org/10.1016/j.medengphy.2008.05.008
3. Carter A.R., Connor L. T., Dromerick A. W. Rehabilitation After Stroke: Current State of the Science. *Neurol Neuroscince Rep*. 2010; 10: 158–166. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0091-9>
4. Nerz C., Schwickert L., Becker C. et al. Effectiveness of robot-assisted training added to conventional rehabilitation in patients with humeral fracture early after surgical treatment: protocol of a randomised, controlled, multicentre trial. 2017; *Trials* 18, 589. doi.org/10.1186/s13063-017-2274-z
5. Paušić V., Jovanović G., Simić S. Robotics in physical medicine and neurorehabilitation. *Medicinski pregled*. 2021; Vol.74 (1–2): 50–53. doi.org/10.2298/MPNS2102050P
6. Meziani Y., Morere Y., Abdelkader A. H. Towards adaptive and finer rehabilitation assessment: A learning framework for kinematic evaluation of upper limb rehabilitation on an Armeo Spring exoskeleton. *Control Engineering Practice*. 2021; Vol. 111: e104804. doi.org/10.1016/j.conengprac.2021.104804
7. Scotto di Luzio F., Bagnara S., Tartaglia R., et al. (2019) A Bio-cooperative Robotic System to Ensure Ergonomic Postures During Upper Limb Rehabilitation in Occupational Contexts. *Proceedings of the 20th Congress of the International Ergonomics Association (IEA 2018). Advances in Intelligent Systems and Computing*. Vol. 826. Springer. doi.org/10.1007/978-3-319-96065-4_37
8. Oña E. D. et al. Robotics in health care: Perspectives of robot-aided interventions in clinical practice for rehabilitation of upper limbs // *Applied sciences*. 2019; Vol. 9 (13): 2586. doi.org/10.3390/app9132586
9. Khalid S., Alnajjar A., Gochoo M., Renawi A., Shimoda S. Robotic assistive and rehabilitation devices leading to motor recovery in upper limb: a systematic review. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*. 2021. doi.org/10.1080/17483107.2021.1906960
10. Arumugam A., Gururaj S. Effects of game-based rehabilitation on upper limb function in adults within the first six months following stroke: protocol for a systematic review and meta-analysis. *JB* evidence synthesis. 2021; Vol. 19 (8): 1954–1963. doi.org/10.11124/JBIES-20-00349
11. Serrano-Lopez-Terradas P. A., Seco-Rubio R. Effectiveness of robotic therapy in the proximal and distal rehabilitation of the upper limb in patients after stroke using the Amadeo® and Armeo® devices: a systematic review of randomized clinical trials// *Studies in Psychology*. 2022: 1–47. doi.org/10.1080/02109395.2021.2009677
12. Page S.J., Levine P., Leonard A. C. Effects of mental practice on affected limb use and function in chronic stroke. 2005; Vol. 86(3); 399–402. doi.org/10.1016/j.apmr.2004.10.002
13. McGeoch, J.A. Forgetting and the law of disuse. *Psychological Review*. 1932; 39(4), 352–370. doi.org/10.1037/h0069819
14. Прокопенко С. В., Можейко Е. Ю. Возможности восстановления тонкой моторики кисти с использованием сенсорной перчатки у больных, перенесших инсульт. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; Т. 2 (86): 72–77. [Prokopenko S. V., Mozheiko E. Yu., Alekseevich G. V. The possibility of restoring the advanced hand activity using the sensorial glove in patients with stroke. *Siberian Medical Review*. 2014; Т. 2 (86): 72–77 (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-vosstanovleniya-tonkoy-motoriki-kisti-s-ispolzovaniem-sensornoy-perchatki-u-bolnyh-perenesshih-insult>
15. Иванилова Т. Н., Можейко Е. Ю., Прокопенко С. В. Разработка аппаратной части комплекса беспроводного управления ПК для людей с нарушением двигательных функций. *Южно-Сибирский научный вестник*. 2021; 2: 47–54. [Ivanilova T. N., Mozheiko E. Yu., Prokopenko S. V. Development of the hardware part of the limbtracker complex for wireless PC control for people with impaired motor functions. *South-Seberian Science Vestnik*. 2017; 2: 47–54 (In Russ.)] doi.org/10.25699/SSSB.2021.36.2.027
16. Можейко Е. Ю., Прокопенко С. В., Алексеевич Г. В. Оптимизация подходов к восстановлению тонкой моторики кисти с использованием сенсорной перчатки и метода mCIMT. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; Т. 117 (10): 101. [Mozheiko E. Yu., Prokopenko S. V., Alekseevich G. V. The optimization of restoration approaches of advanced hand activity using the sensorial glove and the mCIMT method. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; Vol. 117 (10): 101 (In Russ.)] doi.org/10.17116/jnevro2017117101101-105



ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ И ИХ РОЛЬ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

С. И. Галявин², А. А. Завражнова², А. П. Герасимов¹,
В. А. Хачатрян¹, Н. Е. Иванова¹

¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

²ФГБУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Эпилепсии представляют собой гетерогенную группу состояний, характеризующихся повторяющимися припадками. В настоящее время идентифицировано более 700 генов, ассоциированных с эпилепсией некоторые из них, кодируют субъединицы натриевых каналов. В связи с тенденциями развития персонализированной медицины и высокой доступности секвенирования генома, изучение вклада мутаций натриевых каналов в патогенез эпилепсии является актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ эпилептогенных мутаций в генах натриевых каналов по данным базы OMIM.

МЕТОДЫ: Анализ базы данных OMIM и актуальных публикаций о генетике натриевых каналов, и их связи с эпилептогенезом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Была дана характеристика эпилептогенных и неэпилептогенных мутаций в генах натриевых каналов с позиции системной геномики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показана связь мутаций в генах натриевых каналов с рядом наследственных эпилепсий, включая раннюю инфантильную эпилептическую энцефалопатию. Показано, что данные исследования с использованием методов системной геномики могут иметь значение для неврологической, кардиологической и нейрохирургической практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: потенциал-зависимые натриевые каналы, эпилепсия, SCN 1A, SCN 2A, SCN 3A, SCN 8A, дети, ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия.

Для цитирования: Галявин С. И., Завражнова А. А., Герасимов А. П., Хачатрян В. А., Иванова Н. Е. Потенциал-зависимые натриевые каналы и их роль в этиопатогенезе эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):23–28

SODIUM VOLTAGE-GATED CHANNELS AND THEIR ROLE IN THE ETIOPATHOGENESIS OF EPILEPSY

S. I. Galiavin², A. A. Zavrazhnova², A. P. Gerasimov¹, W. A. Khachatryan¹, N. E. Ivanova¹

¹Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

²“Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

SUMMARY. Epilepsies are a heterogeneous group of conditions characterized by recurrent seizures. Currently, more than 700 epilepsy-associated genes have been identified, some of them encoding sodium channel subunits. In connection with the trends in the development of personalized medicine and the high availability of genome sequencing, the study of the contribution of sodium channel mutations to the pathogenesis of epilepsy is relevant. The task of the study was analysis of epileptogenic mutations in sodium channel genes according to the OMIM database.

METHODS. Analysis of the OMIM database and current publications on the genetics of sodium channels, and their relationship with epileptogenesis.

RESULTS. Epileptogenic and non-epileptogenic mutations in sodium channel genes were characterized from the perspective of systemic genomics.

DISCUSSION. The association of mutations in sodium channel genes with a number of hereditary epilepsies, including early infantile epileptic encephalopathy (developmental and epileptic encephalopathy), has been shown. It is shown that these studies using the methods of systemic genomics can be important for neurological, cardiological and neurosurgical practice.

KEY WORDS: sodium voltage-gated channels, epilepsy, SCN 1A, SCN 2A, SCN 3A, SCN 8A, children, developmental and epileptic encephalopathy.

For citation: Galiavin S. I., Zavrazhnova A. A., Gerasimov A. P., Khachatryan W. A., Ivanova N. E. Sodium voltage-gated channels and their role in the etiopathogenesis of epilepsy. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):23–28

Список сокращений:

НК — натриевые каналы

ПЗНК — Потенциал-зависимые натриевые каналы

ПНЗНК — Потенциал-независимые натриевые каналы

Введение.

Потенциал-зависимые натриевые каналы (ПЗНК) имеют схожую аминокислотную последовательность, структуру и функцию. [1] ПЗНК обнаружены во всех возбудимых тканях, включая миокард, мышечную ткань и нейроны ЦНС и ПНС. Они отвечают за генерацию и проведение потенциала действия в клетках. Состоят из пора-формирующей гликозилированной альфа-субъединицы и двух малых вспомогательных бета-субъединиц. Субъединица α является доминирующей и отвечает за потенциал-зависимую активность, ионную селективность и устойчивость к тетродотоксинам. Специфическая роль β -субъединиц включает: регулирование электрокинетики всего натриевого канала (НК); регулирование зависимости НК от напряжения; регулирование экспрессии НК на поверхности клеточной мембраны; а также они выступают в качестве молекул адгезии с белками цитоскелета, внеклеточными мотивами и другими цитокинами. [1,2,3,4,5,6] Генетические варианты НК SCN1A/2A/3A/8A/1B, экспрессируемые в головном мозге человека, связаны с гетерогенными фенотипами эпилепсии и нарушениями нервного развития. [1,7,8,9]

По данным ВОЗ, эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, которым страдают около 50 миллионов человек всех возрастов во всем мире. Она имеет бимодальное распределение в зависимости от возраста с максимумами у детей и у лиц старше 60 лет. [10]

Классификация эпилепсии, представленная ILAE в 2017 году, распределила формы по типам эпилепсии (очаговая, генерализованная, комбинированная генерализованная и фокальная, неутонченная) и этиологии (структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая, иммунная, неизвестная). [11,12] Согласно этой классификации, группа ранних инфантильных эпилептических энцефалопатий (developmental and epileptic encephalopathy DEE, ранее epileptic encephalopathy, early infantile EIEE) является генерализованной генетической эпилепсией.

Цель работы состояла в том, чтобы описать актуальный спектр мутаций, приводящих к нарушениям натриевых каналов, и их роль в этиопатогенезе эпилепсии с позиции системной геномики.

Методы. В качестве основного инструмента поиска использовалась база данных OMIM. Информация была преобразована в формализованную базу данных (включая название гена, номер по OMIM, цитогенетическую локализацию, физиологические функции, ассоциированные заболевания). Анализ включает аспекты физиологии и взаимодействия между генами и группами генов. Цитогенетическое расположение генов было проанализировано, как важный аспект генетического взаимодействия. Исследование проходило с использованием методов системной геномики и интерактомики.

Результаты. Описано 23 гена натриевых каналов, из них 14 потенциал-зависимых натриевых каналов (ПЗНК) и 9 потенциал-независимых натриевых каналов (ПНЗНК). 10 ПЗНК кодируют альфа- и 4 бета-субъединицы. Связь с заболеваниями была обнаружена у 16 генах натриевых каналов, 13 из них потенциал-зависимые, а 3 — потенциал-независимые. Связь натриевых каналов с различными заболеваниями (включая эпилепсию) исходно подробно описана в обзоре. [13]

Таблица 1. Альфа-субъединица. Table 1. Alpha-subunit

Ген	Шифр по OMIM	Цитогенетический локус	Связанные заболевания
SCN1A	182389	2q24.3	Генерализованная эпилепсия, с фебрильными припадками плюс, тип 2 (GEFS2P2) Generalized epilepsy with febrile seizures plus, type 2 [14] Синдром Драве Dravet syndrome [9,15,16,17,18,19,20] Семейные фебрильные судороги, 3A (FEB3A) Febrile seizures, familial, 3A [14,21] Мигрень, семейная гемиплегия, 3 (FHM3) Migraine, familial hemiplegic, 3 [16] Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 6B Developmental and epileptic encephalopathy 6B, non-Dravet (DEE 6B) [22,23]

<u>SCN2A</u>	182390	<u>2q24.3</u>	Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 11 Developmental and epileptic encephalopathy 11 (DEE 62) [24,25,26] Доброкачественные семейные судороги новорождённых 3 (BFIS 3) Seizures, benign familial infantile, 3 [27] Эпизодическая атаксия 9 типа (EA9) Episodic ataxia, type 9 [27,28]
<u>SCN3A</u>	182391	<u>2q24.3</u>	Семейная фокальная эпилепсия, с переменными очагами, 4 (FFEVF4) Epilepsy, familial focal, with variable foci 4 [29,30] Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 62 тип Developmental and epileptic encephalopathy 62 (DEE 62) [31]
<u>SCN4A</u>	603967	<u>17q23.3</u>	Гиперкалиемический периодический паралич, тип 2 (HYPP) Hyperkalemic periodic paralysis, type 2 Гипокалиемический периодический паралич, тип 2 (HOKPP2) Hypokalemic periodic paralysis, type 2 Врождённый миастенический синдром, 16 (CMS 16) Myasthenic syndrome, congenital, 16 Врождённая атипичная миотония, чувствительная к ацетазоламиду Myotonia congenita, atypical, acetazolamide-responsive Врождённая парамиятония (PMC) Paramyotonia congenital
<u>SCN5A</u>	600163	<u>3p22.2</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 10 (ATFB 10) Atrial fibrillation, familial, 10 Синдром Бругада 1 (BRGDA1) Brugada syndrome 1 Дилатационная кардиомиопатия 1E (CDCD 2) Cardiomyopathy, dilated, 1E Непрогрессирующая блокада сердца Heart block, nonprogressive Прогрессирующая блокада сердца, тип 1A (PFHB 1A) Heart block, progressive, type 1A Синдром удлинённого QT 3 (LQT3) Long QT syndrome 3 Синдром слабости синусового узла 1 (SSS 1) Sick sinus syndrome 1 Семейная фибрилляция желудочков 1 (VF1) Ventricular fibrillation, familial, 1 Синдром внезапной младенческой смерти (SIDS) Sudden infant death syndrome, susceptibility to
<u>SCN7A</u> <u>SCN6A</u>	182392	<u>2q24.3</u>	
<u>SCN8A</u>	600702	<u>12q13.13</u>	Семейная миоклония 2 (MYOCL2) Myoclonus, familial, 2 [32] Когнитивные нарушения с или без мозжечковой атаксии (CIAT) Cognitive impairment with or without cerebellar ataxia [33] Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 13 Developmental and epileptic encephalopathy 13 (DEE 13) [34,35,36,37,38,39,40,41] Доброкачественные семейные судороги новорождённых 5 (BFIS 5) Seizures, benign familial infantile, 5 [42,43]
<u>SCN9A</u>	603415	<u>2q24.3</u>	Первичная эритромелалгия Erythromalgia, primary Нейропатия тонких волокон (SFNP) Small fiber neuropathy Аутосомно-рецессивная наследственная сенсорная нейропатия типа IID (HSAN 2D) Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type IID Врождённая нечувствительность к боли Insensitivity to pain, congenital Пароксизмальное чрезвычайно сильное болевое расстройство (PEPD) Paroxysmal extreme pain disorder
<u>SCN10A</u>	604427	<u>3p22.2</u>	Семейный синдром эпизодической боли, 2 (FEPS 2) Episodic pain syndrome, familial, 2
<u>SCN11A</u>	604385	<u>3p22.2</u>	Семейный синдром эпизодической боли, 3 (FEPS 3) Episodic pain syndrome, familial, 3 Наследственная сенсорная и вегетативная нейропатия, VII типа (HSAN 7) Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type VII

Таблица 2. Бета-субъединица. Table 2. Beta-subunit.

Ген	Шифр по OMIM	Цитогенетический локус	Связанные заболевания
<u>SCN1B</u>	600235	<u>19q13.11</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 13 (ATFB 13) Atrial fibrillation, familial, 13 Синдром Бругада, 5 (BRGDA5) Brugada syndrome 5 Неспецифический дефект сердечной проводимости Cardiac conduction defect, nonspecific Генерализованная эпилепсия, с фебрильными припадками плюс, тип 1 (GEFSP1) Generalized epilepsy with febrile seizures plus, type 1 [44,45,46] Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 52 Developmental and epileptic encephalopathy 52 (DEE 52) [47,48,49]
<u>SCN2B</u>	601327	<u>11q23.3</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 14 (ATFB 14) Atrial fibrillation, familial, 14
<u>SCN3B</u>	608214	<u>11q24.1</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 16 (ATFB 16) Atrial fibrillation, familial, 16 Синдром Бругада, 7 (BRGDA7) Brugada syndrome 7
<u>SCN4B</u>	608256	<u>11q23.3</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 17 (ATFB 17) Atrial fibrillation, familial, 17 Синдром удлинённого QT 10 (LQT10) Long QT syndrome 10

Были идентифицированы цитогенетические локусы с высокой представленностью генов:

2q24.3: SCN 1A, SCN 2A, SCN 3A, SCN 7A/
SCN 6A, SCN 9A
3p22.2: SCN 5A, SCN 10A, SCN 11A
11q23.3: SCN 2B, SCN 3B, SCN 4B
12q13.13: SCN 8A
17q23.3: SCN 4A
19q13.11: SCN 1B

Обсуждение. Заболеваниями ЦНС, связанными с натриевыми каналами являются: ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 6 (Драве и не Драве типов), 11, 13, 52, 62 типов; генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс, типы 1, 2, 7; семейная фокальная эпилепсия, с вариабельными очагами 4; семейные фебрильные судороги 3А и 3В; семейная гемиплегическая мигрень 3; доброкачественные семейные судороги новорождённых 3, 5 типов; когнитивного расстройства с или без мозжечковой атаксии; эпизодическая атаксия, тип 9.

В периферической нервной системе ассоциации с НК имеют следующие варианты патологии: первичная эритромелалгия; врожденная нечувствительность к боли; пароксизмальное чрезвычайно сильное болевое расстройство; невропатия мелких волокон; семейный синдром эпизодической боли 2 и 3 типов; наследственная сенсорная и вегетативная невропатия VII типа.

Миопатиями, связанными с натриевыми каналами, являются: гиперкалиемический периодический паралич 2-го типа; гипокалиемический периодический паралич 2-го типа; врожденный миастенический синдром 16-го типа; врожденная атипичная мио-

тония, чувствительная к ацетазоламиду; врожденная парамиятония; семейная миоклония 2-го типа. [50]

Большая группа кардиологических заболеваний связано с мутациями в генах этой группы: синдром Бругада 1, 5, 7 типов; дилатационная кардиомиопатия 1Е; непрогрессирующая блокада сердца; прогрессирующая блокада сердца, тип 1А; синдром удлинённого интервала QT 3, 10; синдром слабости синусового узла 1; семейная фибрилляция желудочков 1; семейная фибрилляция предсердий, 10, 13, 14, 16, 17 типов; неспецифический дефект сердечной проводимости.

Важно, что для гена SCN 1B описаны как эпилептические, так и кардиологические расстройства.

Ассоциация натриевых каналов с эпилептогенезом неслучайна, так как они обеспечивают генерацию потенциала действия. При этом взаимодействие генов различных субъединиц происходит на уровне их продуктов экспрессии, то есть протеома. С учетом данных обстоятельств и с учетом физиологического взаимодействия и цитогенетической близости с другими эпилептогенными генами можно говорить об участии натриевых каналов в формировании эпилептической системы мозга. С точки зрения нейрохирургии интересен вклад натриевых каналов в формирование фокальных форм эпилепсий (семейная фокальная эпилепсия, с вариабельными очагами, 4), а также, в случае мягких мутаций, в формирование преморбидного фона при других пароксизмальных расстройствах.

Заключение. Современные данные о генетически детерминированных дефектах в натриевых каналах могут представлять собой важный ключ к пониманию механизмов эпилептогенеза и созданию в дальнейшем таргетной терапии.

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

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

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121031000359-3

ORCID авторов / ORCID of authors:

Галявин Сергей Игоревич / Galiavin Sergei Igorevich
<https://orcid.org/0000-0002-4247-6547>

Завражнова Алина Анатольевна / Zavrazhnova Alina Anatol'evna
<https://orcid.org/0000-0002-6415-0222>

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

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

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

Литература / References

1. Brunklaus A., Du J., Steckler F. et al. Biological concepts in human sodium channel epilepsies and their relevance in clinical practice. *Epilepsia*. 2020 Mar;61(3):387–399. <https://doi.org/10.1111/epi.16438>
2. Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology 12th Ed ISBN 978-1-4160-4574-8
3. Carlos M. Hernandez; John R. Richards Physiology, Sodium Channels. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545257/>
4. Wang J, Ou SW, Wang YJ. Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system. *Channels (Austin)*. 2017 Nov 02; 11(6):534–554. <https://doi.org/10.1080/19336950.2017.1380758>
5. Oliva M, Berkovic SF, Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Nov; 53(11):1849–59. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03631.x>
6. Ragsdale DS. How do mutant Nav1.1 sodium channels cause epilepsy? *Brain Res Rev*. 2008 Jun;58(1):149–59. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.01.003>
7. Onwuli D.O., Beltran-Alvarez P. An update on transcriptional and post-translational regulation of brain voltage-gated sodium channels. *Amino Acids* 48, 641–651 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2122-y>
8. Baroni D., Moran O. On the multiple roles of the voltage gated sodium channel $\beta 1$ subunit in genetic diseases. *Front Pharmacol*. 2015 May 18;6:108. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00108>
9. Catterall WA. Sodium Channel Mutations and Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 22787629.
10. World Health Organization. (2019). Epilepsy: a public health imperative. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325293>
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
12. Falco-Walter J.J., Scheffer I.E., Fisher R. S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018 Jan;139:73–79. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015>
13. Catterall W.A. Forty Years of Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Epilepsy. *Neurochem Res* 42, 2495–2504 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2314-9>
14. Schlachter K., Gruber-Sedlmayr U., Stogmann E. et al. A splice site variant in the sodium channel gene SCN 1A confers risk of febrile seizures. *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):974–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000344401.02915.00>
15. Rachael E. Stein, Joshua S. Kaplan, Jin Li, and William A. Catterall Hippocampal deletion of Nav1.1 channels in mice causes thermal seizures and cognitive deficit characteristic of Dravet Syndrome PNAS August 13, 2019 116 (33) 16571–16576 <https://doi.org/10.1073/pnas.1906833116>
16. Scheffer I.E., Nabbout R. SCN 1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019 Dec;60 Suppl 3: S 17–S 24. <https://doi.org/10.1111/epi.16386>
17. Steel D., Symonds J.D., Zuberi S.M., Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN 1A. *Epilepsia*. 2017 Nov;58(11):1807–1816. <https://doi.org/10.1111/epi.13889>
18. Shbarou R, Mikati MA. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May;23(2):134–42. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.06.002>
19. Vadlamudi L., Dibbens L.M., Lawrence K.M. et al. Timing of de novo mutagenesis — a twin study of sodium-channel mutations. *New Eng. J. Med*. 363: 1335–1340, 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910752>
20. Ding J, Li X, Tian H, Wang L, Guo B, Wang Y, Li W, Wang F, Sun T. SCN 1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Front Neurol*. 2021 Dec 24; 12:743726. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743726>
21. Mantegazza M, Gambardella A, Rusconi R et al. Identification of an Nav1.1 sodium channel (SCN 1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Dec 13;102 (50):18177–82. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506818102>
22. Sadleir L.G., Mountier E.I., Gill D. et al. Not all SCN 1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: Early profound Thr226Met phenotype. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):1035–1042. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004331>
23. Ohashi T., Akasaka N., Kobayashi Y. et al. Infantile epileptic encephalopathy with a hyperkinetic movement disorder and

- hand stereotypies associated with a novel SCN 1A mutation. *Epileptic Disord.* 2014 Jun;16(2):208–12. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0649>
24. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y. et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel alpha II gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology.* 2009 Sep 29; 73(13):1046–53. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b9cebc>
 25. Howell K.B., McMahon J.M., Carvill G. L. et al. SCN 2A encephalopathy: A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology.* 2015 Sep 15; 85(11):958–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001926>
 26. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders *Brain*, Volume 140, Issue 5, May 2017, Pages 1316–1336, <https://doi.org/10.1093/brain/awx054>
 27. Liao Y., Anttonen A. K., Liukkonen E. et al. SCN 2A mutation associated with neonatal epilepsy, late-onset episodic ataxia, myoclonus, and pain. *Neurology.* 2010 Oct 19; 75(16):1454–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f8812e>
 28. Schwarz N., Hahn A., Bast T. et al. Mutations in the sodium channel gene SCN 2A cause neonatal epilepsy with late-onset episodic ataxia. *J Neurol* 263, 334–343 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7984-0>
 29. Vanoye C.G., Gurnett C.A., Holland K.D. et al. Novel SCN 3A variants associated with focal epilepsy in children. *Neurobiol Dis.* 2014 Feb; 62:313–22. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.10.015>
 30. Lamar T., Vanoye C. G., Calhoun J. et al. SCN 3A deficiency associated with increased seizure susceptibility. *Neurobiol Dis.* 2017 Jun;102:38–48. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.02.006>
 31. Zaman T., Helbig I., Božović I. B. et al. Mutations in SCN 3A cause early infantile epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2018, 83: 703–717. <https://doi.org/10.1002/ana.25188>
 32. Wagnon J.L., Mencacci N. E., Barker B. S. et al. Partial loss-of-function of sodium channel SCN 8A in familial isolated myoclonus. *Hum Mutat.* 2018 Jul;39(7):965–969. <https://doi.org/10.1002/humu.23547>
 33. Wagnon J.L., Barker B. S., Ottolini M. et al. Loss-of-function variants of SCN 8A in intellectual disability without seizures. *Neurol Genet.* 2017 Jun 7;3(4): e170. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000170>
 34. Hammer M.F., Wagnon J. L., Mefford H. C., Meisler M. H. SCN 8A-Related Epilepsy with Encephalopathy. 2016 Aug 25. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 27559564
 35. Ohba C., Kato M., Takahashi S. et al. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN 8A mutations. *Epilepsia.* 2014 Jul;55(7):994–1000. <https://doi.org/10.1111/epi.12668>
 36. de Kovel C. G., Meisler M. H., Brilstra E. H. et al. Characterization of a de novo SCN 8A mutation in a patient with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 108: 1511–1518, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.08.020>
 37. Takahashi S., Yamamoto S., Okayama A. et al. Electroclinical features of epileptic encephalopathy caused by SCN 8A mutation. *Pediatr Int.* 2015 Aug;57(4):758–62. <https://doi.org/10.1111/ped.12622>
 38. Blanchard M.G., Willemsen M. H., Walker J. B. et al. De novo gain-of-function and loss-of-function mutations of SCN 8A in patients with intellectual disabilities and epilepsy *Journal of Medical Genetics* 2015;52:330–337. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102813>
 39. Wengert E.R., Tronhjelm C. E., Wagnon J. L. et al. Biallelic inherited SCN 8A variants, a rare cause of SCN 8A-related developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2019 Nov;60(11):2277–2285. <https://doi.org/10.1111/epi.16371>
 40. Wong J.C., Butler K. M., Shapiro L. et al. Pathogenic in-Frame Variants in SCN 8A: Expanding the Genetic Landscape of SCN 8A-Associated Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 17;12:748415. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.748415>
 41. Meisler M.H. SCN 8A encephalopathy: Mechanisms and models. *Epilepsia.* 2019 Dec;60 Suppl 3(Suppl 3): S86–S91. <https://doi.org/10.1111/epi.14703>
 42. Gardella E., Becker F., Möller R. S. et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN 8A mutation. *Ann Neurol.* 2016 Mar;79(3):428–36. <https://doi.org/10.1002/ana.24580>
 43. Audenaert D., Claes L., Ceulemans B. et al. A deletion in SCN 1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology.* 2003 Sep 23;61(6):854–6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000080362.55784.1c>
 44. Anand G., Collett-White F., Orsini A. et al. Autosomal dominant SCN 8A mutation with an unusually mild phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Sep;20(5):761–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.015>
 45. Wallace R.H., Scheffer I.E., Parasivam G. et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN 1B. *Neurology.* 2002 May 14;58(9):1426–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.9.1426>
 46. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol.* 1999 Jan;45(1):75–81. [https://doi.org/10.1002/15318249\(199901\)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/15318249(199901)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w)
 47. Patino G.A., Claes L. R., Lopez-Santiago L.F. et al. A functional null mutation of SCN 1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci.* 2009 Aug 26;29(34):10764–78. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2475-09.2009>
 48. Ramadan W., Patel N., Anazi S. et al. Confirming the recessive inheritance of SCN 1B mutations in developmental epileptic encephalopathy. *Clin Genet.* 2017; 92: 327–331. <https://doi.org/10.1111/cge.12999>
 49. Kim Y.O., Dibbens L., Marini C. et al. Do mutations in SCN 1B cause Dravet syndrome? *Epilepsy Res.* 103: 97–100, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2012.10.009>
 50. Trump N., McTague A, Brittain H. et al. Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis *Journal of Medical Genetics* 2016;53:310–317. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103263>



ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ СПИНАЛЬНЫХ ЭПИДУРАЛЬНЫХ АБСЦЕССОВ И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ПОСТЛАМИНЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

М. Ю. Гончаров¹, В. А. Мануковский², Е. Ю. Левчик³, Д. Д. Масютина¹

¹ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург,

²ГБУ «Санкт-петербургский научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург,

³ГАОУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь
для ветеранов войн», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ. Спинальный эпидуральный абсцесс — нейрохирургическая патология, сопровождающаяся сдавлением спинного мозга и требующая срочного хирургического вмешательства. Наиболее часто выполняется классическая протяженная ламинэктомия с удалением абсцесса эпидурального пространства. В ряде случаев в отдаленном послеоперационном периоде возможно развитие постламинэктомического синдрома.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: анализ ближайших и отдаленных исходов различных методов хирургического лечения изолированных спинальных эпидуральных абсцессов и разработка способа снижения частоты постламинэктомического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось на базе СО «Свердловской областной клинической больницы № 1». 34 пациента с первичными, изолированными спинальными эпидуральными абсцессами, которые проходили лечение в нейрохирургическом отделении с 2005 по 2019 год, были разделены на две группы. Контрольной группе выполнялась классическая ламинэктомия, а в основной группе операция проводилась оригинальным методом «окончатой» интергемиламинэктомии. Оценивалась динамика выраженности вертебрального болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале боли, шкале Карновского, Индексу Освестри (ODI), частота послеоперационных осложнений, отдаленные результаты, частота развития постламинэктомического синдрома в двух группах сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уменьшение объема операционной раны и изменение способа ее дренирования при применении предложенного способа сопровождалось снижением частоты местных инфекционных осложнений (40 % и 10,5 % соответственно), выраженности остаточного вертеброгенного болевого синдрома как в раннем ($3,6 \pm 0,6$ и $2,5 \pm 0,5$ соответственно), так и в отдаленном послеоперационных периодах ($2,7 \pm 0,9$ и $1,4 \pm 0,7$ соответственно), а также частоты постламинэктомического синдрома (23,1 % и 6,25 % соответственно) ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Внедрение оригинального метода «окончатой» интергемиламинэктомии позволяет сократить объем операционной раны и выполнить более эффективное дренирование в послеоперационном периоде, что способствует улучшению ближайших и отдаленных исходов хирургического лечения, а также снижению частоты постламинэктомического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спинальный эпидуральный абсцесс, постламинэктомический синдром, хирургическое лечение.

Для цитирования: Гончаров М. Ю., Мануковский В. А., Левчик Е. Ю., Масютина Д. Д. Особенности хирургического лечения изолированных спинальных эпидуральных абсцессов и профилактика развития постламинэктомического синдрома. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):29–37

FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF ISOLATED SPINAL EPIDURAL ABSCESES AND PREVENTION OF THE DEVELOPMENT OF POSTLAMINECTOMIC SYNDROME

M.YU. Goncharov¹, V.A. Manukovskij², E.YU. Levchik³, D.D. Masyutina¹¹State Autonomous healthcare institution of the Sverdlovsk region «Sverdlovsk regional clinical hospital No. 1», Yekaterinburg, Russia²State budget institution «St. Petersburg Science Research Institute named after I.I. Janelidze», St. Petersburg, Russia³State Autonomous healthcare institution of the Sverdlovsk region «Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans», Yekaterinburg, Russia

SUMMARY. Spinal epidural abscess is a neurosurgical pathology accompanied by compression of the spinal cord and requiring urgent surgical intervention. The most commonly performed classic extended laminectomy with removal of the abscess of the epidural space. In some cases, post-laminectomy syndrome may develop in the late postoperative period.

THE PURPOSE of the study is to analyze the immediate and long-term outcomes of various methods of surgical treatment of isolated spinal epidural abscesses and to develop a method to reduce the incidence of postlaminectomy syndrome.

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted on the basis of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No 1. 34 patients with primary, isolated spinal epidural abscesses, who were treated in the neurosurgical department from 2005 to 2019, were divided into two groups. The control group underwent classical laminectomy, and in the main group, the operation was performed using the original method of «fenestrated» interhemilaminectomy. / The dynamics of the severity of vertebral pain syndrome was assessed according to the digital pain rating scale, the Karnovsky scale, the Oswestry disability index (ODI), the incidence of postoperative complications, long-term results, the incidence of postlaminectomy syndrome in two comparison groups.

RESULTS. Reducing the volume of the surgical wound and changing the method of drainage when using the proposed method was accompanied by a decrease in the frequency of local infectious complications (40 % and 10.5 %, respectively), the severity of residual vertebrogenic pain syndrome as in the early (3.6 ± 0.6 and 2.5 ± 0.5 , respectively), and in the late postoperative periods (2.7 ± 0.9 and 1.4 ± 0.7 , respectively), as well as the incidence of postlaminectomy syndrome (23.1 % and 6.25 %, respectively) ($p < 0.05$).

CONCLUSION. The introduction of the original method of «fenestrated» interhemilaminectomy allows to reduce the volume of the surgical wound and perform more effective drainage in the postoperative period, which improves the immediate and long-term outcomes of surgical treatment, as well as reducing the incidence of post-laminectomy syndrome.

KEY WORDS: spinal epidural abscess, postlaminectomy syndrome, surgical treatment.

For citation: Goncharov M.YU., Manukovskij V.A., Levchik E.YU., Masyutina D.D. Features of surgical treatment of isolated spinal epidural abscesses and prevention of the development of postlaminectomy syndrome. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):29–37

Введение. Спинальный эпидуральный абсцесс (СЭА) — неотложное нейрохирургическое заболевание, специализированная помощь при котором, в основном, оказывается в нейрохирургических отделениях многопрофильных стационаров. Ведущими клиническими синдромами первичного спинального эпидурального абсцесса являются: вертеброгенный болевой, неврологических нарушений и синдром системной воспалительной реакции (ССВР) [1–6].

Показаниями для операции при первичном СЭА являются — нарастающее сдавление спинного мозга с развитием проводниковых неврологических нарушений, синдром системной воспалительной реакции, выраженный вертеброгенный болевой синдром. Наиболее часто выполняемое хирургическое вмешательство при изолированном первичном СЭА — это классическая протяженная ламинэктомия на уровне сдавления спинного мозга с удалением абсцесса эпидурального пространства [3,7–10]. После протяженных ламинэктомий (≥ 3 сегментов позвоночника) с частичной, в ряде случаев — параллельной резекцией дугоотростчатых суставов; в отдаленном послеопера-

ционном периоде ряд авторов описывает патологическое состояние, называемое постламинэктомический синдром [1, 11, 12]. Постламинэктомический синдром (M96.1) — синдром неудачных операций на сегментах позвоночника, сопровождающийся механической и (или) динамической нестабильностью в оперированном позвоночно-двигательном сегменте, последующей деформацией оси позвоночника и стойким болевым вертеброгенным синдромом. Клиническая картина наиболее ярко проявляется к 5–7 месяцу после операции [3, 13, 14]. Для профилактики развития этого синдрома, ряд авторов предлагает устанавливать в позвонки или дужки фиксирующие ортопедические системы различного типа — педикулярные и/или ламинарные, либо выполнение резекции остистых отростков по типу классической «ламинопластики» — блоком, с последующим их установкой и фиксацией дужек на исходное место после удаления и дренирования СЭА, но при этом отмечают около 7–29 % инфекционных осложнений [14, 15,].

Цель исследования: проанализировать ближайшие и отдаленные исходы хирургического лечения

изолированных спинальных эпидуральных абсцессов, разработать способ снижения частоты постламинэктомического синдрома.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования — открытое, ретропроспективное. В период с 2005 по 2019 годы, на лечении в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» находились 34 пациента с первичными, изолированными спинальными эпидуральными абсцессами. Нами был предложен оригинальный способ хирургической профилактики развития постламинэктомического синдрома (Патент на изобретение № 2556580 от 16.06.2015 г. «Способ хирургического лечения спинального эпидурального абсцесса»).

Все оперированные пациенты, в зависимости от метода хирургического лечения (классического или оригинального), были разделены на две группы: 1 — контрольная, 15 пациентов (оперированы в период с 2005 по 2010 годы), которым была выполнена классическая ламинэктомия, с целью дренирования спинального эпидурального абсцесса, и 2 — основная, где 19 пациентов (в период с 2011 по 2019 гг.) оперировали только оригинальным методом.

Распределение пациентов в группах сравнения по полу и возрасту представлено в Таблице 1.

Спинальные эпидуральные абсцессы локализовались во всех анатомических отделах позвоночника (Таблица 2).

СЭА, в зависимости от их протяженности принято разделять на отграниченные (не более 3 позвонков по длине позвоночного столба) и распространенные (4 и более позвонка) (Таблица 3). Протяженность СЭА составила от 3 до 13 позвонков. В обеих группах сравнения преобладали отграниченные по протяженности спинальные эпидуральные абсцессы — у 11 (73,3 %) пациентов в контрольной группе, и у 10 (52,6 %) — в основной.

По продолжительности заболевания, от момента выявления первых симптомов до этапа оказания специализированной нейрохирургической помощи, средние сроки в группах сравнения, достоверно не отличались и составили: в контрольной группе — $23,1 \pm 13,2$ суток, в основной — $19,1 \pm 8,1$.

Основными клиническими синдромами первичных спинальных эпидуральных абсцессов в группах пациентов были: болевой вертеброгенный синдром, синдром неврологических нарушений, синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Выраженность вертебрального болевого синдрома оценивали по Цифровой рейтинговой шкале боли (Numerus Pain Scale (NPS), при этом средний уровень болевого синдрома в позвоночнике при поступлении в стационар, значимо не отличался в контрольной (ЦРШБ $9,3 \pm 0,5$) и основной (ЦРШБ $8,9 \pm 0,7$) группах пациентов со СЭА.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту в группах сравнения (абс., %).

Table 1. Distribution of patients by sex and age in the comparison groups (abs., %).

Характеристики	Контрольная $N_1=15$	Основная $N_2=19$	P
Мужчины	6 (40 %)	13 (68,4 %)	$p < 0,05$
Женщины	9 (60 %)	6 (31,6 %)	$p < 0,05$
Средний возраст	$53,2 \pm 10,8$	$48,6 \pm 13,1$	$p > 0,1$

Таблица 2. Распределение пациентов в группах сравнения, в зависимости от анатомической локализации СЭА (абс., и %).

Table 2. Distribution of patients in comparison groups, depending on the anatomical localization of SEA (abs., and %).

Отделы позвоночника	Контрольная $N_1=15$	Основная $N_2=19$	P
Шейный	1 (6,7 %)	2 (10,5 %)	$p > 0,1$
Грудной	3 (20 %)	7 (36,8 %)	$p > 0,1$
Поясничный	11 (73,3 %)	9 (47,4 %)	$p < 0,05$
Смежные отделы (грудной и поясничный)	0 (0 %)	1 (5,3 %)	$p < 0,05$

Таблица 3. Частота встречаемости различных по протяженности СЭА в группах пациентов (абс., и %).

Table 3. The frequency of occurrence of SEA of various lengths in groups of patients (abs., and %).

Протяженность	Контрольная $N_1=15$	Основная $N_2=19$	P
Отграниченные	11 (73,3 %)	10 (52,6 %)	$p < 0,1$
Распространенные	4 (26,7 %)	9 (47,4 %)	$p < 0,1$

Таблица 4. Распределение пациентов в группах сравнения, в зависимости от исходных неврологических нарушений по классификации Франкеля (абс., %). Table 4. Distribution of patients in the comparison groups, depending on the initial neurological disorders according to the Frankel classification (abs., %).

Типы нарушений (Frankel Scale)	Контрольная N ₁ =15 (100 %)	Основная N ₂ =19 (100 %)	P
A	1 (6,7 %)	1 (5,3 %)	p>0,1
B	2 (13,3 %)	3 (15,8 %)	p>0,1
C	1 (6,7 %)	7 (36,8 %)	p<0,05
D	11 (73,3 %)	8 (42,1 %)	p<0,05
E	0	0	—

Неврологические нарушения у пациентов с СЭА оценивали по классификации Франкеля (Frankel Scale) (H. Frankel, 1969) (Таблица 4).

Таким образом, все пациенты с СЭА имели неврологические нарушения разной степени выраженности, и около 20 % из них в обеих группах — в виде грубых парезов и/или параличей.

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) диагностировали, при поступлении у 11 (73,3 %) из 15 пациентов в 1 (контрольной) группе, и у 14 (73,7 %) из 19 пациентов во 2 группе. Стоит отметить, что септический вариант ССВР диагностирован у 1 (9,1 %) пациента из 11 в 1 группе, и у 3 (21,4 %) из 14 во 2 группе. Значимой разницы в частоте ССВР в группах сравнения мы не выявили.

Для диагностики СЭА у пациентов использовали безконтрастную магнитно-резонансную томографию (МРТ 1.5 Т или 3.0 Т). Для определения показаний к хирургическому лечению СЭА, ведущее значение имели данные нейровизуализации в виде протяженности эпидурального гноиника по длине, ширине и распространенности по окружности позвоночного канала (срединная и/или латеральная локализация), характера содержимого эпидурального абсцесса — жидкий гной (острый эпидуральный абсцесс) или грануляционная ткань (подострый, или хронический эпидуральный абсцесс).

Статистические различия между группами оценивали по параметрическому критерию Фишера (ф) при $p<0,05$. Средние значения количественных показателей представлены в виде $M\pm$, где M — среднее арифметическое значение показателя. Для сравнения средних показателей использовали параметрический критерий Стьюдента при $p<0,05$. Для уменьшения систематической ошибки отбора, применяли прием стратификации групп больных по отдельным параметрам.

Результаты. Все пациенты обеих групп были оперированы в короткие сроки *от момента* госпитализации — средний предоперационный койко-день составил $1,6\pm 1,2$ суток, т.е. большинство операций было выполнено в неотложном порядке.

При хирургическом лечении, применяли два вида операций: классическую ламинэктомию и предложенную оригинальную методику «окончатой» интергемиланэктомии (Патент РФ № 2556580

от 16.06.2015). В основе предложенного способа — сокращение объема резекции дужек позвонков, выполнение дренирования из одностороннего операционного доступа, с последующим активным дренированием послеоперационной раны трубчатými силиконовыми дренажами и промыванием кристаллоидными растворами.

Интраоперационно, всем пациентам обеих групп выполняли забор материала для микробиологического исследования. Положительные результаты посевов получены у 9 (60 %) из 15 пациентов в 1 группе, и у 15 (78,9 %) из 19 — во 2 группе. В большинстве наблюдений, в группах сравнения, у 7 (77,8 %) из 15 пациентов контрольной группы, и у 12 (80 %) из 19 основной — выявлен золотистый стафилококк ($p>0,1$).

Средняя продолжительность операции составляла $111,6\pm 23,1$ минут в контрольной группе и была достоверно больше, чем в основной — $89,2\pm 18,8$ минут ($p<0,05$). Средние сроки (койко-день) послеоперационного нахождения в стационаре в контрольной группе ($17,9\pm 4,1$) и основной ($18,1\pm 4,1$) значимо не отличались ($p>0,1$).

Летальность в группах сравнения составила: в 1 группе — 1 (6,7 %) из 15 пациентов, во 2 группе — 2 (10,5 %) из 19 пациентов. Причинами смерти пациентов были: в первой группе — смерть одного больного наступила от острой коронарной недостаточности, во второй группе — у одного пациента — от острой коронарной недостаточности, у другого — от сепсиса.

Виды послеоперационных осложнений были одинаковыми в обеих группах пациентов. Преобладали местные осложнения, связанные с областью хирургического вмешательства (Таблица 5).

Частота общих осложнений была сопоставима.

Из местных осложнений, чаще наблюдали раневые — у 5 (33,3 %) из 15 пациентов в контрольной группе, и у 2 (10,5 %) — в основной, что потребовало повторной операции — ПХО ран — у 3 (20 %) пациентов в контрольной группе, и у 2 (10,5 %) — в основной. Помимо этого, в контрольной группе у 2 (13,3 %) из 15 пациентов были выявлены раневые серомы, которые были устранены без оперативного лечения ($p<0,05$). У 1 (6,7 %) из 15 пациентов контрольной группы, в связи с остаточным СЭА, потребовалось выполнение повторной операции на позвоночнике.

Таблица 5. Частота послеоперационных осложнений в группах пациентов (абс., и%).

Table 5. The frequency of postoperative complications in groups of patients (abs., and%).

Критерии	Контрольная N ₁ =15 (100 %)	Основная N ₂ =19 (100 %)	P
Осложнения области хирургического вмешательства			
Раневые (серома), не требовавшие операции	2 (13,3 %)	0	p<0,05
Повторные операции на позвоночнике (резидуальный СЭА)	1 (6,7 %)	0	p<0,1
Повторные операции в области раны мягких тканей спины	3 (20 %)	2 (10,5 %)	p>0,1
Всего	6 (40 %)	2 (10,5 %)	p<0,05
Общие осложнения (со стороны других органов и систем)			
Неврологические	1 (6,7 %)	1 (5,3 %)	p>0,1
Легочные	1 (6,7 %)	1 (5,3 %)	p>0,1
Урологические	—	—	—
Сердечно-сосудистые	—	—	—

Неврологические нарушения в раннем послеоперационном периоде имели положительную динамику в обеих группах. Количество пациентов без неврологического дефицита (тип Е) увеличилось: в контрольной — с 0 до 10 (71,5 %), в основной — с 0 до 8 (47,1 %) (p<0,05). Также, уменьшилось количество пациентов с легким неврологическими нарушениями (тип D): в контрольной группе с 11 (73,3 %) до 1 (7,1 %) (p<0,05), в основной — с 8 (42,1 %) до 4 (23,5 %). Количество пациентов с умеренными (тип С) и грубыми (тип А и В) неврологическими нарушениями значимо не изменилось. При сравнении динамики выраженности неврологических нарушений между контрольной и основной группами, достоверной разницы не отметили (p<0,1). У 2 (14,3 %) пациентов контрольной группы и у 5 (11,8 %) — основной, после операций сохранялся грубый неврологический дефицит.

Помимо объективных критериев оценки эффективности оперативного лечения у пациентов с СЭА, использовали и субъективные методы оценки: уровень вертеброгенной боли (цифровая шкала боли), индекс Карновского и шкалу Освестри (ODI). Средние показатели интенсивности вертеброгенного болевого синдрома до и после опера-

ции, шкал Карновского и Освестри, представлены в таблице 6.

В послеоперационном периоде наблюдали достоверное снижение интенсивности вертеброгенного болевого синдрома: в контрольной с $9,33 \pm 0,5$ до $3,8 \pm 0,6$, в основной — с $8,9 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,5$ (p<0,05). При этом интенсивность вертеброгенного болевого синдрома к моменту выписки из стационара в основной группе была ниже, чем в контрольной — $2,1 \pm 0,5$ и $3,8 \pm 0,6$ (p<0,05).

По шкале Карновского зафиксировали улучшение: в контрольной с $55,3 \pm 10,8$ до $72,1 \pm 9,2$, в основной — с $57,9 \pm 10,6$ до $73,5 \pm 11,9$ (p<0,05). Также отметили улучшение индекса Освестри (ODI): с $54,8 \pm 10,8$ до $30,4 \pm 13,5$ в контрольной группе пациентов, и с $53,3 \pm 9,7$ до $29,5 \pm 13,3$ в основной (p<0,05). При этом, при межгрупповом сравнении средних значений индекса Карновского и шкалы Освестри, разницы не выявили.

Отдаленные исходы хирургического лечения оценили в сроки от 0,5 до 3 лет, у 13 (86,6 %) пациентов из 1 группы, и у 16 (84,2 %) из второй группы.

Ревизионных вмешательств в отдаленном периоде наблюдения пациентам обеих групп не потребовалось.

Таблица 6. Средние показатели интенсивности вертеброгенного болевого синдрома до и после операции, а также индекса Карновского и шкалы Освестри (абс., и%).

Table 6. Mean indicators of the intensity of vertebrogenic pain syndrome before and after surgery, as well as the Karnofsky index and the Oswestry scale (abs., and%).

Шкалы	Контрольная N ₁ =15 (100 %)			Основная N ₂ =19 (100 %)		
	До операции	После операции	P*	До операции	После операции	P*
ЦРШБ	$9,33 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,6$	p<0,05	$8,9 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,5$	p<0,05
Шкала Карновского	$55,3 \pm 10,8$	$72,1 \pm 9,2$	p<0,05	$57,9 \pm 10,6$	$73,5 \pm 11,9$	p<0,05
Индекс Освестри (ODI)	$54,8 \pm 10,8$	$30,4 \pm 13,5$	p<0,05	$53,3 \pm 9,7$	$29,5 \pm 13,3$	p<0,05

(Примечание: * — p — внутри группы)

Таблица 7. Отдаленные результаты сравнения групп пациентов по субъективным оценочным шкалам (абс., и%).
Table 7. Long-term results of comparison of groups of patients according to subjective rating scales (abs., and%).

Шкалы	Группа пациентов N ₁ =13 (100 %)			Группа пациентов N ₂ =16 (100 %)		
	При выписке	На момент опроса	P*	При выписке	На момент опроса	P*
ЦРШБ	3,6±0,6	2,7±0,9	p<0,05	2,5±0,5	1,4±0,7	p<0,05
Шкала Карновского	72,1±9,2	86,9±7,3	p<0,05	73,5±11,9	87,5±8,4	p<0,05
Шкала ODI	30,4±13,5	17,6±8,6	p<0,1	29,5±13,3	11,4±6,8	p<0,05

(Примечание: * — p — внутри группы)

Таблица 8. Частота постламинэктомического синдрома в зависимости от анатомического отдела позвоночника (абс. и%). Table 8. The frequency of postlaminectomy syndrome depending on the anatomical spine (abs. and%)

Отдел позвоночника	Контрольная N ₁ =13 (100 %)	Основная N ₂ =16 (100 %)	P
Грудной	3 (23,1 %)	1 (6,2 %)	p<0,05
Поясничный	1 (7,7 %)	0	p<0,1

Критериями оценки отдаленных результатов были: интенсивность болевого вертеброгенного синдрома, рецидивы гнойно-воспалительного процесса в позвоночном канале, наличие постламинэктомической деформации позвоночника, субъективная оценка качества жизни по шкале Карновского, шкале Освестри (ODI).

При рассмотрении отдаленных результатов в течение 1 года наблюдения оценивали интенсивность вертеброгенного болевого синдрома и появление постламинэктомического синдрома. Отдаленные результаты межгруппового сравнения по субъективным оценочным шкалам представлены в таблице 7.

В отдаленном периоде наблюдали положительные изменения тех показателей, которые были оценены при выписке из стационара. По ЦРШБ отметили достоверное уменьшение средних значений вертеброгенного болевого синдрома с 3,6±0,6 до 2,7±0,9 в контрольной группе и с 2,5±0,5 до 1,4±0,7 — в основной группе наблюдения (p<0,05). При этом, при межгрупповом сравнении, средний показатель интенсивности вертеброгенной боли в основной группе — 1,4±0,7, был достоверно ниже, чем в контрольной — 2,7±0,9 (p<0,05).

По индексу Карновского наблюдали увеличение средних значений в контрольной группе с 72,1±9,2 до 86,9±7,3, и в основной группе пациентов — с 73,5±11,9 до 87,5±8,4 (p<0,05). В подтверждение положительной тенденции, зафиксировали снижение средних значений по шкале Освестри (ODI): в основной — с 29,5±13,3 до 11,4±6,8 (p<0,05), в контрольной группе с 30,4±13,5 до 17,6±8,6. При межгрупповом сравнении, средние показатели шкал Карновского и Освестри у пациентов были сопоставимы.

На послеоперационных рентгенограммах в отдаленном периоде оценивали угол кифотической деформации и его прогрессирование. Прогрессирование кифотической деформации выявлено у 4 (30,7 %) из 13 пациентов 1 группы, и у 1 (6,2 %) из 16 во вто-

рой (p<0,05). При этом, 1 степень патологического кифоза выявлена только у 1 (7,7 %) пациента в контрольной группе, после операции на уровне грудного отдела позвоночника.

Решение о наличии у пациента постламинэктомического синдрома принимали на основании комбинации двух групп факторов: признаков динамической нестабильности позвоночника и болевого вертеброгенного синдрома (Таблица 8).

При оценке наличия постламинэктомического синдрома (прогрессирование деформации на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника + наличие болевого вертеброгенного синдрома) выявили: в контрольной группе — у 3 (23,1 %), в основной у 1 (6,25 %) (p<0,05).

Таким образом, выполнение хирургического лечения СЭА по предложенному способу позволило снизить выраженность остаточного болевого вертеброгенного синдрома как в раннем, так и в отдаленном послеоперационных периодах, и снизить частоту постламинэктомического синдрома (p<0,05). Ортопедических операций по поводу постламинэктомического синдрома не выполняли.

Для иллюстрации выявленных результатов лечения у пациентов в СЭА с применением предложенной методики, приводим клинический пример.

Пациент М., 44 года, поступил в неотложном порядке с жалобами на интенсивные боли в поясничном, шейном, грудном отделах позвоночника, слабость и онемение в руках и ногах, лихорадку, нарушение функции тазовых органов.

Анамнез заболевания: на фоне чрезмерной физической нагрузки и переохлаждения возникли боли в поясничном отделе позвоночника. В течение последующих суток отметил повышение температуры тела до фебрильных цифр. При поступлении в ЛПУ отметил появление слабости в ногах. Лабораторные данные при поступлении: СОЭ 48 мм/ч, le12,0*10⁹/л,

НВ 130 г/л, er $3,8 \cdot 10^{12}$ /л. Получал интенсивную терапию — дезинтоксикационную, противовоспалительную, антибактериальную. Спустя 4 суток, в связи с явной неэффективностью терапии, направлен на МРТ позвоночника.

Объективно при поступлении — состояние средней степени тяжести. Неврологический статус: сознание ясное/оглушение на фоне когнитивного дефицита, интоксикации. Верхний смешанный парапарез (2–3 балла), нижний смешанный парапарез (1–2 балла).

Лабораторные данные: er $3,17 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 104 г/л, le $15,1 \cdot 10^9$ /л; СОЭ 52 мм/час.

Посев крови на бактериальную микрофлору — *Acinetobacter baumannii* (RS, устойчив к бисептолу). Прокальцитонин — 20,0 нг/мл (норма 0,1 нг/мл).

МРТ шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника: МР признаки спондилодисцита L4–5 на фоне антелистеа L4 позвонка 1–2 ст. Признаки заднего эпидурита на уровне C2–L4 с максимальной толщиной слоя до 8 мм (Рисунок 1).

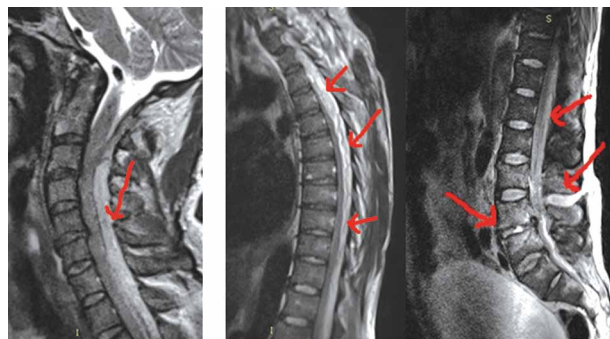


Рисунок 1. МРТ позвоночника пациента М., до операции (стрелками указан СЭА).

Figure 1. MRI of the spine of patient M., before surgery (arrows indicate spinal epidural abscess).

Выполнено экстренное оперативное лечение — «окончатая» многоуровневая интергемиламинэктомия из отдельных кожных разрезов, вскрытие и дренирование острого спинального эпидурального абсцесса, установка проточной промывной системы. Интраоперационный посев из раны на микрофлору — *Staphylococcus aureus*.

В ближайшем послеоперационном периоде, после смены режима антибактериальной терапии, с учетом чувствительности микрофлоры клиника ССВР регрессировала.

Общий анализ крови на 10 сутки со дня операции: le $7,6 \cdot 10^9$ /л; СОЭ 53 мм/ч. Посев крови на гемокультуру — роста микрофлоры не обнаружено.

Неврологический статус: ясное сознание, верхний смешанный парапарез (4б), грубее в правой кисти (1–2 балла). Нижний смешанный парапарез (3 балла). Пациент вертикализирован.

Локально: заживление послеоперационной раны по типу первичного натяжения, швы сняты на 12 суток. Дренажные трубки убраны на 5 и 7-сутки с момента операции, начиная из глубины раны.

На контрольных осмотрах через 6–12 месяцев: состояние удовлетворительное, ЦРШ боли 2, неврологический статус: тип D (шкала Франкеля), МРТ контроль **через 12 месяцев** — признаков кифотизации деформации не выявлено (Рисунок 2).

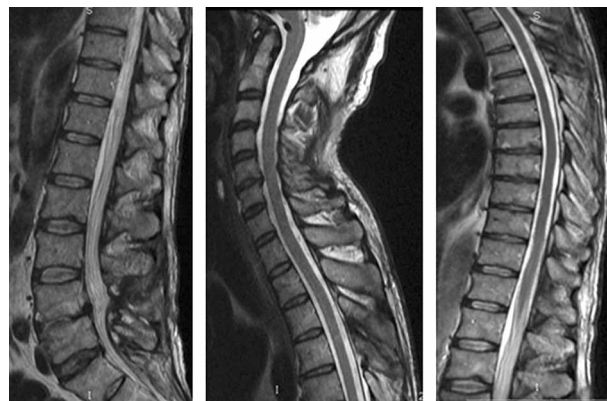


Рисунок 2. МРТ контроль всех отделов позвоночника пациента М., через 12 мес. с момента операции.

Figure 2. MRI control of all parts of the spine of patient M., after 12 months since the operation.

Таким образом, в данном наблюдении была успешно применена технология малотравматичного «окончатого» операционного доступа, позволившая провести эффективное лечение, без ортопедических последствий в отдаленном периоде.

Обсуждение. Первичные спинальные эпидуральные абсцессы нужно рассматривать как отдельную клинимоρφологическую форму неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний позвоночника, основными проблемами которых являются поздняя диагностика заболеваний, исходные грубые неврологические нарушения и остаточный послеоперационный дефицит, а также развитие постламинэктомического синдрома в отдаленном периоде.

Ведущими клиническими синдромами СЭА считают неврологический, системный воспалительный и болевой вертеброгенный. Преобладание выраженных неврологических нарушений в обеих группах пациентов (20 %) соответствует литературным данным [6, 9, 16], было обусловлено поздними сроками диагностики СЭА по месту обращения пациентов. Стоит отметить, что оперативные вмешательства, проведенные при уровне неврологических нарушений C, D (шкала Франкеля) — обычно приводили к полному функциональному восстановлению и выздоровлению пациентов [2, 8, 13]. Стоит отметить, что у 14,3 % пациентов контрольной подгруппы и у 11,8 % — основной, сохранялся послеоперационный (резидуальный) грубый неврологический дефицит что не противоречит данным других авторов [7, 9, 17]. Высокие шансы на полный регресс неврологического дефицита имеют пациенты, оперированные в течение первых 48–72 часов от начала неврологических нарушений, выполнение операций позже чем 3 суток от развития грубых неврологических нарушений (тип А, В, С

по шкале Франкеля) является неблагоприятным фактором прогноза.

В доступных литературных источниках представлено несколько путей профилактики развития послеоперационной деформации позвоночника [4, 7, 11]. По нашему мнению и данным литературы, при инфекционно-воспалительных процессах в позвоночнике, особенно в условиях первичной бактериальной инфицированности операционной раны, установка имплантатов может приводить к появлению дополнительных раневых инфекционных осложнений и переходу воспаления на дужки и тела позвонков с развитием вторичных спондилодисцитов, что приводит к необходимости ревизионных вмешательств и ухудшает прогноз для выздоровления [2, 15, 20]. Стоит отметить, что установка самой транспедикулярной или ламинарной конструкции увеличивает время и объем операции. Выполнение доступа к эпидуральному пространству по типу ламинопластики может сопровождаться инфицированием спиленной грани дужки позвонка с развитием вторичного остеомиелита [12, 18, 19]. Таким образом, применение оригинального способа хирургического лечения спинального эпидурального абсцесса представляется наиболее оправданным, как за счет простоты выполнения, так и хороших результатов.

При сравнении ближайших результатов в контрольной и основной группах пациентов со спинальными эпидуральными абсцессами, отметили, что средняя продолжительность операции в основной группе меньше ($p < 0,05$), интенсивность послеоперационной боли (ЦРШ) ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$); частота раневых осложнений и ревизионных вмешательств в основной группе ниже ($p < 0,05$).

Заключение. Первичные спинальные эпидуральные абсцессы — это отдельная форма инфекционной патологии позвоночника, основными проблемами которых являются поздняя диагностика заболевания, исходные грубые неврологические нарушения и остаточный послеоперационный дефицит, а также развитие постламинэктомического синдрома в отдаленном периоде.

Группы пациентов с СЭА характеризовались при поступлении высокой частотой синдрома системной

воспалительной реакции — у 73,3 % контрольной группы, и у 73,7 % в основной, и имевшимся неврологическим дефицитом, при этом особое значение имели грубые степени неврологических нарушений — у 20 % пациентов в контрольной группе, и у 21,1 % — в основной.

Уменьшение объема операционной раны и изменение способа ее дренирования при применении предложенного способа, сопровождалось снижением частоты местных инфекционных осложнений (с 40 % и 10,5 % соответственно) в группах сравнения ($p < 0,05$).

Выполнение хирургического лечения СЭА по предложенному способу позволило снизить выраженность остаточного вертеброгенного болевого синдрома как в раннем ($2,5 \pm 0,5$ и $3,6 \pm 0,6$ соответственно), так и в отдаленном послеоперационных периодах ($1,4 \pm 0,7$ и $2,7 \pm 0,9$ соответственно), и снизить частоту проявления постламинэктомического синдрома с 3 (23,1 %) в контрольной группе больных, до 1 (6,25 %) в основной группе ($p < 0,05$).

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

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

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

ORCID авторов / ORCID of authors:

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

Мануковский Вадим Анатольевич / Manukovskij Vadim Anatol'evich
<https://orcid.org/0000-0003-0319-814X>

Левчик Евгений Юрьевич / Levchik Evgenij YU'evich
<https://orcid.org/0000-0003-1012-3867>

Масютина Дарья Дмитриевна / Masyutina Dar'ya Dmitrievna
<https://orcid.org/0000-0002-3643-7672>

Литература / References

1. Гончаров М. Ю., Сакович В. П., Левчик Е. Ю. Спинальный эпидуральный абсцесс: современные аспекты диагностики и оказания специализированной помощи. Уральский медицинский журнал. 2012;5 (97): 67–70 [Goncharov M.YU., Sakovich V.P., Levchik E.YU. Spinal epidural abscess: current aspects of diagnosis and specialized care. 2012;5 (97): 67–70. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17683479>
2. Нейрохирургия: руководство для врачей: лекции, семинары, клинические разборы. Под ред. Древалю О. Н. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Neurosurgery: a guide for physicians: lectures, seminars, clinical reviews. Eds. Dreval' O.N. M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.).] <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423500832.html>
3. Дулаев А. К., Мануковский В. А., Кутянов Д. И., Брижань С. Л. Диагностическая и лечебная тактика при оказании специализированной медицинской помощи больным с заболеваниями позвоночника в условиях отделения неотложной хирургической вертебрологии. Гений ортопедии. 2017; 4: 429–438. [Dulaev A. K., Manukovskij V. A., Kutyanov D. I., Brizhan' S. L. Diagnostic and therapeutic tactics in the provision of specialized medical care to

- patients with diseases of the spine in the emergency department of surgical vertebrology. *Genij ortopedii*. 2017; 4: 429–438. (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-i-lechebnaya-taktika-pri-okazanii-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi-bolnym-s-zabolevaniyami-pozvonochnika-v>
4. Лившиц А. В. Хирургия спинного мозга. М.: Медицина, 1990. [Livshic A. B. Surgery of the spinal cord. M.: Medicina, 1990. (In Russ.).]
 5. Shah A. A., Yang H., Ogink P. T., Schwab J. H. Independent predictors of spinal epidural abscess recurrence. *Spine J*. 2018; Oct.18(10):1837–1844. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.03.023>
 6. Tschugg A., Hartmann S., Lener S. Minimally invasive spine surgery in lumbar spondylodiscitis: a retrospective single-center analysis of 67 cases. *Eur Spine J*. 2017; 26: 3141–3146. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5180-x>
 7. Дулаев А. К., Мануковский В. А., Шляпников С. А. Терапия отрицательным давлением при гнойно-воспалительных осложнениях после хирургических вмешательств на позвоночнике. *Хирургия позвоночника*. 2017; 14(1): 78–84. [Dulaev A. K., Manukovskij V. A., SHlyapnikov S. A. Negative pressure therapy for purulent-inflammatory complications after surgical interventions on the spine. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2017; 14(1): 78–84. (In Russ.).] <https://www.spinesurgery.ru/jour/article/view/172>
 8. Иргер И. М., Макарова Е. В., Равикович М. А., Кадьянджи П. Спинальные эпидуральные абсцессы. Л.: Медицина, 1988. [Irger I. M., Makarova E. V., Ravikovich M. A., Kad'yandzhi P. Spinal epidural abscesses. L.: Medicina, 1988. (In Russ.).]
 9. Фирсов С. А., Снопко С. В., Корнилова И. В., Туморин Л. С. Гнойные спинальные эпидуриты: скрытая угроза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;4(62):92–94. [Firsov S. A., Snopko S. V., Kornilova I. V., Tumorin L. S. Purulent spinal epiduritis: a hidden threat. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2015;4(62):92–94. (In Russ.).] <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/531/0>
 10. Kang T., Park S. Y., Lee S. H., Park J. H., Suh S. W. Spinal epidural abscess successfully treated with biportal endoscopic spinal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2019; Dec.98(50):18–31. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018231>
 11. An H. S., Seldomridge J. A. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 444: 27–33. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000203452.36522.97>
 12. Kitov B., Kehayov I., Davarski A., Stoyanova R. Outcome of Surgical Treatment of Spontaneous Spinal Epidural Abscesses for a 10-year Period. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020;62(3):482–489. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e4990213>
 13. Babic M., Simpfendorfer C. S., Berbari E. F. Update on spinal epidural abscess. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; Jun.32(3): 265–271. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000544>
 14. Schwab, J. H. Shah A. A. Spinal Epidural Abscess: Diagnosis, Management, and Outcomes. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020; 28(21): 929–938. <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-19-00685>
 15. Chaker A. N., Bhimani A. D., Esfahani D. R., Rosinski C. L. et al. Epidural Abscess: A Propensity Analysis of Surgical Treatment Strategies. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018; Dec.15.43(24): 1479–1485. <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000002747>
 16. Chima-Melton C. I., Pear M. I., Scheiner M. I. Diagnosis of spinal epidural abscess: a case report and literature review. *Spinal Cord Ser Cases*. 2017; 6: 13–17. <https://doi.org/10.1038/scsanc.2017.13>
 17. Robinson D. L., Lewis S., Regan C. Spontaneous spinal epidural abscess in pregnancy: a case series. *Spinal Cord Ser Cases*. 2021; 7(1): 79–85. <https://doi.org/10.1038/s41394-021-00437-y>
 18. Китов Б. Д., Желязков Х. Б., Петкова А. С., Кехайов И. и др. Эпидуральные абсцессы позвоночника как осложнение спондилодисцита: ретроспективное одноцентровое исследование. *Хирургия позвоночника*. 2017; 14(4):103–109. [Kitov B. D., Zhelyazkov H. B., Petkova A. S., Kekhajov I. et al. Spinal epidural abscesses as a complication of spondylodiscitis: a retrospective single-center study. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2017; 14(4):103–109. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14531/ss2017.4.103-109>
 19. Keller L. J., Alentado V. J., Tanenbaum J. E., Lee B. S. et al. Assessment of postoperative outcomes in spinal epidural abscess following surgical decompression. *Spine J*. 2019; 19(5): 888–895. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.12.006>
 20. Patel A. R., Alton T. B., Bransford R. J. et al. Spinal epidural abscesses: risk factors, medical versus surgical management, a retrospective review of 128 cases. *Spine J*. 2014; 14:326–331. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.07.138>



МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СМЕЖНОГО УРОВНЯ

А. В. Горбунов, В. Э. Потапов, В. А. Сороковиков, С. Н. Ларионов,
А. П. Животенко, С. В. Очкал

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ. Проведен анализ эффективности применения пункционной лазерной декомпрессии межпозвонковых дисков и радиочастотной дерецепции фасеточных суставов у 102 больных с синдромом поражения «смежного уровня» (СПСУ) за период с 2017 года по 2021 гг, оперированных в нейрохирургическом отделении ИНЦХТ. Мужчин было 48 человек, женщин — 54. Средний возраст пациентов составил $50,1 \pm 1,0$ год. Временной промежуток от момента обострения до хирургического лечения составил $4,9 \pm 0,9$ мес. При клинико-неврологическом обследовании люмбагия диагностирована у 12 больных (11,8 %); люмбоишалгия — у 78 (76,4 %) и радикулопатия — у 12 пациентов (11,8 %). Среди причин развития синдрома поражения «смежного уровня» протрузии и срединные грыжи межпозвонковых дисков выявлены у 86 пациентов (84,3 %); спондилоартроз с клиническими проявлениями — у 16 пациентов (15,7 %). Основной локализацией патологического процесса были сегменты LIII–LIV — у 42 (41,2 %) и LIV–LV — у 39 больных (38,2 %), соответственно.

Оценка эффективности хирургического лечения осуществлялась на основании анализа данных клинико-инструментальной диагностики с использованием визуально-аналоговой шкалы боли и опросника MacNab.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: патология смежного сегмента; пункционная лазерная декомпрессия межпозвонкового диска; радиочастотная абляция.

Для цитирования: Горбунов А. В., Потапов В. Э., Сороковиков В. А., Ларионов С. Н., Животенко А. П., Очкал С. В. Малоинвазивные методы лечения пациентов с синдромом смежного уровня. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):38–41

MINIMALLY INVASIVE METHODS OF TREATING PATIENTS WITH THE SYNDROME OF THE ADJACENT LEVEL

A. V. Gorbunov, V. E. Potapov, V. A. Sorokovikov, S. N. Larionov, A. P. Zhivotenko, S. V. Ochkal

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

ABSTRACT. The effectiveness of the use of puncture laser decompression of the intervertebral discs and radiofrequency dereception of the facet joints was analyzed in 102 patients with the “adjacent level” syndrome (ASP) for the period from 2017 to 2021, operated on in the neurosurgical department of the Institute of Chemistry and Surgery. There were 48 men and 54 women. The average age of the patients was 50.1 ± 1.0 years. The time interval from the moment of exacerbation to surgical treatment was 4.9 ± 0.9 months. During clinical and neurological examination, lumbalgia was diagnosed in 12 patients (11.8 %); lumbar ischialgia — in 78 (76.4 %) and radiculopathy — in 12 patients (11.8 %). Protrusions and median herniations of the intervertebral discs were found in 86 patients (84.3 %) among the reasons for the development of the “adjacent level” lesion syndrome; spondylarthrosis with clinical manifestations — in 16 patients (15.7 %). The main localization of the pathological process was segments L_{III}–L_{IV} — in 42 (41.2 %) and L_{IV}–L_V — in 39 patients (38.2 %), respectively.

Evaluation of the effectiveness of surgical treatment was carried out on the basis of an analysis of clinical and instrumental diagnostic data using a visual analog pain scale and the MacNab questionnaire.

KEY WORDS: adjacent segment pathology (ASP); puncture laser decompression of the intervertebral disc; radiofrequency ablation (RFA)

For citation: Gorbunov A. V., Potapov V. E., Sorokovikov V. A., Larionov S. N., Zhivotenko A. P., Ochkal S. V. Minimally invasive methods of treating patients with the syndrome of the adjacent level. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):38–41

Введение. Синдром поражения «смежного уровня» (СПСУ) является самым распространенным отсроченным осложнением декомпрессивно-стабилизирующих операций на поясничном отделе позво-

ночника. По данным разных авторов, он отмечается у 7–73 % больных, проявляется хроническим болевым синдромом, что и обуславливает актуальность проблемы [1,– 5].

СПСУ — это хронический длительно текущий патологический процесс возникающий после декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства, характеризующийся дегенерацией смежных межпозвонковых дисков, гипертрофией фасеточных суставов и развитием спинального стеноза (центральный, латеральный, фораминальный) [6, 7]. Обычно манифестация синдрома начинается через 3–4 года после оперативного вмешательства, и, как правило, затрагивает верхний смежный позвоночно-двигательный сегмент [7, 8]. Консервативное лечение пациентов с СПСУ не всегда дает положительный результат [7]. По данным зарубежных авторов результаты хирургического и консервативного лечения в отдаленном периоде практически не отличаются [9, 10]. Таким образом, лечение пациентов с СПСУ в поясничном отделе до настоящего времени остается нерешенной проблемой [4]. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности пункционной лазерной вапоризации межпозвонкового диска (ПЛВМПД) и радиочастотная дерезекция фасеточных суставов (РЧДФС) при лечении пациентов с синдромом поражения «смежного уровня» на поясничном отделе позвоночника.

Критерии включения: наличие в анамнезе декомпрессивно-стабилизирующей операции на поясничном отделе позвоночника; болевой синдром, не купирующийся при консервативном лечении более 3-х месяцев; протрузия или грыжа межпозвонкового диска до 6 мм без признаков секвестрации.

Критерии исключения: Наличие несостоятельной металлоконструкции; абсолютный стеноз позвоночного канала; наличие синдрома каудогенной перемежающейся хромоты и корешкового компрессионного синдрома; ожирение 3–4 степени (ИМТ более 35 кг/м²); сахарный диабет в стадии декомпенсации; острый инфекционный процесс.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., Редмонд, Вашингтон) с использованием пакета описательной статистики и корреляционного анализа. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а различия между периодами (до и после операции) проанализированы с использованием t-критериев и использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Статистическая значимость была определена как $P < 0,05$.

Материал и методы. В основу анализа легли результаты лечения 102 пациентов, с СПСУ поясничного отдела позвоночника, оперированных методом ПЛВМПД и РЧДФС в нейрохирургическом отделении ИНЦХТ за период с 2017–2021 гг. Из них мужчин было 48 (47 %), женщин — 54 (53 %). Средний возраст составил $50,1 \pm 1,0$ длительность заболевания от начала обострения $4,9 \pm 0,9$ мес.

В неврологическом статусе преобладали рефлекторно-тонические синдромы: люмбалгия и люмбаго — у 90 пациентов (88,2 %). Радикулопатии

отмечены у 12 больных (11,8 %). Уровень ранее проведенных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств представлен в таблице № 1.

Таблица 1. Выполненные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства на позвоночно-двигательных сегментах.

Table 1. Performed decompressive and stabilizing interventions on the spinal motion segments.

Сегмент	Количество (%)
L _{III} –L _{IV}	7 (6,9 %)
L _{IV} –L _V	38 (37,2 %)
L _V –S _I	41 (40,2 %)
L _{III} –L _{IV} –L _V	11 (10,8 %)
L _{IV} –L _V –S _I	5 (4,9 %)

Анализ данных по локализации патологии позвоночно-двигательного сегмента выявил следующие особенности: у 39 пациентов (38,2 %) отмечено поражение ПДС L_{IV}–L_V; у 42 больных (41,2 %) — на уровне L_{III}–L_{IV}; у 8 пациентов (7,6 %) — на уровне L_V–S_I; у 11 больных (10,2 %) на уровне ПДС L_{III}–L_{IV}. У 2-х пациентов развился СПСУ на 2-х уровнях — L_{III}–L_{IV}, L_V–S_I.

Ведущее место в структуре патологического процесса межпозвонкового диска занимали протрузии и срединные грыжи МПД — 84,3 %; клинически значимый спондилоартроз выявлен в 15,7 % случаев.

В предоперационном периоде все больные обследованы по разработанному в ИНЦХТ диагностическому алгоритму включающему в себя: клинико-неврологический осмотр, лучевые методы (МРТ и МСКТ); лабораторные методы.

Лазерная вапоризация проводилась при использовании отечественного диодного аппарата АЛЮД-01 (длина волны 810–1061 нм) производства фирмы «Медлаз-Нева» г. Санкт-Петербург.

Радиочастотная дерезекция проводилась с использованием четырехканального радиочастотного генератора COSMAN G4.

Результаты и обсуждение. Оценка эффективности проведенного оперативного вмешательства проведена на основании анализа данных неврологического осмотра, контроля МРТ и МСКТ, оценки визуально-аналоговой шкалы боли и опросника MacNab.

Анализ результатов лечения в ближайшем послеоперационном периоде демонстрировал, что критерию «отличный» результат лечения по шкале MacNab (уменьшение болевого синдрома по шкале ВАШ с 4–5 см до 0–1 см, восстановление качества жизни здорового человека) соответствовало 10 пациентов. Из них 4 проведена РЧДФС, а 6 ПЛВМПД. «Хорошие» и «удовлетворительные» результаты лечения по шкале MacNab получены у 74 пациентов после ПЛВМПД и у 12 как исход РЧДФС. Неудовлетворительные результаты после ПЛВМПД (по шкале MacNab) получены у 6 пациентов.

Регресс болевого вертеброгенного синдрома в раннем послеоперационном периоде наблюдался у 92 пациентов (90,1 %) ВАШ с $6,45 \pm 0,02$ до $2,45 \pm 0,2$ см ($\chi^2=0,059$, при $P<0,05$). Купирование неврологической симптоматики (корешковый болевой синдром в нижних конечностях) наблюдался у 10 пациентов.

Анализ промежуточных результатов лечения в сроки от 3 мес. до 3 лет выполнен у 64 больных (62,7 %). «Отличный» результат лечения по шкале MacNab отмечен у 16 человек, у них полностью отсутствовал болевой синдром, больные выполняли прежнюю работу и чувствовали себя здоровыми людьми (регресс ВАШ с $4,53 \pm 0,18$ до $0,81 \pm 0,1$ см; $\chi^2=0,006$ при $P<0,05$). «Хороший» результат отмечен у 12 пациентов. У них имелись периодические боли в поясничном отделе позвоночника без утраты трудоспособности (регресс ВАШ с $5,66 \pm 0,25$ см до $2,4 \pm 0,14$ см; $\chi^2=0,076$, при $P<0,05$).

«Удовлетворительный» результат лечения по шкале MacNab выявлен у 34 человек (регресс ВАШ с $6,52 \pm 0,09$ до $2,4 \pm 0,14$ см; $\chi^2=0,129$, при $P<0,05$). Периодически, в периоды обострений, получали лечение с временной утратой трудоспособности.

Два пациента отнесены к группе с «неудовлетворительным» результатом лечения по шкале MacNab. У них сохранялся хронический болевой синдром 3 и 4 см по шкале ВАШ, соответственно; имелась стойкая утрата трудоспособности (II группа инвалидности).

Заключение. Таким образом, основываясь на полученных результатах лечения пациентов с СПСУ малоинвазивными методами (ПЛВМПД и РЧДФС)

можно отметить их высокую эффективность при соблюдении выработанных показаний. Лазерная вапоризация показана при наличии у пациентов протрузий и грыж межпозвонковых дисков, а радиочастотная дерекция — при наличии клинически значимой гипертрофии суставных фасеток.

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:

Горбунов Анатолий Владимирович/Gorbunov Anatoly Vladimirovich <http://orcid.org/0000-0002-1352-0502>

Потапов Виталий Энгельсович/Potapov Vitaly Engelsovich <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Сороковиков Владимир Алексеевич/Sorokovikov Vladimir Alekseevich <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Ларионов Сергей Николаевич/Larionov Sergey Nikolaevich <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Животенко Александр Петрович/Zhivotenko Aleksandr Petrovich <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Очкал Сергей Владимирович/Ochkal Sergey Vladimirovich <https://orcid.org/0000-0002-9969-8845>

Литература/References

- Масевнин С.В., Пташников Д.А., Михайлов Д.А., Смекаленков О.А., Заборовский Н.С., Лапаева О.А., Ян Л., Мураби З. Роль основных факторов риска в раннем развитии синдрома смежного уровня у пациентов после спондилодеза поясничного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника. 2016;13(3):60–67. DOI: 10.14531/ss2016.3.60–67. [Masevnnin S.V., Ptashnikov D.A., Mikhailov D.A., Smekalenkov O.A., Zaborovsky N.S., Lapaeva O.A., Yang L., Mooraby Z. The Role of the Main Risk Factors in the Early Adjacent Segment Disease Development in Patients After Lumbar Fusion. Hir. Pozvonoc. 2016;13(3):60–67. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.3.60–67>
- Chang SY, Chae IS, Mok S, Park SC, Chang BS, Kim H. Can Indirect Decompression Reduce Adjacent Segment Degeneration and the Associated Reoperation Rate After Lumbar Interbody Fusion? A Systemic Review and Meta-analysis. World Neurosurg. 2021;153: e435–e445. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.134>
- Животенко А.П., Потапов В.Э., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А. Клинический случай хирургического лечения смежного сегмента позвоночника при спондилодезе. Acta biome dica scientifica. 2020;5(5):53–59. doi:10.29413/ABS.2020–5.5.7 [Zhivotenko A.P., Potapov V.E., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A. A Clinical Case of Surgical Treatment of the Adjacent Segment of the Spine During Fusion. Acta biome dica scientifica. 2020; 5(5): 53–59. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.29413/ABS.2020–5.5.7>
- Никитин А.С., Асратян С.А., Новиков А.Е. Синдром поражения смежного уровня поясничного отдела позвоночника после спондилодеза. Вестник ИвГМА. 2015; 2: 66–70 [Nikitin AS, Asratyan SA, Novikov AE. Syndrome of the adjacent level damage in the lumbar spine after spinal fusion. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2015; 2: 66–70. (In Russ.)]
- Donnally CJ 3rd, Patel PD, Canseco JA, Divi SN, Goz V, Sherman MB, Shenoy K, Markowitz M, Rihn JA, Vaccaro AR. Current incidence of adjacent segment pathology following lumbar fusion versus motion-preserving procedures: a systematic review and meta-analysis of recent projections. Spine J. 2020;20(10):1554–1565. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2020.05.100>
- Reid PC, Morr S, Kaiser MG. State of the union: a review of lumbar fusion indications and techniques for degenerative spine disease. J Neurosurg Spine. 2019;31(1):1–14. <http://dx.doi.org/10.3171/2019.4.SPINE.18915>
- Шнякин П.Г., Ботов А.В., Амеленко А.А. Хирургические методы лечения рецидива болевого синдрома при дегенера-

- тивной патологии поясничного отдела позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(3):61–68. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.8 [Shnyakin P. G., Botov A. V., Amelchenko A. A. Surgical methods of treatment of back pain syndrome recurrence in the degenerative pathology of the lumbar spine *Annals of clinical and experimental neurology* 2018;12(3):61–68. (In Russ.).]. <http://dx.doi.org/10.25692/ACEN.2018.3.8>
8. Sebaaly A, Lahoud MJ, Rizkallah M, Kreichati G, Kharrat K. Etiology, Evaluation, and Treatment of Failed Back Surgery Syndrome. *Asian Spine J.* 2018;12(3):574–585. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2018.12.3.574>
9. Fornari M, Robertson SC, Pereira P, Zileli M, Anania CD, Ferreira A, Ferrari S, Gatti R, Costa F. Conservative Treatment and Percutaneous Pain Relief Techniques in Patients with Lumbar Spinal Stenosis: WFNS Spine Committee Recommendations. *World Neurosurg X.* 2020;7:100079. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wnsx.2020.100079>
10. Drysch A, Ajiboye RM, Sharma A, Li J, Reza T, Harley D, Park DY, Pourtaheri S. Effectiveness of Reoperations for Adjacent Segment Disease Following Lumbar Spinal Fusion. *Orthopedics.* 2018;41(2):e161-e167. <http://dx.doi.org/10.3928/01477447-20170621-02>



ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. П. Животенко, И. А. Шурыгина, О. А. Гольдберг,
В. А. Сороковиков, С. Н. Ларионов

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ. Послеоперационный эпидуральный фиброз формируется и прогрессирует во времени.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: провести пространственно-временной анализ изменения формы и размеров дурального мешка при развитии эпидурального фиброза в зоне ламинэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эксперимент проведен на крысах-самцах породы Wistar. Животным проведено оперативное вмешательство на уровне $L_{VI}-S_1$ в объеме ламинэктомии. На 3-и, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки выводили крыс из эксперимента и проводили гистологическое исследование в зоне ламинэктомии с окраской гематоксилином и эозином. Для оценки динамики тканевых изменений измеряли передне-задний и поперечный размеры дурального мешка и отношение поперечного размера к передне-заднему. Изображения оценивались в программе Image J (Wayne Rasband, США), сравнивались с данными контроля (интактные животные), размеры измерялись в пикселях. Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS 21.0 (IBM Corp., США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что в процессе формирования эпидурального фиброза происходит изменение формы и размеров дурального мешка. Многовариантный логистический регрессионный анализ демонстрировал статистически значимое увеличение поперечного размера ($\chi^2 = 0,019$ при $p < 0,05$), тогда как передне-задний или продольный размер страдал меньше; тем не менее происходило его уменьшение более чем на 10 % от контроля ($\chi^2 = 0,023$ при $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В эксперименте выявлена динамика трансформации формы и размеров дурального мешка в зоне формирования соединительнотканного рубца после ламинэктомии. Отмечено раннее вовлечение в процесс формирования рубца твердой мозговой оболочки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ламинэктомия, эпидуральный фиброз, твердая мозговая оболочка, эксперимент.

Для цитирования: Животенко А. П., Шурыгина И. А., Гольдберг О. А., Сороковиков В. А., Ларионов С. Н. Особенности формирования эпидурального фиброза в эксперименте. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):42–45.

FEATURES OF THE FORMATION OF EPIDURAL FIBROSIS IN THE EXPERIMENT

A. P. Zhivotenko, I. A. Shurygina, O. A. Goldberg, V. A. Sorokovikov, S. N. Larionov

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

SUMMARY. Postoperative epidural fibrosis develops and progresses over time.

PURPOSE OF THE STUDY: to conduct spatiotemporal analysis of changes in the shape and size of the dural sac during the development of epidural fibrosis in the area of laminectomy.

MATERIALS AND METHODS. The experiment was carried out on male rats of the Wistar breed. Animals underwent laminectomy at the level of $L_{VI}-S_1$. On days 3, 7, 14, 21 and 28, the rats were taken out of the experiment and a histological examination was performed in the laminectomy zone with hematoxylin and eosin staining. To assess the dynamics of tissue changes, the anteroposterior and transverse dimensions of the dural sac and the ratio of the transverse to anterior-posterior were measured. The images were evaluated in the Image J program (Wayne Rasband, USA), compared with control data (intact animals), and the sizes were measured in pixels. Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 (IBM Corp., USA) and Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., USA).

RESULTS. It has been established that during the formation of epidural fibrosis, the shape and size of the dural sac changes. Multivariate logistic regression analysis showed a significant increase in the transverse dimension ($\chi^2 = 0.019$ at $p < 0.05$), while the anterior-posterior or longitudinal dimension suffered less, nevertheless, it decreased by more than 10 % of the control ($\chi^2 = 0.023$ at $p < 0.05$).

CONCLUSION. The experiment revealed the dynamics of the transformation of the shape and size of the dural sac in the area of formation of the connective tissue scar after laminectomy. Early involvement in the process of scar formation of the dura mater was noted.

KEY WORDS: laminectomy; epidural fibrosis; dura mater; experiment.

For citation: Zhivotenko A. P., Shurygina I. A., Goldberg O. A., Sorokovikov V. A., Larionov S. N. Features of the formation of epidural fibrosis in the experiment. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):42–45.

Введение. Эпидуральный фиброз (ЭФ) нередко развивается и прогрессирует в зоне ламинэктомии, приводя к сдавлению и фиксации мозговых оболочек и спинномозговых корешков рубцовой тканью [1]. В этой связи увеличивается риск их повреждения при повторных оперативных вмешательствах: вследствие надрывов твердой мозговой оболочки при тракции или отведении, микроликвореи с исходом в псевдоменингоцеле, адгезивный пахименингит и в результате — формирование спинального рестеноза.

Клинические проявления рубцово-спаечного процесса полиморфны и, как правило, связаны с нейропатической болью в спине и нижних конечностях, представляя основу неоднородной структуры — синдром неудачно оперированного позвоночника [2]. Частота встречаемости рубцово-спаечного процесса после операций на позвоночнике имеет большой разброс и колеблется от 10 до 95 %, что связано с особенностями диагностики, чувствительности и специфичности применяемых методов. Так Н. А. Bosscher и соавт. при использовании эндоскопии выявили эпидуральный фиброз у 95,6 % оперированных пациентов, в 84,3 % случаев — в сочетании с хроническим болевым синдромом, а интенсивность боли коррелировала с выраженностью эпидурального фиброза [3].

Цель: провести пространственно-временной анализ изменения формы и размеров дурального мешка при развитии эпидурального фиброза в зоне ламинэктомии.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 35 крысах-самцах породы Wistar в возрасте 4–5 месяцев, которым выполнено оперативное вмешательство в объеме ламинэктомии на уровне $L_{VI}-S_I$. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки посредством внутрибрюшинного введения сверхдопустимой дозы тиопентала натрия, по 7 на каждый срок. Единым блоком выполнялась резекция тканей зоны хирургического вмешательства. Материал фиксировали в растворе Finefix (Италия) в течение 3 суток. Декальцинацию проводили течение 96 часов в 8 %-м забуференном растворе муравьиной кислоты. Полученный материал заливали в парафиновую среду Histomix (БиоВитрум, Россия), с использованием микротомы выполняли гистологические срезы и окрашивали гематоксилином и эозином. Для оценки динамики тканевых изменений в зоне оперативного вмешательства измеряли следующие параметры дурального мешка: передне-задний размер (длинник), поперечный размер (поперечник) и отношение поперечника к длиннику. В качестве контроля измерения проведены у 7 интактных животных на уровне позвонка L_{VI} . Изображения оценивались в программе Image J (Wayne Rasband, США), размеры измерялись в пикселях. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Иркутский

научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ). Эксперимент на крысах выполнен в соответствии с нормами гуманного обращения с животными [4].

Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а различия между группами проанализированы с использованием t -критериев и критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для оценки деформации дурального мешка определяли отношение поперечного размера к продольному. Ковариаты при $p < 0,05$ в одномерном анализе были включены в модель многомерной бинарной логистической регрессии. Переменные при многофакторном анализе использованы для построения линии тренда (аппроксимации) со стратификацией. Качество модели подтверждено значениями коэффициентов R^2 МакФаддена, тестом отношения правдоподобия (LR-тестом). Статистическая значимость определена как $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS21.0 (IBM Corp., США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Результаты и обсуждение. Известно, что репаративный процесс послеоперационной раны проходит через несколько очерченных периодов, при воздействии на которые можно изменять морфологическую структуру рубца и эпидурального фиброза [5–8].

При исследовании гистологического материала животных, выведенных из эксперимента на 3-и сутки, отмечена нейтрофильная инфильтрация тканей с деформацией дурального мешка вследствие выраженного отека и плазматического пропитывания. На 7-е сутки эксперимента происходит снижение выраженности отека и появление зон формирования соединительной ткани с адгезией нервных волокон к твердой мозговой оболочке, установлена активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* с вакуолизацией и деструкцией корешков конского хвоста. К 14-м суткам формируется плотная соединительная ткань, деформирующая дуральный мешок, отмечены также адгезия спинномозговых нервов и их сращение с твердой мозговой оболочкой в зоне ламинэктомии. На 21-е и 28-е сутки нарастает плотность соединительного рубца в зоне хирургического вмешательства с формированием обширных плотных зон фиброза. Так же, как и на других сроках выведения, отмечают сращение корешков конского хвоста с твердой мозговой оболочкой и нарушение целостности их оболочек.

Установлено, что в процессе формирования эпидурального фиброза происходит изменение формы и размеров дурального мешка. Так, на 3-и сутки эксперимента отношение поперечного размера к продольному составило $1,595298029 \pm 0,14$; на 7-е сутки — $1,983652655 \pm 0,18$; на 14-е сутки — $2,121276354 \pm 0,19$; на 21-е сутки — $1,544686933 \pm 0,18$; на 28-е сутки — $1,790963666 \pm 0,17$, у животных контрольной группы — $1,147943161 \pm 0,16$ (Рисунок 1).

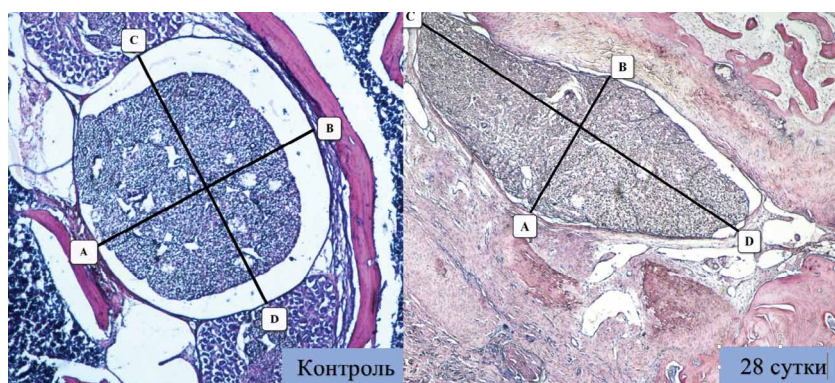


Рисунок 1. Измеряемые размеры дурального мешка: АВ — продольный размер; CD — поперечный размер. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$.

Figure 1. Measured dimensions of dural sac: AB — longitudinal dimension; CD — transverse dimension. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 20$.

Полученные данные демонстрировали, что в сроки от 3 до 14 суток прогрессивно уменьшается передне-задний размер дурального мешка, параллельно увеличивается поперечный размер, происходит изменение его формы. В последующем происходит незначительная коррекция. Возможно, изменение формы дурального мешка в сроки до 14 суток обусловлено отеком, плазматическим пропитыванием тканей, а также ростом соединительной ткани. Последующее снижение отека и перестройка вновь сформированной соединительной ткани ведут к умеренной коррекции. Однако при сравнении с группой контроля размеры и форма дурального мешка на всех сроках наблюдения статистически значимо уменьшены (Таблица 1).

Многовариантный логистический регрессионный анализ демонстрировал значимое увеличение поперечного размера ($\chi^2 = 0,019$ при $p < 0,05$), тогда как передне-задний или продольный размер страдал меньше, тем не менее происходило его уменьшение более чем на 10 % от контроля ($\chi^2 = 0,023$ при $p < 0,05$).

Заключение. В эксперименте выявлена динамика трансформации формы и размеров дурального мешка в зоне формирования соединительнотканного рубца после ламинэктомии. Отмечено раннее вовлечение в процесс формирования рубца твердой мозговой оболочки.

Таблица 1. Размеры дурального мешка.

Table 1. Dimensions of the dural sac.

Сутки выведения крыс из эксперимента	Поперечный размер (среднее)	Передне-задний (продольный) размер (среднее)	Отношение поперечного к продольному размеру (среднее)
3-и сутки	1175,48 $\pm$ 0,18	736,84 $\pm$ 0,15	1,595298029 $\pm$ 0,14
7-е сутки	1253,18 $\pm$ 0,21	662,78 $\pm$ 0,18	1,983652655 $\pm$ 0,18
14-е сутки	1301,83 $\pm$ 0,17	638,72 $\pm$ 0,26	2,121276354 $\pm$ 0,19
21-е сутки	1285,94 $\pm$ 0,25	844,90 $\pm$ 0,17	1,544686933 $\pm$ 0,18
28-е сутки	1429,71 $\pm$ 0,12	833,98 $\pm$ 0,19	1,790963666 $\pm$ 0,17
Контроль	860,326 $\pm$ 0,19	749,45 $\pm$ 0,17	1,147943161 $\pm$ 0,16

Формирование пахименингита с включением в рубцовую ткань корешков конского хвоста происходит на ранних стадиях репаративного процесса после ламинэктомии. Вакуолизация и демиелинизация нервных волокон, адгезия волокон между собой и к твердой мозговой оболочке, а также активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* происходит на 7-е сутки наблюдения.

Выводы. Представленные пространственно-временные взаимоотношения изменения формы и размеров дурального мешка на разных сроках репарации раны свидетельствуют о раннем формировании эпидурального фиброза и необходимости разработки новых методов его профилактики.

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.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ). The ethical committee of the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology approved the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Животенко Александр Петрович/Zhivotenko Aleksandr Petrovich <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Шурыгина Ирина Александровна/Shurygina Irina Aleksandrovna <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Гольдберг Олег Аронович/Goldberg Oleg Aronovich <http://orcid.org/0000-0003-1040-284X>

Сороковиков Владимир Алексеевич/Sorokovikov Vladimir Alekseevich <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Ларионов Сергей Николаевич/Larionov Sergey Nikolaevich <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Литература/References

1. Животенко А.П., Шурыгина И.А., Гольдберг О.А., Кошкарева З.В. Митоген-активируемые протеинкиназы и их значимость в репаративном процессе при ламинэтомии: фундаментальные аспекты. Современные проблемы науки и образования. 2020;(4). [Zhivotenko A. P., Shurygina I. A., Goldberg O. A., Koshkareva Z. V. Mitogen-activated protein kinases and their significance in the reparative process in laminectomy: fundamental aspects. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; (4) (In Russ.)]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29919>. <https://doi.org/10.17513/spno.29919>
2. Masopust V, Holubová J, Skalický P, Rokyta R, Fricová J, Lacman J, Netuka D, Patriková J, Janoušková K. Neuromodulation in the treatment of postoperative epidural fibrosis: comparison of the extent of epidural fibrosis and the effect of stimulation. *Physiol Res*. 2021;70(3):461–468. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934617>
3. Bosscher HA, Heavner JE. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: an endoscopic study. *Pain Pract*. 2010;10(1):18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x>
4. Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, Clark A, Cuthill IC, Dirnagl U, Emerson M, Garner P, Holgate ST, Howells DW, Hurst V, Karp NA, Lazic SE, Lidster K, MacCallum CJ, Macleod M, Pearl EJ, Petersen OH, Rawle F, Reynolds P, Rooney K, Sena ES, Silberberg SD, Steckler T, Würbel H. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol*. 2020;18(7): e3000411. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411>
5. Животенко А.П., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса. Хирургия позвоночника. 2019;16(3):74–81. [Zhivotenko A. P., Koshkareva Z. V., Sorokovikov V. A. Prevention of postoperative cicatricial epiduritis: current state of the problem. *Spine Surgery*. 2019;16(3):74–81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14531/ss2019.3.74-81>
6. Dekoninck S, Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nat Cell Biol*. 2019;21(1):18–24. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0237-6>
7. Canedo-Dorantes L, Canedo-Ayala M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. *Int J Inflam*. 2019;2019:3706315. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
8. Nethi SK, Das S, Patra CR, Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater Sci*. 2019;7(7):2652–2674. <https://doi.org/10.1039/c9bm00423h>



ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ С УЧЕТОМ МЕХАНИЗМОВ РОСТА ГЛИОМ

Т. В. Жукова¹, Ю. Г. Шанько², А. В. Белецкий³, М. К. Недзьведь⁴,
С. М. Полякова⁴, С. А. Гузов⁴, А. А. Ширинский⁵, Е. Г. Потемкина⁶,
Д. А. Ситовская⁶, А. А. Зрелов⁶, Н. Е. Иванова⁶, Ю. М. Забродская⁶

¹МИТСО, г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно практический центр неврологии и нейрохирургии,
г. Минск, Республика Беларусь

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

⁴БГМУ

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

⁶Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А. Л. Поленова ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Прогрессирование опухолевого процесса начинается с активации ангиогенеза. Доказанный факт первичности роста сосудов при продолженном росте глиом является важным при интраоперационном определении объема оперативного вмешательства.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить возможности интраоперационной диагностики перитуморозной зоны с учетом механизмов роста глиом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Архивные биопсии 748 глиом у пациентов от 18 до 80 лет, оперированных в Республиканском Научно-практическом Центре неврологии и нейрохирургии (Минск).

Для выявления в опухолях вируса простого герпеса (ВПГ) проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигену ВПГ I и II типа, количество сосудов подсчитывалось под контролем моноклональных антител к CD34, для идентификации воспалительной инфильтрации использовались моноклональные антитела CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), P53. Были также использованы комплексные исследования 6 умерших с глиобластомой в возрасте от 18 до 63 лет с использованием посмертной МРТ (Российского научно-исследовательского института им. проф. А. Л. Поленова).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Рост опухоли сопровождался появлением большого количества сосудов и круглоклеточных инфильтратов не только в опухолевой ткани, но и в перитуморозной зоне, что может стать диагностическим критерием, для определения объема оперативного вмешательства при удалении высокозлокачественных глиом.

Одновременно, независимые исследования, проведенные при МРТ опухолей во время аутопсии, показали, что вокруг опухолей различной гистоструктуры как прижизненно, так и посмертно определяется зона с гистологическими признаками воспаления и пролиферирующих сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенный анализ вышеизложенного убедительно доказывает, что при проведении оперативного вмешательства по поводу удаления высокозлокачественных глиом наряду с применением методов флуоресценции интраоперационная морфологическая диагностика улучшит показатель радикальности операции за счет детализации процессов в перитуморозной зоне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокозлокачественные глиомы, перитуморозная зона, морфологическая диагностика, пролиферирующие сосуды, радикальность удаления.

Для цитирования: Жукова Т. В., Шанько Ю. Г., Белецкий А. В., Недзьведь М. К., Полякова С. М., Гузов С. А., Ширинский А. А., Потемкина Е. Г., Ситовская Д. А., Зрелов А. А., Иванова Н. Е., Забродская Ю. М. Интраоперационная диагностика перитуморозной зоны с учетом механизмов роста глиом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):46–49

ALGORITHM FOR INTRAOPERATIVE STUDY OF THE PERITUMORAL ZONE,
TAKING INTO ACCOUNT THE MECHANISMS OF GLIOMA GROWTHT. V. Zhukova¹, Yu. G. Shan'ko², A. V. Beletskiy³, M. K. Nedzved⁴, S. M. Polakova⁴,
S. A. Guзов⁴, A. A. Shirinskiy⁵, Ye. N. Skiteva⁶, Ye. G. Potemkina⁶, O. M. Vorob'yeva⁶,
D. A. Sitovskaya⁶, A. A. Zrellov⁶, N. E. Ivanova⁶, Yu. M. Zabrodsкая⁶¹ MITSO, Minsk, Republic of Belarus² Republican Scientific and Practical Centre for neurology and neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus³ Central District Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus⁴ BSMU, Minsk, Republic of Belarus⁵ GBUZS City Hospital No.1 named after N. I. Pirogova, Sevastopol, Russia⁶ Russian Research Neurosurgical Institute n.a. A. L. Polenov — FSBI "SMRC n.a. V. A. Almazov" of Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

INTRODUCTION. The progression of the tumor process begins with the activation of angiogenesis. The proven fact of the primacy of vascular growth with continued growth of gliomas is important for intraoperative determination of the scope of surgical intervention.

AIM OF THE STUDY: to study the possibilities of intraoperative diagnosis of the peritumoral zone, taking into account the mechanisms of glioma growth.

MATERIALS AND METHODS. Archival biopsies of 748 glioma patients aged 18 to 80 years old, operated at the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk).

To detect herpes simplex virus (HSV) in tumors, an immunohistochemical (IHC) study was performed with antibodies to the HSV antigen type I and II, the number of vessels was counted under the control of monoclonal antibodies to CD 34, to identify inflammatory infiltration, monoclonal antibodies CD 45 (total leukocyte factor), CD 8 (T-lymphocytes), CD 20 (B-lymphocytes), P53. We used data from a comprehensive study of 6 deceased with glioblastoma using post-mortem MRI (Russian Research Institute. prof. A. L. Polenova).

RESULTS. Tumor growth was accompanied by the appearance of a large number of vessels and round cell infiltrates not only in the tumor tissue, but also in the peritumoral zone, which can become a diagnostic criterion for determining the extent of surgical intervention when removing high-grade gliomas. At the same time, independent studies conducted with MRI of tumors during autopsy showed that around tumors of different histostucture, both in vivo and postmortem, a zone with histological signs of inflammation and proliferating vessels is determined.

CONCLUSION. When performing surgery for the removal of high-grade gliomas, along with the use of photofluorescence methods, intraoperative morphological diagnostics will improve the rate of radicalness of the operation due to the detailing of processes in the peritumoral zone.

KEY WORDS: high-grade gliomas, peritumoral zone, morphological diagnostics, proliferating vessels, radical removal.

For citation: Zhukova T. V., Shan'ko Yu. G., Beletskiy A. V., Nedzved M. K., Polakova S. M., Guзов S. A., Shirinskiy A. A., Skiteva Ye. N., Potemkina Ye. G., Vorob'yeva O. M., Sitovskaya D. A., Zrellov A. A., Ivanova N. E., Zabrodsкая Yu. M. Algorithm for intraoperative study of the peritumoral zone, taking into account the mechanisms of glioma growth. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):46–49

Введение.

Прогрессирование опухолевого процесса начинается с активации ангиогенеза. Доказанный факт первичности роста сосудов при продолженном росте глиом является важным при интраоперационном определении объема оперативного вмешательства [1, 2].

Цель исследования: разработать алгоритм интраоперационного исследования перитуморозной зоны с учетом механизмов роста глиом.

Методы исследования.

Архивные биопсии 748 глиом у пациентов от 18 до 80 лет, оперированных в Республиканском Научно-практическом Центре неврологии и нейрохирургии (Минск).

Для выявления в опухолях вируса простого герпеса (ВПГ) проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигену ВПГ I и II

типа, количество сосудов подсчитывалось под контролем моноклональных антител к CD 34, для идентификации воспалительной инфильтрации использовались моноклональные антитела CD 45 (общий лейкоцитарный фактор), CD 8 (Т-лимфоциты), CD 20 (В-лимфоциты), P53. Были также использованы комплексные исследования 6 умерших с глиобластомой в возрасте от 18 до 63 лет с использованием посмертной МРТ (Российского научно-исследовательского института им. проф. А. Л. Поленова).

Результаты.

Высоко злокачественные глиальные опухоли, контаминированны ВПГ на 92–93 %, что морфологически проявляется наличием продуктивного воспаления, характеризующегося Т-лимфоцитарной инфильтрацией. Эти опухоли характеризуются тремя основными типами роста: 1 — с преимущественным увеличением количества сосудов, 2 — с преимуще-

ственным увеличением плотности опухолевых клеток, 3 — с одновременным увеличением количества сосудов и плотности опухолевых клеток одновременно. При обострении хронического воспаления опухоли протекают по 1 и 3 типу роста, что сопровождалось появлением большого количества сосудов и кругло-клеточных инфильтратов не только в опухолевой ткани, но и в перитуморозной зоне, что представлено в таблице 1.

Таблица 1. Основные типы опухолевого роста глиобластомы в зависимости от индекса пролиферативной активности (ИПА) в опухолевых и эндотелиальных клетках.

Опухоль	Сосуд	ИПА (сосуд) %	ИПА (опухоль) %
Глиобластома (эндотелий)	37,1 (26,5;44,6)	30,6 (18,2; 42,7)	5,2 (3,4; 7,2)
Глиобластома (опухолевые клетки)	26,4 (18,5; 32,7)	5,2 (3,2; 7,9)	43,3 (28,4; 52,3)
Глиобластома (эндотелий и опухолевые клетки)	30,2 (16,6; 42,1)	33,1 (19,4; 47,1)	33,6 (19,4; 42,1)

Одновременно, независимые исследования, проведенные при МРТ опухолей во время аутопсии, показали, что вокруг опухолей различной гистоструктуры как прижизненно, так и посмертно определяется зона гиперинтенсивного МР сигнала на T2 ВИ и ИП FLAIR, с нечеткими контурами. Прицельное микроскопическое исследование выявило в этих зонах структурные изменения вещества мозга, с гистологическими признаками воспаления и пролиферирующих сосудов [3, 4].

Заключение

Проведенный анализ вышеизложенного убедительно доказывает, что при проведении оперативно-го вмешательства по поводу удаления высокозлокачественных глиом, наряду с применением методов фотофлюоресценции, интраоперационная морфологическая диагностика улучшит показатель радикальности операции за счет детализации процессов в перитуморозной зоне.

ORCID авторов/ ORCID of authors:

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

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

Шанько Юрий Георгиевич/Shanko Yriy Georgievich — ORCID 0000-0002-4633-0369

Потемкина Елена Геннадьевна/Potemkina Elena Gennadievna — ORCID 0000-0003-0449-9163

Ситовская Дарья Александровна/Sitovskaia Daria Aleksandrovna — ORCID 0000-0001-9721-3827

Зрелов Андрей Андреевич/Zrelov Andrei Andreevich — ORCID 0000-0002-0307-7842

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

Забродская Юлия Михайловна/Zabrodskaya Yulia Mikhailovna — ORCID 0000-0001-6206-2133.

Полякова Светлана Михайловна/Poliakova Svetlana Mikhailovna — ORCID 0000-0002-7127-1882

Литература /References

1. Борисейко А. В. Проблема активация апоптоза при лечении глиом Морфологические аспекты персистенции вируса простого герпеса (ВПГ) в головном мозге при хронических энцефалитах и нейроэктодермальных опухолях / А. В. Борисейко., Т. В. Жукова, А. Ф. Смеянович, Е. Хмара, Л. П. Пархач // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии; ред. заслуженного деятеля науки Беларуси, академика Белорусской АМН профессора А. Ф. Смеяновича и академика НАН Беларуси, члена-корреспондента Российской АМН, профессора И. П. Антонова. — Минск. — 2019. — С. 49–54. [Boriseyko AV The problem of activation of apoptosis in the treatment of gliomas Morphological aspects of persistence of the herpes simplex virus (HSV) in the brain in chronic encephalitis and neuroectodermal tumors / AV Boriseyko., T. V. Zhukova, A. F. Smeyanovich, E. Khmara, L. P. Parkhach // Actual problems of neurology and neurosurgery; ed. Honored Scientist of Belarus, Academician of the Belarusian Academy of Medical Sciences Professor A. F. Smeyanovich and Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor I. P. Antonov. — Minsk. — 2019. — S. 49–54. (In Russ.)] <https://neuro.by>
2. Метод лечения нейроэпителиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса, противовирусными лекарственными средствами в комбинации с метронидазолом в раннем послеоперационном периоде: инструкции по применению № 134–1013: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь; сост. Т. В. Жукова, А. В. Белецкий, С. Н. Мартынюк, А. Ф. Смеянович, А. Л. Танин, С. Д. Безубик, А. А. Шишинский, А. И. Ахремчук// Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний [Электронный ресурс]: полнотекстовая база данных / М-во здравоохранения Республики Беларусь. — Дополн. изд. — Электрон. Дан. — Минск: ГУ РНМБ, 2013–1эл. опт. диск. [Method of treatment of neuroepithelial tumors, contaminated herpes simplex virus, antiviral drugs in combinations with metronidazole in the early postoperative period: instructions for use No. 134–1013: approved. Ministry of Health Resp. Belarus; comp. T. V. Zhukova, A. V. Beletsky, S. N. Martynyuk, A. F. Smeyanovich, A. L. Tanin,

- S. D. Bezubik, A. A. Shirinsky, A. I. Akhremchuk // Modern methods of diagnosis, treatment and prevention of diseases [Electronic resource]: full-text database / Ministry of Health of the Republic of Belarus. — Suppl. ed. — Electron. Dan. — Minsk: GU RNMB, 2013—1 el. wholesale diskю (In Russ.)]
3. 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., Nezdrovina V. G. SPb_ FGBU «RNHI im. prof. A. L. Polenova» Minzdrava Rossii_ 2013. (In Russ.)] <http://irbis.almazovcentre>.
4. Трофимова Т. Н., Медведев Ю. А., Ананьева Н. И., Сухачкая А. В., Забродская Ю. М., Казначеева А. О. Использование посмертной магнитно-резонансной томографии головного мозга при патолого-анатомическом исследовании. Архив патологии. 2008;70 (3): 23–28 [Trofimova T. N., Medvedev YU. A., Anan'yeva N. I., Sukhatskaya A. V., Zabrodskaya YU. M., Kaznacheyeva A. O. Ispol'zovaniye posmertnoy magnitno-rezonansnoy tomografii golovnogogo mozga pri patologo-anatomicheskom issledovanii Arkhiv patologii 2008;70 (3): 23–28(In Russ.)] Google <http://scholar.google.ru>



ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ В ПЕРСПЕКТИВЕ ЛЕЧЕНИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Т. В. Жукова¹, Ю. Г. Шанько², М. Е. Хмара³, С. М. Полякова⁴

¹ МИТСО, г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно практический центр неврологии и нейрохирургии,
г. Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно практический центр эпидемиологии и микробиологии,
г. Минск, Республика Беларусь

⁴ БГМУ, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить возможности иммунотерапии в перспективе лечения глиальных опухолей, используя влияние уровня апоптоза опухолевых клеток на противоопухолевую активность Вируса Болезни Ньюкасла (ВБН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Использовали ВБН, вакцинный штам «Н», полученный из института вирусологии им. Д. И. Ивановского в 1984. Опухолевые клетки аденокарциномы Эрлиха прививали мышам подкожно в объеме 0,2 мл (20x10⁶ кл./мл). ВБН вводили животным в/брюшинно в объеме 0,5 мл на пятый день от подкожно привитой опухоли, через каждые 3–4 дня в течение 25 дней. Противоопухолевую активность вируса оценивали по весу опухоли в опытных и контрольных группах, а также по выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. При использовании культурального вируса животные погибли через 17 дней, тогда как в случае вирусосодержащей аллантоисной жидкости животные прожили 300 дней (срок наблюдения). Как инфекционная, так и гемагглютинирующая активность используемого ВБН одинакова. Можно предположить, что в первой группе под влиянием ВБН и эмбриональных протеолитических белков имеет место появление среди опухолевой ткани клеток в состоянии апоптоза, что стимулирует адекватный иммунологический ответ, определивший выживание животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Способность ВБН повышения уровня апоптоза как фактора противостоящего митотической активности при увеличении протеолитических свойств сред культивирования *in vitro* позволяет предположить возможность его применения при терапии злокачественных глиом.

Для цитирования: Жукова Т. В., Шанько Ю. Г., Хмара М. Е., Полякова С. М. Возможности иммунотерапии в перспективе лечения глиальных опухолей. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):50–52

POSSIBILITIES OF IMMUNOTHERAPY IN THE FUTURE TREATMENT OF GLIAL TUMORS

T. V. Zhukova¹, Yu. G. Shan'ko², M. E. Hmara³, S. M. Polakova⁴

¹ MITSO, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre for neurology and neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

⁴ BSMU, Minsk, Republic of Belarus

SUMMARY

AIM OF THE STUDY: study of the possibilities of immunotherapy in the future treatment of glial tumors using effect of the level of apoptosis of tumor cells on the antitumor activity of NDV and its ability to inactivate AMK, which stimulates tumor growth in the experiment.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS. Used VBN, vaccine strain «H», obtained from the Institute of Virology. DI. Ivanovsky in 1984. One of the leading causes of death according to the World Health Organization is cancer, which is named the second cause of death in developed countries. Tumor cells of Ehrlich's adenocarcinoma were inoculated into mice subcutaneously in a volume of 0.2 ml (20x10⁶ cells/ml). VBN was administered to animals intraperitoneally in a volume of 0.5 ml on the fifth day from the subcutaneously grafted tumor, every 3–4 days for 25 days. The antitumor activity of the virus was assessed by the weight of the tumor in the experimental and control groups, as well as by survival.

RESULTS AND ITS DISCUSSION. When using the culture virus, the animals died after 17 days, while in the case of the virus-containing allantoic fluid, the animals lived for 300 days (observation period). Both infectious and hemagglutinating activity of the used VBN is the same. It can be assumed that in the first group, under the influence of NDV and embryonic proteolytic proteins, cells in the state of apoptosis appear among the tumor tissue, which stimulates an adequate immunological response, which determined the survival of the animals.

CONCLUSION. The ability of NDV to increase the level of apoptosis as a factor opposing mitotic activity with an increase in the proteolytic properties of culture media in vitro suggests the possibility of such an approach in the treatment of malignant gliomas.

For citation: Zhukova T. V., Shan'ko Yu. G., Hmara M. E., Polakova S. M. Possibilities of immunotherapy in the future treatment of glial tumors. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):50–52

Исследование, посвященное механизмам роста глиальных опухолей позволило раскрыть некоторые механизмы их роста и убедительно доказать стимулирующую роль репликации герпесвирусов I и II типа для регуляции скорости роста данного вида опухолей [1, 2, 3]. Это исследование и примененное в его результате противовирусное лечение позволило увеличить продолжительность жизни пациентов с глиомами в 3 раза, что явилось серьезным прорывом в увеличении сроков безрецидивного периода [4]. Однако такого рода лечение имеет и ряд недостатков, связанных с постепенно развивающейся резистентностью к противогерпетическим препаратам. В то же время проведенное исследование по изучению возможных вариантов по торможению опухолевого роста с использованием вируса болезни Ньюкастл (ВБН) в эксперименте помогло наметить пути использования свойств ВБН для лечения пациентов с глиальными опухолями. [5, 6].

Цель работы: изучение влияния уровня апоптоза опухолевых клеток на противоопухолевую активность ВБН и его способность инактивировать АМК, стимулирующего рост опухоли в эксперименте.

Материалы и методы. Использовали ВБН, вакцинный штам «Н», полученный из института вирусологии им. Д. И. Ивановского в 1984 (по современной международной классификации: ND virus vaccine (MTN-68/H, Anticancet Res.21 (1a), 125–135, 2001), термостабильный антивирусный комплекс (АМК) получали при помощи панкреатической рибонуклеазы и вируса герпеса простого, как описано ранее. Опухолевые клетки аденокарциномы Эрлиха прививали мышам подкожно в объеме 0,2 мл (20×10^6 кл/мл). ВБН вводили животным в/брюшинно в объеме 0,5 мл на пятый день от подкожно привитой опухоли, через каждые 3–4 дня в течение 25 дней. Противоопухолевую активность вируса оценивали по весу опухоли в опытных и контрольных группах. Таким же образом оценивали влияние на рост опухоли АМК, также вводимого мышам внутрибрюшинно. Для изучения уровня апоптоза проводилось иммуногистохимическое исследование уровня синтеза p53 и bcl-2 [8, 9].

Результаты и обсуждение

Влияние вирусосодержащей аллантоисной жидкости (ВАЖ) и культурального вируса на выживаемость мышей с аденокарциномой молочной железы (опухоль Эрлиха) представлено в табл. 1.

Как видно, при использовании культурального вируса животные погибли через 17 дней, тогда как в случае вирусосодержащей аллантоисной жидкости животные прожили 300 дней (срок наблюдения).

В первой группе под влиянием ВБН и эмбриональных протеолитических белков имело место появление среди опухолевой ткани клеток в состоянии апоптоза, что стимулировало адекватный иммунологический ответ, определивший выживание животных.

Таблица 1. Влияние ВАЖ и культурального вируса на выживаемость мышей с опухолью Эрлиха

Группы	Инфекционность и гемагглютинирующая активность	Срок жизни животных (дни)
ВАЖ оп. Эрлиха	7,0Lg ТЦД 50/0,1мл 1:256 ГАЕ	300*
Культуральный вирус + оп. Эрлиха	7,0g ТЦД 50/0,1мл 1:256 ГАЕ	17

Примечание: * — срок наблюдения.

Было также установлено, что ВБН, культивируемый на среде с 20 %-й эмбриональной сывороткой и трипсином, оказывал более выраженный противоопухолевый эффект у мышей с подкожно привитой опухолью Эрлиха через 25 дней, что отображено в таблице 2.

Таблица 2. Противоопухолевый эффект ВБН

Среды	Вес опухоли (контроль)	Вес опухоли (опыт)
Среда РМЕМ + 10 %-я эмбриональная сыворотка + ВБН	10,20±,5	4,7±0,32
Среда РМЕМ + 20 %-я эмбриональная сыворотка + 2 мл трипсина	9,08±0,41	3,25±0,17

В контроле вместо ВБН вводили физиологический раствор внутрибрюшинно.

Таким образом, анализ литературных и собственных данных позволяет сделать вывод о необходимости расширения исследований об онкологических свойствах ВБН при его взаимодействии с раковыми клетками. У этого вируса есть целый ряд положительных свойств по сравнению с другими, особенно ДНК-содержащими патогенами многие из которых, способны трансформировать клетки in vitro, являясь облигатными протоонкогенами. ВБН, как и вся группа парамиксовирусов, такими свойствами не обладает. Кроме того, этот вирус вызывает заболевания только у птиц, тогда как у людей в случае инфицирования имеет место только конъюнктивит и трахеит, проте-

кающие в легкой форме и без осложнений. Проведенные серологические исследования показывают, что около 96 % человеческой популяции серонегативны по отношению к ВБН, чего нельзя сказать о других вирусах как кандидатах использования в онколизе. ВБН как онколитический вирус способен стимулировать иммунологические процессы, активируя синтез интерферона 1-го типа и цитокинов, определяя при этом участие главного комплекса гистосовместимости, адгезию лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток благодаря экспрессии вирусных гликопротеинов на поверхности малигнизированных клеток.

Заключение.

Считаем необходимым подчеркнуть способность ВБН вызывать апоптоз в опухолевых клетках. Способность ВБН разрушать РНК-индуцированные комплексы, определяющие «умолкание» (silencing) цитолитических свойств онкогенных вирусов как одного из обязательных условий проявления их трансформирующей активности, может быть одним

из существенных противоопухолевых свойств этого патогена. Установленная нами способность повышения уровня апоптоза как фактора противостоящего митотической активности при повышении протеолитических свойств сред культивирования *in vitro* позволяет предположить возможность такого подхода при терапии злокачественных глиом *in vivo* как наиболее терапевтически резистентных опухолей. Такая вирусная терапия может быть противопоставлена активирующим антиапоптозным свойствам вируса простого герпеса.

ORCID авторов/ ORCID of authors:

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

Шанько Юрий Георгиевич/Shanko Yriy Georgievich — ORCID 0000-0002-4633-0369

Полякова Светлана Михайловна/Poliakova Svetlana Mikhailovna — ORCID 0000-0002-7127-1882

Литература /References

1. Looker K. J. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012/ Looker KJ et al.// PLoS One.—2015— Oct.10-P. 1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
2. Жукова, Т. В. Клинико-морфологические особенности роста нейроэпителиальных опухолей / Т. В. Жукова, А. Ф. Смеянович, М. К. Недзведь. — Минск.: Беларуская навука, 2013–191с. [Zhukova, T. V. Clinical and morphological features of the growth of neuroepithelial tumors / T. V. Zhukova, A. F. Smeyanovich, M. K. Nedzved. — Minsk.: Belarusian Science, 2013–191s. (In Russ.)] <http://rep.bsmu.by>
3. Метод лечения нейроэпителиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса, противовирусными лекарственными средствами в комбинации с метронидазолом в раннем послеоперационном периоде: инструкции по применению № 134–1013: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь; сост. Т. В. Жукова, А. В. Белецкий, С. Н. Мартынюк, А. Ф. Смеянович, А. Л. Танин, С. Д. Безубик, А. А. Ширинский, А. И. Ахремчук// Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний [Электронный ресурс]: полнотекстовая база данных / М-во здравоохранения Республики Беларусь. — Дополн. изд. — Электрон. Дан. — Минск: ГУ РНМБ, 2013–1эл. опт. диск. [Method of treatment of neuroepithelial tumors, contaminated herpes simplex virus, antiviral drugs in combinations with metronidazole in the early postoperative period: instructions for use No. 134–1013: approved. Ministry of Health Resp. Belarus; comp. T. V. Zhukova, A. V. Beletsky, S. N. Martynyuk, A. F. Smeyanovich, A. L. Tanin, S. D. Bezubik, A. A. Shirinsky, A. I. Akhremchuk // Modern methods of diagnosis, treatment and prevention of diseases [Electronic resource]: full-text database / Ministry of Health of the Republic of Belarus. — Suppl. ed. — Electron. Dan. — Minsk: GU RNMB, 2013–1el. wholesale diskio (In Russ.)]
4. Кишелава В. В. Рак. Реалии и возможности применения вируса болезни Ньюкастл. Виротерапия: обоснование, критерии, показания применения, эффективность / В. В. Кишелава. — Palmarium Academic Publishing/ 2014–131с. [Kishelava V. V. Crayfish. Realities and possibilities of application of the Newcastle disease virus. Virotherapy: justification, criteria, indications for use, effectiveness / V. V. Kishelava. — Palmarium Academic Publishing/ 2014–131с. (In Russ.)] <https://omr.by>
5. Votyakov, M. E. Antiviral and Physico-chemical Properties of Macromolecular Complex Isolated from the Virus — Infected Cell Extract Treated with Ribonuclease/ M. E. Votyakov [at al.] // Contr. Oncol.— 1984. — Vol. 20. — P. 176–184.



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

ВВЕДЕНИЕ. Одной из сложных проблем хирургического лечения опухолей оболочек периферических нервов являются их рецидивы, которые по данным различных авторов составляют от 17,3 % до 26,4 %. Поражение нескольких анатомических регионов, распространенность опухоли, грубое вовлечение в неопластический процесс внутренних органов и магистральных сосудов затрудняют выполнение радикального хирургического вмешательства с удалением пораженных тканей в едином блоке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ данных 35 пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов, различной гистологической структуры в период с 2018 по 2021 год проходивших лечение в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ. Гистологический диагноз верифицирован при биопсийном исследовании опухолевого материала и устанавливался согласно классификации ВОЗ 2020 г. Катамнез у послеоперационных пациентов наблюдался от трех месяцев до 12 лет. Наиболее часто встречались рецидивы нейрофибром — 13 (37,1 %) пациента. Незначительно реже встречались пациенты с рецидивом ЗООПН — 12 (34,3 %), рецидив шванномы наблюдался у 10 (28,6 %) пациентов. Пациенты с рецидивом периневриомы и гибридной опухоли в наших наблюдениях не встречались.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлена статистически значимая зависимость между полным и частичным микрохирургическим удалением опухоли. При частичном удалении опухоли оболочек периферических нервов частота и время возникновения рецидива гораздо выше. Использование дифференциального подхода к выбору метода хирургического лечения и доступа, основанного на особенностях опухолевого роста, соматического состояния больного, соответствующего оборудования в медицинском учреждении и практических навыков нейрохирургической бригады, позволяет не только радикально удалить рецидив и продолженный рост ООПН, но и выполнить реконструктивные вмешательства на нервных структурах.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. Стремление к максимальному объему резекции является относительным гарантом снижения числа рецидивов, с другой стороны, увеличивает риск неврологических нарушений. При выраженных неврологических дефицитах, обязательно нужно стремиться к максимальному радикализму хирургического лечения, но при отсутствии клинического проявления необходимо помнить об этом на операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль оболочек периферических нервов, рецидив опухоли, периферический нерв

Для цитирования: Долгушин А. А., Мурзаева Д. А., Орлов А. Ю., Забродская Ю. М., Назаров А. С., Кудзиев А. В. Хирургическое лечение рецидивов опухолей оболочек периферических нервов. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):53–58

SURGICAL TREATMENT OF RECURRENCES OF PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMORS

A. A. Dolgushin, D. A. Murzaeva, A. Yu. Orlov, Yu. M. Zabrodskaya, A. S. Nazarov, A. V. Kudziev

Russian Research Neurosurgical Institute n.a. A. L. Polenov — FSBI “SMRC n.a. V. A. Almazov” of Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

INTRODUCTION. One of the complex problems of surgical treatment of peripheral nerve sheath tumors is their recurrence, which, according to various authors, ranges from 17.3 % to 26.4 %. The defeat of several anatomical regions, the prevalence of the tumor, the gross involvement of internal organs and great vessels in the neoplastic process make it difficult to perform a radical surgical intervention with the removal of affected tissues in a single block.

MATERIALS AND METHODS. We analyzed the data of 35 patients with recurrences of peripheral nerve sheath tumors of various histological structures in the period from 2018 to 2021, who were treated at the Russian Research Neurosurgical Institute n.a. A. L. Polenov — FSBI “SMRC n.a. V. A. Almazov” of Ministry of Health of Russian Federation. The histological diagnosis was verified by biopsy examination of the tumor material and was established according to the 2020 WHO classification. Follow-up in postoperative patients was observed from three months to 12 years.

The most frequent relapses of neurofibromas were 13 (37.1 %) patients. Patients with recurrence of MRAF were slightly less common — 12 (34.3 %), recurrence of schwannoma was observed in 10 (28.6 %) patients. There were no patients with recurrence of perineurioma and hybrid tumor in our observations.

RESULTS. A statistically significant relationship was found between complete and partial microsurgical removal of the tumor. With partial removal of a peripheral nerve sheath tumor, the frequency and time of recurrence is much higher. The use of a differential approach to the choice of the method of surgical treatment and access, based on the characteristics of tumor growth, the somatic condition of the patient, the appropriate equipment in the medical institution and the practical skills of the neurosurgical team, allows not only to radically remove the recurrence and continued growth of ARF, but also to perform reconstructive interventions on the nerves structures.

DISCUSSION OF THE RESULTS. The desire for the maximum volume of resection is a relative guarantor of a decrease in the number of relapses, on the other hand, it increases the risk of neurological disorders. With pronounced neurological deficits, it is necessary to strive for the maximum radicalism of surgical treatment, but in the absence of a clinical manifestation, it is necessary to remember this during the operation.

KEYWORDS: peripheral nerve sheath tumor, tumor recurrence, peripheral nerve.

For citation: Dolgushin A. A., Murzaeva D. A., Orlov A. Yu., Zbrodskaya Yu. M., Nazarov A. S., Kudziev A. V. Surgical treatment of recurrences of peripheral nerve sheath tumors. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):53–58

Актуальность. Опухоли периферической нервной системы представляют собой гетерогенную группу с широким спектром морфологических признаков и биологическим потенциалом. Они варьируются от доброкачественных и излечимых путем полного иссечения (шваннома и периневриома) до доброкачественных, но потенциально агрессивных на местном уровне (плексиформная нейрофиброма) до высокозлокачественных (злокачественные опухоли оболочек периферических нервов)[1].

Количество рецидивов опухолей оболочек периферических нервов наблюдается от 17,3 % до 26,4 %. Это обусловлено и общим повышением доли злокачественных новообразований в структуре онкологических заболеваний ввиду увеличения продолжительности жизни среди населения развитых стран. Около 90 % людей с данной патологией это люди работоспособного возраста — 30–60 лет [3].

Материалы и методы.

Работа основана на анализе комплексного обследования и хирургического лечения 122 пациентов с ООПН из них 35 (28,7 %) пациентов с рецидивами опухолей из оболочек периферических нервов конечностей, в период с 2018 по 2021 год находившихся на лечении в «ФГБУ РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Рецидивы опухолей оболочек периферических нервов чаще наблюдались (практически в 2 раза) у женщин — 22 (62,8 %), против 13 (37,2 %) у мужчин. Возраст больных варьировал от 23 до 74 лет. Средний возраст составил 48 лет. В пределах выборки отмечается некоторое увеличение доли больных старшего возраста (коэффициент аппроксимации $R^2 = 0$). При этом наиболее часто страдали люди работоспособного возраста, начиная с молодого и до среднего возрастов (от 20 до 60 лет) — 28 (80 %) больных.

Как предоставлено в таблице 1, в представленном материале наиболее часто встречались рецидивы нейрофибром в 37,2 % и ЗООПН 34,1 % случаев.

Таблица 1. Распределение рецидивов ООПН по гистологическому строению (n=35).

Table 1. Distribution of relapses of ARF according to histological structure (n=35).

Гистологическое строение ООПН	Число больных в абсолютных числах и %	
	Абс. число	%
Шванномы	10	28,6 %
Нейрофибромы	13	37,2 %
ЗООП	12	34,1 %
Итого	35	100 %

Таблица 2. Локализация рецидивов опухолей оболочек периферических нервов.

Table 2. Localization of recurrences of peripheral nerve sheath tumors.

Уровень и локализация ООПН	Число пациентов в абсолютных числах и %	
	Абс. число	%
Шейное сплетение	2	6,3
Плечевое сплетение	13	37,2
Локтевой нерв	4	11,3
Лучевой нерв	3	8,5
Срединный нерв	4	11,3
Пояснично-крестцовое сплетение	1	2,8
Бедренный нерв	1	2,8
Седлищный нерв	5	14,2
Большеберцовый нерв	1	2,8
Кожные нервы нижней конечности	1	2,8
Итого	35	100 %

В наших наблюдениях, а также по данным литературы рецидивов гибридных опухолей не выявлено. Смею предположить, возможно гибридная опухоль в большей степени принимает черты одной из опухолей (шванномы или нейрофибромы) и трансформируется в неё, и поэтому мы не видим рецидивов гибридных опухолей, но доказательств этому пока нет. По крайней мере, этот вопрос активно изучается (таблица 2).

У 26 (74,6 %) пациентов отмечается рецидив или продолженный рост ООПН в шейном, плечевом сплетениях и нервах верхней конечности. И только у 9 (25,4 %) пациентов встречались рецидивы ООПН в пояснично-крестцовом сплетении и нервах нижней конечности.

Всем 35 (100 %) пациентам с рецидивами ООПН выполнено хирургическое лечение с последующим изучением гистологических препаратов.

Таблица 3. Вид хирургических вмешательств у пациентов при рецидивах опухолей оболочек периферических нервов (n=35).

Table 3. Type of surgical interventions in patients with relapses peripheral nerve sheath tumors (n=35).

Вид хирургического вмешательства	Число в абсолютных числах и %	
	Абс. число	%
Иссечение опухоли с сохранением целостности нерва	18	51,5
Удаление опухоли с иссечением нерва выше и ниже опухоли в пределах неизменной части нерва с последующим швом нерва	13	37,1
Резекция нервного ствола вместе с опухолью без восстановления нервного ствола	3	8,6
Декомпрессия нерва	1	2,8
Всего	35	100 %

В таблице 3 мы можем увидеть, что основное вмешательство при рецидивах это иссечение опухоли с сохранением целостности нерва 18 (51,5 %), а пациентам с рецидивом которым выполнено удаление опухоли с иссечением нерва выше и ниже опухоли в пределах неизменной части нерва с последующим швом нерва было 13 пациентов (37,1 %).

Резекция нервного ствола вместе с рецидивом опухоли без восстановления нервного ствола было выполнено в 3 случаях (8,6 %). И только у 1 (2,8 %) пациента из-за отсутствия возможности выполнения радикального удаления опухоли пришлось прибегнуть к декомпрессии нерва.

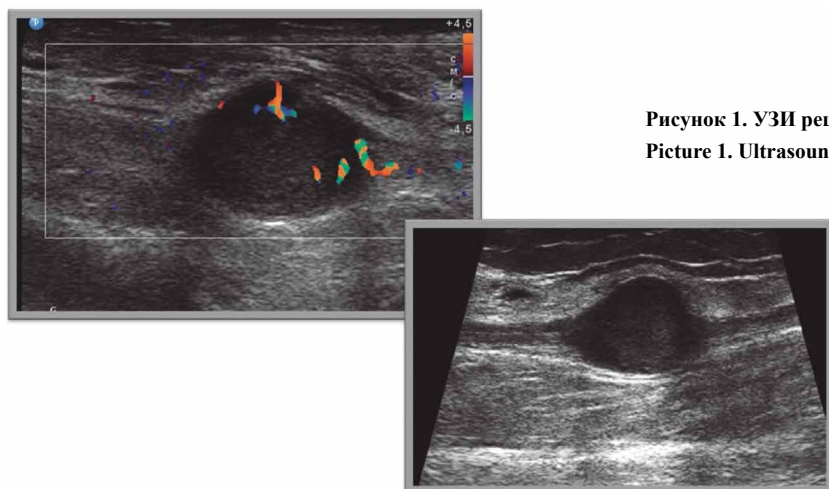
Катамнез у послеоперационных пациентов наблюдался от трех месяцев до 12 лет.

Как мы можем увидеть из диаграммы, в наших наблюдениях до 3-х месяцев рецидивирует только ЗООПН — 1 (8,3 %) пациента, от 3 до 6 месяцев преобладают рецидивы ЗООПН 3 (25 %) пациента, в этом интервале самое меньшее количество рецидивов встречалось в шванномах — 1 (20 %) пациент. Возникновение рецидивов от 6 до 12 месяцев чаще встречается при нейрофибромах — 5 (38,5 %) пациентов. Возникновение рецидивов от 1 года до 2 лет также чаще встречается при нейрофибромах — 3 (23 %) пациентов, но и при ЗООПН — 3 (25 %) пациента. Рецидив от 2 лет до 12 лет чаще встречается при нейрофибромах — 3 (23 %) пациента, в наших наблюдениях только у одного пациента при ЗООПН возник рецидив спустя 2,5 года, у остальных значительно раньше.

Послеоперационной летальности в нашей серии наблюдений не было.

Методы обследования, рекомендуемые для диагностики рецидивов ООПН

Для диагностики рецидивов ООПН рекомендуется несколько основных методов обследования. Начинают обследование пациента с неврологического осмотра, выявляют неврологическое нарушение, и с учетом клинических данных проводят УЗИ пораженного анатомического региона, ЭНМГ периферических нервов данной области, МРТ необходимой анатомической области.



**Рисунок 1. УЗИ рецидива ЗООПН большеберцового нерва.
Picture 1. Ultrasound of recurrence of MPNST of the tibial nerve.**

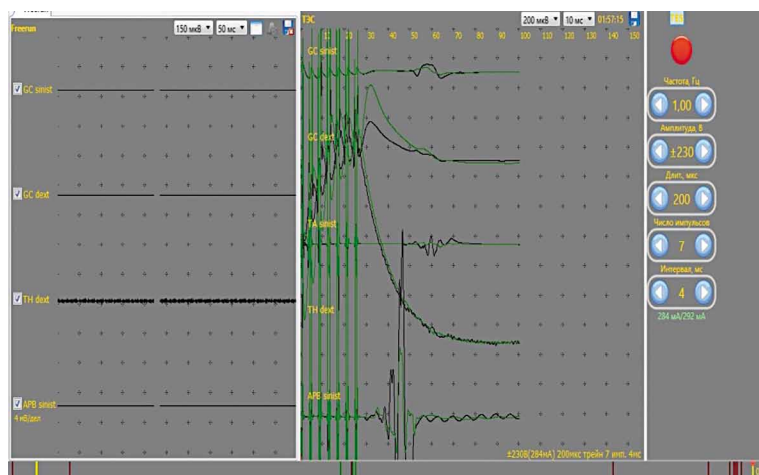


Рисунок 2. Электронеиомиография.
Picture 2. Electroneuromyography.

Магнитно-резонансная томография



Рисунок 3. МРТ рецидива нейрофибромы срединного нерва.
Picture 3. MRI of recurrent median nerve neurofibroma.

Результаты.

Количество рецидивов ООПН за 2018–2021 г. у пациентов проходивших лечение в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова составило 35 (28,7 %) пациентов от общего количества исследуемых пациентов (122 пациента с первичными ООПН) и зависело от степени радикальности оперативного вмешательства, выполненного ранее, а также от гистологического строения опухоли и ее инвазивности в окружающие ткани.

Чаще всего, опухоль рецидивирует в первые годы после операции: 39,3 % рецидивов в течении 3-х лет.

Частота рецидивов шванном составляет 8 % после тотальной резекции, а 35 % опухолей прогрессируют после субтотальной резекции. В наших наблюдени-

ях, мы установили, что чаще рецидивируют многоузловые, плексиформные опухоли, ассоциированные с семейными синдромами. Плексиформные нейрофибромы в 5 % эволюционируют в злокачественную опухоль оболочек периферического нерва. Малигнизация не характерна для шванном, однако, в литературе описаны редкие случаи их трансформации в злокачественную опухоль периферического нерва, но в наших наблюдениях такого не обнаружено.

Частота локальных и отдаленных рецидивов ЗООПН находится в диапазонах 45 % и 52 % соответственно.

При сравнении гистологического характера опухолей выявлено, что нейрофибромы, в отличие от невринома, рецидивируют чаще. Однако, пациенты с рецидивом ЗООПН встречались незначительно реже рецидива нейрофибром ($p < 0,05$).

При рецидивах ЗООПН выполнялась радикальная операция блок резекция новообразования в пределах неизмененных тканей без одномоментного шва нерва в 10 % наблюдений за 2018–2021 годы. При рецидивах ЗООПН необходимо удалять опухоль единым блоком, без «кускования» ткани опухоли, поскольку это снижает риск возникновения рецидива или удлиняет безрецидивный период.

Самыми частыми осложнениями раннего послеоперационного периода у больных с рецидивами ООПН во всех исследуемых группах являлись: болевой синдром — в 94,5 %, нарушение проводимости пораженного нервного ствола — в 16,9 %.

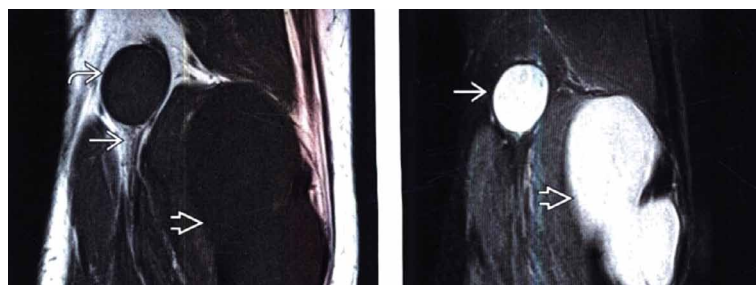


Рисунок 4. Рецидив нейрофибромы малоберцового нерва.
Picture 4. Recurrent neurofibroma of the peroneal nerve.

Таким образом, степень радикальности удаления рецидивов ООПН нервов конечностей зависит от их гистологического строения, анатомического региона и биологического поведения опухоли.

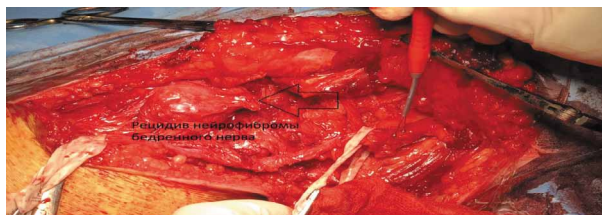


Рисунок 5. интраоперационный нейрофизиологический мониторинг при удалении рецидива нейрофибромы бедренного нерва у пациентки с заболеванием нейрофиброматоз 1 типа.

Picture 5. intraoperative neurophysiological monitoring during removal of recurrence of neurofibroma of the femoral nerve in a patient with neurofibromatosis type 1.

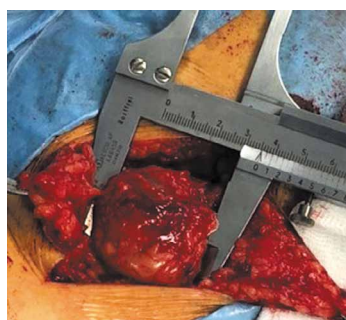


Рисунок 6. Рецидив невриномы заднего кожного нерва бедра.
Picture 6. Recurrent neuroma of the posterior femoral cutaneous nerve.



Рисунок 7. Рецидив невриномы заднего кожного нерва бедра (на разрезе).
Picture 7. Recurrence of neuroma of the posterior femoral cutaneous nerve (in section).

Обсуждение полученных результатов.

Диагноз рецидива опухоли оболочек периферических нервов основывается на совокупности клинического обследования, электрофизиологических показателей и данных лучевой диагностики. И в большинстве наблюдений весьма конкретен, тогда как тактика лечения может значительно варьировать и включать в себя: динамическое наблюдение или хирургическое удаление новообразования различными методиками.

При выборе оперативного лечения основное внимание обращается на предполагаемый гистологический характер опухоли, размер, временной интервал между удалением опухоли и возникновением рецидива, распространение опухоли в окружающие ткани, анатомический регион, и исходя из полученных данных планируем вид предполагаемого хирургического вмешательства.

Одним из показаний к выполнению блок резекции с иссечением нервного ствола, без его восстановления являются данные интраоперационной биопсии. При ЗООПН подтвержденной интраоперационной биопсии выполняется блок резекция в пределах неизмененных тканей.

При доброкачественном характере опухоли, в зависимости от гистоструктуры производится: при шванномах и солитарных нейрофибромах удаление образования вместе с капсулой с сохранением нервных пучков, при плексиформных нейрофибромах без капсулы операция выбора является иссечение объемного образования вместе с нервным стволом с последующим швом нерва,

Поражение нескольких анатомических регионов, распространенность опухоли, грубое вовлечение в неопластический процесс внутренних органов и магистральных сосудов затрудняют выполнение радикального хирургического вмешательства с удалением пораженных тканей в едином блоке. В ряде случаев такие хирургические вмешательства не только могут обуславливать выраженный неврологический дефицит, в виде снижения силы конечностей вплоть до парезов, но и приводить к образованию обширных дефектов нервного ствола или к ампутации конечности.

При катamnестическом исследовании на протяжении 12 лет после хирургического удаления рецидивов опухолей периферических нервов выявлена статистически значимая зависимость между полным и частичным микрохирургическим удалением опухоли: при частичном удалении рецидива опухоли из оболочек периферических нервов частота и время возникновения рецидива гораздо выше.

Стремление к максимальному объему резекции является относительным гарантом снижения числа рецидивов, с другой стороны, увеличивает риск неврологических нарушений. При выраженном нарушении проводимости по заинтересованному нервному стволу, обязательно нужно стремиться к максимальному радикализму хирургического лечения, но при отсутствии клинического проявления необходимо помнить об этом на операции.

Залогом успешной профилактики послеоперационных осложнений является адекватная полная предоперационная подготовка пациентов, современное медицинское оборудование, точное знание анатомии интересующей области, сохранении надежного кровоснабжения тканей, аккуратное обращение с нервными стволами, а также привлечение к операции комплексной бригады специалистов (общих хирургов, сосудистых хирургов).

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 122012600243–7.

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 122012600243–7.

ORCID авторов/ORCID of authors

Долгушин Артем Андреевич/Dolgushin Artem Andreevich
<https://orcid.org/0000-0001-8974-1953>

Орлов Андрей Юрьевич/Orlov Andrey Yurevich
<https://orcid.org/0000-0001-6597-3733>

Мурзаева Джамиля Адильхановна/Murzaeva Dzhamilyu
Adilhanovna — <https://orcid.org/0000-0002-2801-4485>

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

Назаров Александр Сергеевич/Nazarov Alexander
Sergeevich — <https://orcid.org/0000-0002-5727-599>

Кудзиев Андрей Валериевич/Kudziev Andrey Valerievich
<https://orcid.org/0000-0001-9061-5014>

Литература/References

1. Belakhova SM, Rodriguez FJ. Diagnostic Pathology of Tumors of Peripheral Nerve. *Neurosurgery*. 2021 Feb 16;88(3):443–456. doi: 10.1093/neuros/nyab021.
2. Берснев, В. П. Практическое руководство по хирургии нервов / В. П. Берснев, Г. С. Кокин, Т. О. Извекова. — СПб., 2009. — Т. 1.-2. — 561 с. [Bersnev, V. P. Practical guide to nerve surgery / V. P. Bersnev, G. S. Kokin, T. O. Izvekov. — St. Petersburg, 2009. — Т. 1.-2. — 561 p.]
3. Орлов, А. Ю. Виды оперативных вмешательств при удалении опухолей периферических нервов конечностей / А. Ю. Орлов, Г. С. Кокин // Рос. нейрохир. журн. им. проф. А. Л. Поленова. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 22–27 [Orlov, A. Yu. Types of surgical interventions in the removal of tumors of peripheral nerves of extremities / A. Yu. Orlov, G. S. Kokin // *Ros. neurosurgeon. magazine them. prof. A. L. Polenov*. — 2012. — V. 4, No. 2. — P. 22–27]
4. Орлов А. Ю. Рецидивы и продолженный рост опухоли периферических нервов после хирургического лечения / А. Ю. Орлов // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. — т. VIII. — № 2. — СПб, 2016. — С. 38–45. [Orlov A. Yu. Relapses and continued growth of peripheral nerve tumors after surgical treatment / A. Yu. Orlov // *Russian Neurosurgical Journal. prof. A. L. Polenov*. — Vol. VIII. — No. 2. — St. Petersburg, 2016. — P. 38–45.]
5. Мурзаева Д. А., Забродская Ю. М., Долгушин А. А., Доброгорская Л. Н., Орлов А. Ю. Ретроспективное когортное исследование патоморфологических особенностей рецидивных шванном и нейрофибром. *Сеченовский вестник*. 2021 [Murzaeva D. A., Zabrodskaya Yu. M., Dolgushin A. A., Dobrogorskaya L. N., Orlov A. Yu. A retrospective cohort study of the pathological features of recurrent schwannomas and neurofibromas. *Sechenovskiy vestnik*. 2021]
6. Орлов А. Ю. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов. — Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. — т. VII. — № 3. — Спб. — 2015. — С. 21–28. [Orlov A. YU. Zlokachestvennyye opuholi iz obolochek perifericheskikh nervov. — *Rossiiskij neirohirurgicheskij zhurnal im. prof. A. L. Polenova*. — t. VII. — № 3. — Spb. — 2015. — S. 21–28.]
7. Диагностика и лечение рецидива злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов (обзор литературы и клиническое наблюдение). Каприн А. Д., Рубцова Н. А., Халимон А. И., Левшакова А. В., Рябов А. Б., Пикин О. В., Амиралиев А. М., Волченко Н. Н., Бруслинская А. Б. *Радиология — практика*. 2017; 3 (63): 29–38 [Diagnosis and treatment of recurrence of a malignant tumor from the sheaths of peripheral nerves (literature review and clinical observation). Kaprin A. D., Rubtsova N. A., Khalimon A. I., Levshakova A. V., Ryabov A. B., Pikin O. V., Amiraliev A. M., Volchenko N. N., Bruslinskaya A. B. *Radiology — practice*. 2017; 3(63):29–38]
8. Орлов А. Ю., Долгушин А. А., Назаров А. С., Кудзиев А. В., Олейник Е. А. Большие и гигантские опухоли оболочек периферических нервов. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2020. Т. 12. № 3. С. 22–30. [Orlov A. Yu., Dolgushin A. A., Nazarov A. S., Kudziev A. V., Oleinik E. A. Large and giant peripheral nerve sheath tumors. *Russian neurosurgical journal. Professor A. L. Polenov*. 2020. V. 12. No. 3. S. 22–30.]
9. Шелехова, К. В. Интраневральная периневриома: клинико-морфологическая характеристика и молекулярно-генетическое исследование гена нейрофиброматоза типа 2 / К. В. Шелехова, Р. Пима, А. Ю. Орлов, Д. В. Казаков // Архив Патологии. — 2008. — No 4. — С. 20–22. [Shelekhova, K. V. Intraneural perineurioma: clinical and morphological characteristics and molecular genetic study of the neurofibromatosis type 2 gene / K. V. Shelekhova, R. Pima, A. Yu. Orlov, D. V. Kazakov // *Archive of Pathology*. — 2008. — No 4. — S. 20–22.]
10. Liu Q., Zhang H., Jiang X., et al. Factors involved in cancer metastasis: a better understanding to «seed and soil» hypothesis. *Mol Cancer*. 2017 Dec 2; 16(1): 176. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0742-4>. PMID: 29197379.
11. Kuzet SE, Gaggioli C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil. *Cell Tissue Res*. 2016 Sep; 365(3): 607–19. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2467-x>. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27474009.
12. Ishii G., Ochiai A., Neri S. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Apr 1; 99(Pt B): 186–196. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.07.007>. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26278673.
13. Eble J. A., Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2019 Jun; 36(3): 171–198. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-09966-1>. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30972526.



ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ МОДЕЛЬ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А. Н. Кондратьев¹, Л. М. Ценципер¹, В. В. Афанасьев², Ю. С. Александрович³

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

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

³ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический медицинский Университет, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Проблемы, связанные с лечением тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (НКИ), побуждают врачей и ученых к поиску и использованию новых лекарственных схем. SARS-CoV-2 вызывает выраженный воспалительный, метаболический ответ организма, поражение эндотелия, развитие тяжелой гипоксии. Центральная нервная система участвует в регуляции воспалительного ответа организма на патологический агент, реализации процессов саногенеза. Создание условий для реализации генетически заложенных защитных механизмов — одна из основных терапевтических задач. Фармакологическая защита клеток более эффективна в условиях устойчивого функционального состояния — нейровегетативной стабильности. Оптимальными цитопротективными препаратами в условиях «метаболического хаоса», созданного НКИ, являются лекарственные средства, содержащие естественные энергетические субстраты. Одним из таких препаратов является Цитофлавин.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: дать теоретическое обоснование и практическое подтверждение целесообразности применения двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации у больных НКИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: пациентам с тяжелой формой НКИ на фоне проведения нейровегетативной стабилизации вводились высокие дозы Цитофлавина, 50 мл в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: введение высоких доз Цитофлавина на фоне созданной вегетативной стабильности позволяло создать оптимальный уровень метаболической защиты клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, Covid-19, нейровегетативная стабилизация, метаболическая протекция, Цитофлавин.

Для цитирования: Кондратьев А. Н., Ценципер Л. М., Афанасьев В. В., Александрович Ю. С. Двухкомпонентная модель нейровегетативной и метаболической стабилизации у больных с осложненным течением коронавирусной инфекции Covid-19. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):59–66

TWO-COMPONENT MODEL OF NEUROVEGETATIVE AND METABOLIC STABILIZATION IN PATIENTS WITH COMPLICATED COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

A. N. Kondratiev¹, L. M. Tsentsiper¹, V. V. Afanasiev², Yu. S. Aleksandrovich³

¹“Polenov Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre”, Saint Petersburg, Russia

²NW State Medical University named after Ilia I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia,

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY. The problems associated with the treatment of severe forms of new coronavirus infection (NCI) encourage doctors and scientists to search for and use new drug regimens. SARS-CoV-2 causes a pronounced inflammatory, metabolic response of the body, endothelial damage, and the development of severe hypoxia. The central nervous system participates in the regulation of the inflammatory response of the body to a pathological agent, the implementation of the processes of sanogenesis. Creating conditions for the implementation of genetically embedded protective mechanisms is one of the main therapeutic tasks. Pharmacological protection of cells is more effective in conditions of stable functional state — neurovegetative stability. Optimal cytoprotective drugs in the conditions of «metabolic chaos» created by the NCI are drugs containing natural energy substrates. One of these drugs is Cytoflavin.

THE AIM OF THE WORK is to provide a theoretical justification and practical confirmation of the feasibility of using a two-component model of neurovegetative and metabolic stabilization in patients with NCI.

METHODS: high doses of Cytoflavin, 50 ml per day, were administered to patients with severe NCI against the background of neurovegetative stabilization.

CONCLUSION: the introduction of high doses of Cytoflavin against the background of the created vegetative stability makes it possible to create an optimal level of metabolic protection of cells.

KEY WORDS: new coronavirus infection, Covid-19, neurovegetative stabilization, metabolic protection, Cytoflavin.

For citation: Kondratiev A. N., Tsentsiper L. M., Afanasiev V. V., Aleksandrovich Yu. S. Two-component model of neurovegetative and metabolic stabilization in patients with complicated course of coronavirus infection Covid-19. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):59–66

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия

ВНС — вегетативная нервная система

ГАМК — гаммааминомасляная кислота

НКИ — новая коронавирусная инфекция

НВС — нейровегетативная стабилизация

ПНС — парасимпатическая нервная система

СНС — симпатическая нервная система

ЦНС — центральная нервная система

PARP — поли(АДФ-рибоза)-полимеразы

Пандемия нового коронавируса SARS-CoV-2 принесла в медицинское сообщество множество проблем, вопросов, дискуссий, мнений. Специфические (свойственные только этой инфекции) паттерны клинических, лабораторных, инструментальных данных, высокая летальность при тяжелых случаях заболевания и отсутствие ожидаемой эффективности от проводимой терапии, а также необходимость срочно принимать решения, не надеясь на скорое получение рекомендаций, подтвержденных методами научно-доказательной медицины. Все это в совокупности за короткое время изменило привычные протоколы и стандарты врачебного мышления. В данной статье представлена разработанная нами методика профилактики и коррекции избыточной воспалительной реакции и метаболических нарушений у больных с тяжелым и среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции (НКИ). Мы используем термин «двухкомпонентная модель», потому что в основе предложенной методики лежит нейровегетативная стабилизация (НВС) и упреждающее введение препарата Цитофлавин.

Патогенетическое обоснование проведения нейровегетативной стабилизации (НВС) обусловлено тем, что реакция организма на повреждающее воздействие в норме является комплексной и интегративной [1]. В зависимости от уровня протекания реакции выделяют молекулярные, клеточные, организменные, популяционные, биоценоотические стрессовые реакции [2]. У млекопитающих одной из самых распространенных, типовых является реакция «дерись (бей) или беги», описанная в 1915 г. У. Кэнноном [3]. В соответствии с учением Л. А. Орбели, «стрессоры» вызывают со стороны симпатической нервной системы адаптационную реакцию, которая выражается в изменении ее трофической регуляции [4].

Универсальный неспецифический ответ нервной системы на комплекс связанных с воспалением сиг-

налов включает множество реакций, интегрированных в биологически целесообразные функциональные системы. Наиболее характерный и универсальный ответ — это лихорадка, повышение температуры тела, которое в конечном итоге способствует ликвидации инфекционных агентов, обезвреживанию токсинов, активации метаболических процессов.

Работами последних десятилетий доказана роль центральных нейромедиаторных систем (адренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической, холинергической) в регуляции функционирования иммунной системы [5, 6].

При попадании антигена в организм локальная активация иммунных клеток приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, которые, воздействуя на рецепторы, формируют афферентные сигналы в центральной нервной системе (ЦНС). Если выброс местных медиаторов воспаления в кровоток достаточно устойчив, происходит активация двух основных осей стресса: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатической нервной системы (СНС). Системное влияние ЦНС на воспалительные процессы в организме осуществляется как опосредовано (через изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и других «гормональных осях»), так и напрямую. Прямая нервная регуляция воспалительного ответа осуществляется вегетативной нервной системой (ВНС), при этом симпатическая и парасимпатическая нервные системы играют разные роли в регуляции реакции организма больного на воспаление [7, 8].

Информацию о воспалительном процессе ЦНС получает несколькими путями: 1. Рефлекторно — через периферические нервы, левый (преимущественно афферентный) блуждающий нерв, афферентные сигналы, формирующие как системное, так и локализованное воспаление. 2. Синтез цитокинов миелиноидными клетками мозга (перивентрикулярные макрофаги, микроглия). 3. Прямое проникновение цитокинов через поврежденный гематоэнцефалический барьер [9].

Одно из первых упоминаний о влиянии СНС на воспаление можно найти в статье 1903 года. Meltzer SJ и соавт. выполнили хирургическую местную симпатэктомию уха у кроликов после провокации воспаления инокуляцией стафилококками. Они пришли к выводу, что «отношения симпатического нерва к течению воспаления обусловлены функциями, отличными от вазоконстрикции и вазодилатации» [10].

Активация симпатического отдела ВНС приводит к характерной для воспалительного процесса симптоматике: повышение артериального давления, тахикардия, увеличение частоты дыхания, повышение температуры тела. Другим основным, но менее очевидным эффектом повышения активности СНС является иммуносупрессия. С одной стороны, это приспособительная реакция, которая снижает активность реакций на чужеродный антиген, с другой стороны, это повышение восприимчивости организма к инфекции [11, 12].

Активация СНС при воспалении приводит к высвобождению нейромедиаторов: норадреналина, АТФ, нейропептида Y и оксида азота. Все нейромедиаторы оказывают непосредственное влияние на иммунные клетки: Т-и В-лимфоциты, антиген-презентирующие, стромальные клетки, гранулоциты, макрофаги и тучные клетки [11, 12].

Симпатическое влияние на иммунные клетки может быть прямым, через адренорецепторы иммунных клеток, или косвенным, через регуляцию кровотока или лимфотока, распределение и продукцию лимфоцитов, или модулируя высвобождение провоспалительных пептидов, таких как вещество P из сенсорных нервных окончаний, которые среди прочих экспрессируют α -адренорецепторы. Рекрутирование и перераспределение воспалительных клеток также контролируется СНС. СНС через β -адренорецепторы осуществляет регуляцию циркадных изменений в распределении лейкоцитов, рекрутирование моноцитов из селезенки, генерацию лейкоцитов в костном мозге [12, 13, 14].

Закрепление симпатотонии во времени формирует особое устойчивое патологическое состояние получившее название аллостаз. В условиях аллостаза симпатотония и инфекционный воспалительный процесс могут сосуществовать продолжительный период времени и оказывать влияние друг на друга. Результаты такого взаимодействия, как и его влияние на эффективность лечения, на сегодняшний день изучены недостаточно. Накопились данные, свидетельствующие о том, что хроническая активация СНС путем изменения функции иммунных клеток способствует гипертрофии и фиброзу сердца [15].

Стройную концепцию участия в воспалительном процессе парасимпатической нервной системы (ПНС) разработал коллектив лаборатории биомедицинских наук Нью-Йоркского исследовательского института, под руководством К. J. Tracey. В 2002 году он опубликовал в журнале «Nature» статью «The inflammatory reflex», в которой описал «воспалительный рефлекс» — ваго-вагальный рефлекторный механизм регуляции как локализованного, так и системного воспалительного процесса [16]. Согласно теории К. J. Tracey, афферентная информация поступает в ЦНС по афферентным порциям блуждающего нерва. Периферические вагусные афференты могут активироваться путем прямого ответа на бактериальные липополисахариды и цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α , ин-

терлейкины 1 и 6, и интерферон-гамма. Афферентная часть блуждающего нерва передает проанализированный и встроенный в гармоничную жизнедеятельность организма сигнал клеткам органов преимущественно ретикулоэндотелиальной системы: селезенка, печень, кишечник. Поступившая таким образом информация предотвращает избыточный синтез провоспалительных цитокинов. Ацетилхолин, доставленный непосредственно в клетки, воздействует на базовые процессы экспрессии генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления [17, 18].

Приведенная схема лишь в общих чертах описывает механизм участия ЦНС и ВНС в регуляции как системного, так и локализованного воспалительного процессов без учета сложных и многочисленных взаимосвязей и механизмов интеграции на системном, организменном уровне.

Дисбаланс активности СНС и ПНС — одна из причин избыточности системного воспалительного ответа. Исходя из этого, основная задача первого компонента — формирование гармоничной активности ЦНС, обеспечивающей биологически целесообразную согласованность жизнедеятельности симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

В деталях изученные метаболические нарушения, развивающиеся при гипоксии, являются теоретическим обоснованием для проведения упреждающего метаболического программирования. Один из основных патологических факторов при Covid-19 — гипоксия, которая приводит к энергетическому дефициту. Основная идея второго компонента нашей модели — предотвратить недостаточность субстратов, участвующих в окислительном фосфорелировании. В основе лежит гипотеза о возможности предупреждать некоторые метаболические нарушения путем создания повышенных концентраций субстратов и ферментов определенных метаболических цепочек.

Цель работы — дать теоретическое обоснование и практическое подтверждение целесообразности применения двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации у больных НКИ.

Решение этих задач невозможно без создания функционального состояния вегетативной стабильности. Фармакологическое создание «лечебной доминанты», на наш взгляд, является необходимым условием для реализации действия антигипоксантов, цитопротекторов и многих других препаратов, обеспечивающих нормализацию гомеостаза. Их действие невозможно вне стабильного функционального состояния. Цель, лежащая в основе концепции «лечебной доминанты» — формирование и поддержание жизнедеятельности временно господствующей рефлекторной системы, обеспечивающей условия для саногенеза.

Какие препараты способны создать «лечебную доминанту», сформировать наиболее близкое к естественному пассивно оборонительному состоянию? Основными препаратами, на наш взгляд, являются

опиоиды и альфа-2-адреноагонисты. Ствол головного мозга формирует доминирующий регуляторный уровень за счет выключения несущественных в данный момент уровней регуляции. Составной частью нейрорегуляторных систем ствола головного мозга являются опиоидная и адренергическая антиноцицептивные системы [19]. Они способствуют функциональной интеграции многочисленных механизмов компенсации, адаптации и саногенеза при патологическом воздействии на организм. Опиоидные анальгетики и альфа-2-адреноагонисты оказывают направленное фармакологическое воздействие на нейрорегуляторные системы ствола головного мозга, способствуют сохранению его интегративных и регуляторных функций, снижению уровня симпатотонии и активизации трофотропных систем (в том числе, парасимпатической нервной системы), необходимых для саногенеза [20, 21]. Ведущая роль опиоидных анальгетиков и альфа-2 адреноагонистов в стабилизации функционального состояния вегетативной нервной системы подтверждена данными, полученными физиологами, фармакологами, патофизиологами, врачами, как в эксперименте, так и в клинической работе [22].

Адювантные лекарственные вещества, способствующие поддержанию «лечебной доминанты», представлены гипнотиками, анксиолитиками, противосудорожными средствами, миорелаксантами.

В своей практике мы используем комбинацию фентанила и клонидина (или дексметомидина) в виде постоянной внутривенной инфузии в сочетании с гипнотиком (барбитураты и/или бензодиазепины, или пропофол). Оптимальными дозами препаратов, на наш взгляд, являются: фентанил — 0,2–1,5 мкг/кг/ч, клонидин — 0,2–1 мкг/кг/ч, дексметомидин 0,4–1,4 мкг/кг/ч, пропофол — 0,5–2 мг/кг/ч, тиопентал натрия — 1–4 мг/кг/ч, диазепам — 0,4–0,5 мг/кг, мидозалам — 0,05–0,2 мг/кг/ч. Следует подчеркнуть, что при длительном проведении лечебного наркоза (более 12 часов) использование пропофола нежелательно из-за развития «синдрома инфузии пропофола».

При умеренно выраженной вегетативной нестабильности рационально использовать клонидин или дексметомидин в указанных выше дозах.

Оценка эффективности проводимой терапии проводится по клиническим и лабораторным критериям. Клинические признаки: уровень седации от 3 до 6 баллов по шкале RAMSAY; отсутствие судорог и повышения мышечного тонуса; нормализация микроциркуляции; нормализация температуры тела; стабилизация гемодинамики, частоты дыхания; если проводится искусственная вентиляция легких — полная синхронизация с аппаратом; индекс Кердо близкий к «0». Лабораторные признаки: нормализация кислотно-щелочного состояния, содержания в крови глюкозы, альбумина, натрия, креатинкиназы.

Когда достигнута вегетативная стабильность, метаболическая защита клеток становится одной из приоритетных задач. Наиболее логичными для

решения этой задачи являются комплексные препараты, своеобразного «фармакологического аккорда», типа Цитофлавина [23].

Цитофлавин® представляет собой поликомпонентное лекарственное средство, содержащее в составе янтарную кислоту (сукцинат), никотинамид, инозин, рибофлавин. Согласно инструкции, препарат «усиливает интенсивность аэробного гликолиза, что приводит к активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот, а также стимулирует синтез γ -аминомасляной кислоты в нейронах. Цитофлавин® увеличивает устойчивость мембран нервных и глиальных клеток к ишемии, что выражается в снижении концентрации нейроспецифических белков, характеризующих уровень деструкции основных структурных компонентов нервной ткани. Цитофлавин® улучшает коронарный и мозговой кровотоки, активизирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению когнитивных функций мозга [24, 25, 26, 27]. Препарат включен в действующие клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

Ингредиенты Цитофлавина обеспечивают последовательный ход реакций гликолиза (инозин + НАД⁺), цикла Кребса (сукцинат + рибофлавин) и фосфорилирования (рибофлавин + сукцинат), за счет чего восстанавливается метаболизм мозга и сопряженный с ним мозговой кровоток [24] (рис. 1).

По нашему мнению, препарат «выравнивает» интенсивность метаболических процессов в том числе в клеточном массиве головного мозга. Цитофлавин® оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие благодаря наличию в составе никотинамида, а также способствует снижению уровня гликемии.

Некоторые рецепторы играют особую роль в татогенезе при SARS-CoV-2 и имеют прямое отношение к разбору действия цитофлавина. Так, сверхэкспрессия важного арилуглеводородного рецептора и, связанного с ним, ядерного НАД⁺-потребляющего фермента поли-(АДФ-рибоза) — полимеразы-1, более известного как PARP-1, и расположенных во всех без исключения клетках, вызывает разрушение НАД⁺-содержащих белков и массовую гибель клеток из-за критического снижения АТФ в них. Активацию PARP-1 можно назвать «Аппиевой дорогой», приводящей больного к COVID-19 к смерти [23, 28, 29]. Никотинамид — легкодоступный ингибитор PARP-1. Рецептуры с никотинамидом, оказывают выраженное лечебное действие при SARS-CoV-2, особенно, у лиц пожилого возраста. Цитофлавин, — готовая рецептура, которая содержит никотинамид, для назначения в качестве ингибитора PARP-1 [23].

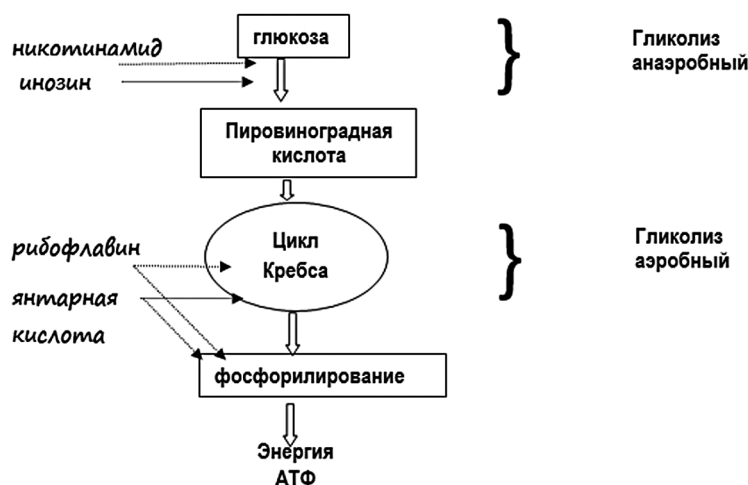


Рисунок 1. Точки приложения ингредиентов цитофлавина в промежуточном обмене веществ (ингредиенты препарата «покрывают» многие реакции промежуточного обмена).

Figure 1. Points of application of cytoflavin ingredients in intermediate metabolism (drug ingredients “cover” many reactions of intermediate metabolism).

За время лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 нами была разработана схемы введения Цитофлавина, обеспечивающая, на наш взгляд, оптимальный уровень «метаболического программирования» при этой патологии.

Схема введения препарата Цитофлавин® пациентам старше 18 лет со среднетяжелым течением Covid 19 может быть стандартной: 10 мл 2 раза в сутки внутривенно капельно в разведении на 250 мл физиологического раствора. Пациентам с массой тела более 90 кг вводится 20 мл препарата 2 раза в сутки в разведении на 250 мл физиологического раствора.

При наличии в инфекционном отделении инфузомата, хорошей переносимости препарата, а также больным с тяжелым течением Covid 19 предлагается более интенсивная схема «метаболического программирования»: 10 мл Цитофлавина® внутривенно в течение 30 минут в разведении на 250 мл физиологического раствора, после этого начинается постоянная внутривенная инфузия 50 мл Цитофлавина® со скоростью 5 мл в час. В ночное время инфузия не проводится. Таким образом, пациент получает 60 мл препарата в сутки (рис. 2). Эта схема применяется только у больных с устойчивой нейровегетативной стабильностью.

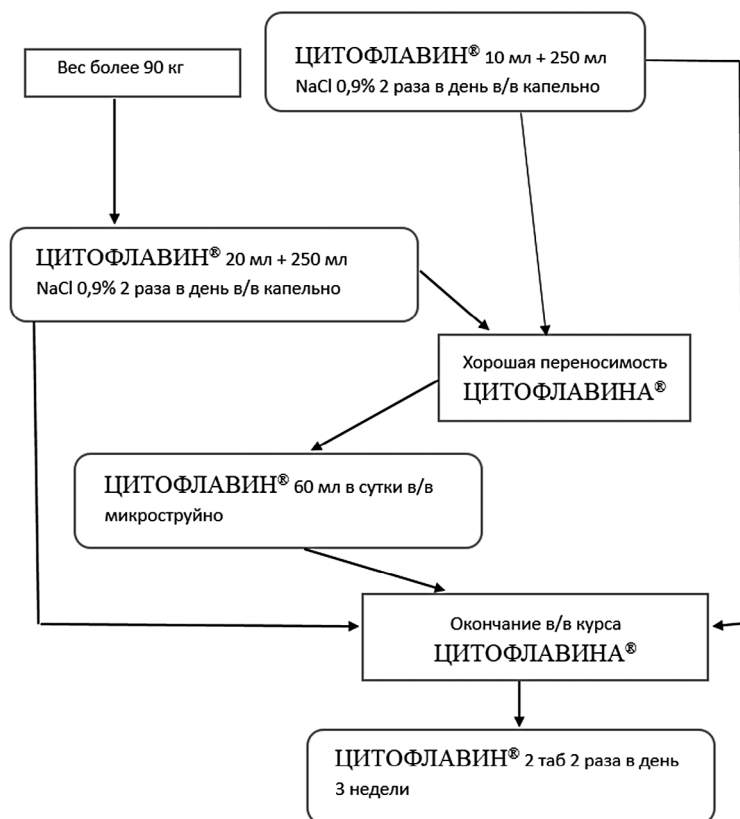


Рисунок 2. Схема «метаболического программирования» у пациентов со среднетяжелым течением Covid 19.
Figure 2. The scheme of «metabolic programming» in patients with moderate severe Covid 19.

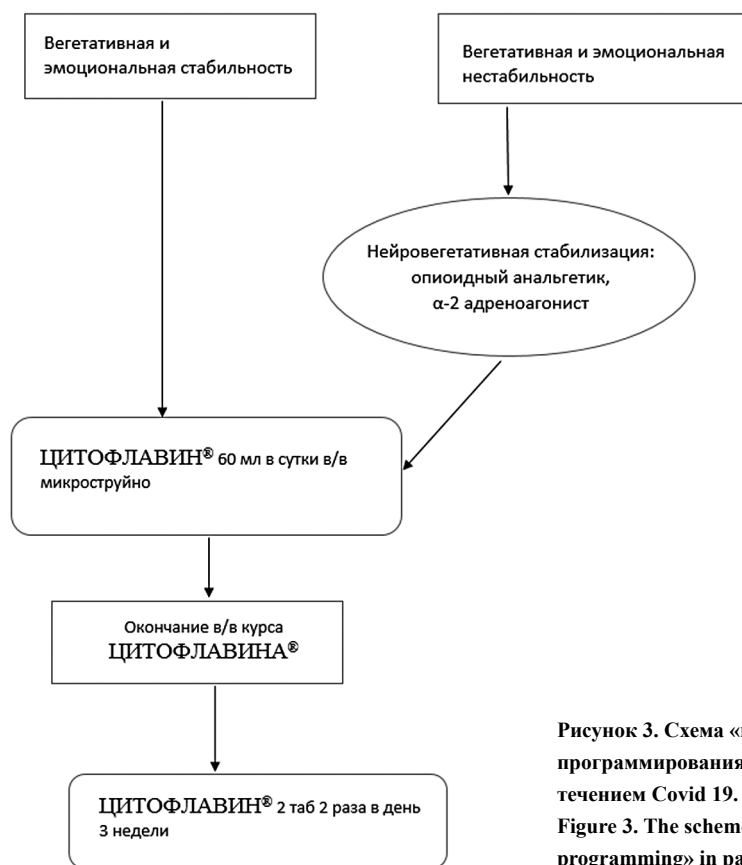


Рисунок 3. Схема «метаболического программирования» у пациентов с тяжелым течением Covid 19.
Figure 3. The scheme of «metabolic programming» in patients with severe Covid 19.

У пациентов с тяжелым течением НКИ, при симптомах симпатотонии, делирия, болевом синдроме терапия проводится в отделении реанимации или интенсивной терапии и начинается с инфузии вегетостабилизирующих препаратов. При достижении вегетативной стабильности начинается инфузия Цитофлавина, вегетостабилизирующая терапия в дальнейшем продолжается параллельно с введением Цитофлавина® (рис. 3).

Длительность проведения вегетостабилизирующей терапии определяется клинически, пациент 1 раз в 2–5 дней выводится в «диагностическое окно», когда введение препаратов прекращается и оценивается активность симпатической нервной системы, выраженность болевого синдрома. В зависимости от результатов принимается решение о продолжении или прекращении вегетостабилизирующей терапии.

Обязательным условием для начала терапии Цитофлавином® является соблюдение общереанимационных принципов: адекватная гемодинамика, микроциркуляция и удовлетворительная оксигенация. Мы начинали терапию при SpO₂ не менее 95 % и PaO₂ не менее 80 mmHg. Каких-либо нежелательных явлений, которые можно было бы связать с такой схемой введения и суточной дозой Цитофлавина®, мы не наблюдали. Поскольку постоянная внутривенная инфузия препарата проводится на фоне вегетостабилизирующей терапии, нет оснований опасаться клинически значимых колебаний артериального дав-

ления, частоты сердечных сокращений, судорожной активности на электроэнцефалограмме.

Противопоказанием к использованию этой методики может быть только индивидуальная непереносимость входящих в состав Цитофлавина® компонентов.

Весь комплекс необходимой пациенту фармакотерапии проводится на этом фоне по общим правилам и рекомендациям.

Продолжительность внутривенной терапии Цитофлавином® составляет 7–14 дней. В дальнейшем пациент переводится на таблетированные формы препарата: 2 таблетки 2 раза в день в течение 3 недель. При невозможности приема таблетированных форм per os (наличие назогастрального зонда, гастростомы), продолжается внутривенная инфузия Цитофлавина® до стабилизации состояния пациента. Повторные курсы введения Цитофлавина®, особенно больным сахарным диабетом, рекомендуется проводить 2–3 раза в год.

Заключение. Среднетяжелое и тяжелое течение новой коронавирусной инфекции Covid-19 характеризуется развитием цитокинового шторма, делирия, болевого синдрома, симпатотонией, гипоксемией и гипоксией органов и тканей. Одной из важнейших задач в лечении НКИ является снижение активности воспалительного ответа, создание условий для активации саногенетических механизмов, сохранения регуляторных и интегративных функций ЦНС. Оптимальными препаратами, обеспечивающими решение этих задач, являются опиоиды и альфа-2 адrenoагонисты. В усло-

виях вегетативной нестабильности действие большинства препаратов значительно снижено или отсутствует. Обеспечение вегетативной стабильности, создание лечебной доминанты, направленной на реализацию саногенетических процессов будет также способствовать реализации цитопротективных функций различных препаратов, в том числе Цитофлавина.

Ингредиенты Цитофлавина, «собранные» вместе, выполняют «ремонтную функцию», восстанавливая пострадавшие метаболические цепочки в промежуточном обмене веществ и окислительном фосфорилировании, а это гарантия энергобезопасности. В стадии заболевания, когда еще отсутствуют грубые нарушения метаболических процессов, а преобладает «информационный хаос», Цитофлавин эффективен, по-видимому, как фармакологический комплекс, программирующий определенный уровень окислительного фосфорилирования. На наш взгляд, создание вегетативной стабильности и высокие дозы цитопротективных препаратов, в частности Цитофлавина, могут защитить клетки от гипоксии и энергетического голодания, обеспечить необходимый для данного функционального состояния уровень метаболизма.

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:

Кондратьев Анатолий Николаевич/ Kondratyev Anatolij Nikolaevich — <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Ценципер Любовь Марковна/ Tsentsiper Lyubov' Markovna <https://orcid.org/0000-0001-7527-7707>

Александрович Юрий Станиславович/ Aleksandrovich Yurij Stanislavovich — <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Афанасьев Василий Владимирович/ Afanas'ev Vasilij Vladimirovich — <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Литература/References

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина; 1975 [Anohin P. K. Essays on the physiology of functional systems. M.: Medicina; 1975 (in Russ)]
2. Дерюгина А. В., Мартусевич А. А., Веселова Т. А. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма. Известия Уфимского научного центра РАН. 2015;3:58–63 [Deryugina A. V., Martusevich A. A., Veselova T. A. Molecular and cellular mechanisms of stress response realization in the organism. Izvestiya Ufimskogo nauchnogo centra RAN. 2015;3:58–63 (in Russ)].
3. Cannon W. B. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement. New York; London: Appleton and Company; 1915
4. Орбели Л. А. Lectures and reports. 1922–1949 гг., М.; Л.: Изд-во АН СССР; 1949 [Orbeli L. A. Lekcii i doklady 1922–1949 gg., М.; Л.: Izd-vo AN SSSR; 1949 (in Russ)]
5. Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Цибизова А. А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах. Иммунология. 2017;38(1):49–59 [Samotrueva M. A., Yasyenyavskaya A. L., Tsbizova A. A. et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. Immunology. 2017;38(1):49–59 (in Russ)]. doi:10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
6. Крыжановский Г. Н., Акмаев И. Г., Магаева С. В., Морозов С. Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медкнига; 2010 [Kryzhanovskij G. N., Akmaev I. G., Magaeva S. V., Morozov S. G. Neuroimmunoendocrine interactions in norm and pathology. M.: Medkniga; 2010 (in Russ)]
7. Chobanyan-Jürgens K, Jordan J. Autonomic nervous system activity and inflammation: Good ideas, good treatments, or both? American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2015;309(12): H1999-H2001
8. Tanaka S, Hammond B, Rosin DL et al. Neuroimmunomodulation of tissue injury and disease: an expanding view of the inflammatory reflex pathway. Bioelectron Med. 2019; Aug 13;5:13. doi: 10.1186/s42234-019-0029-8
9. Sepsis and non-infectious systemic inflammation. From biology to critical care. Edit. by Jean-Marc Cavaillon and Cristophe Adrie, Wiley-VCH Verlag GmH & Co KGaH, Weinheim. 2009;425
10. Meltzer SJ, Meltzer C: On a difference in the influence upon inflammation between the section of the sympathetic nerve and the removal of the sympathetic ganglion. J Med Res. 1903;10:135–41
11. Jänig W. Sympathetic nervous system and inflammation: A conceptual view. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2014;182:4–14. doi: 10.1016/j.autneu.2014.01.004.
12. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. Arthritis Research & Therapy. 2014;16(6):504. doi:10.1186/s13075-014-0504-2
13. Chobanyan-Jürgens K, Jordan J. Autonomic nervous system activity and inflammation: Good ideas, good treatments, or both? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Dec 15;309(12): H1999–2001. doi:10.1152/ajpheart.00826.2015.
14. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP et al. The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: The brain and the immune system. Pharmacological Reviews. 2000;52(4):595–638
15. Di Battista AP, Rhind SG, Hutchison MG, et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. J Neuroinflammation. 2016; 13: 40. doi:10.1186/s12974-016-0500-3
16. Tracey K. J. The inflammatory reflex. Nature. 2002;420:853–9. doi:10.1038/nature01321.
17. Oke S.L, Tracey K. J. From CNI-1493 to the immunological homunculus: Physiology of the inflammatory reflex. Journal of Leukocyte Biology. 2008;83(3): 512–7. doi: 10.1189/jlb.0607363

18. Tracey K. J. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 2007;117: 289–296. doi: 10.1172/JCI30555
19. Неспецифические системы мозга. Под ред. Кратина Ю. Г., Сотниченко Т. С. Л.: Наука; 1987 [Nonspecific brain systems. Pod red. Kratina YU.G., Sotnichenko T. S. L.: Nauka; 1987 (in Russ)]
20. Кондратьев А. Н., Назаров Р., Румянцева М. В., Ценципер Л. М. Альфа-2 адrenoагонисты в нейроанестезиологии и интенсивной терапии: пособие для врачей. Санкт-Петербург; 2020 [Kondrat'ev A. N., Nazarov R., Romyanceva M. V., Tsentsiper L. M. Alpha-2 adrenoagonists in neuroanesthesiology and intensive care: a manual for doctors. Sankt-Peterburg; 2020 (in Russ)]
21. Кондратьев А. Н., Ценципер Л. М., Кондратьева Е. А. и др. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга. Анестезиология и реаниматология. 2014;1:82–4 [Kondratyev A. N., Tsentsiper L. M., Kondratyeva E. A. et al. Neurovegetative stabilization as a pathogenetic therapy for brain damage Anesteziologiya i reanimatologiya. 2014;1:82–4 (in Russ)]
22. Kondratyev A. N. Usage of alpha-2 agonists and opioids in neuroanesthesia: twenty years of experience. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain.* 2004;23(3):192–5.
23. Некоторые аспекты лечения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции Covid-19. Под ред. Кондратьева А. Н. Санкт-Петербург, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада; 2021;132 [Certain aspects of the treatment of patients with a severe form of coronavirus infection COVID-19 A Handbook for Doctors / Edited by Professor A. N. Kondratiev. Sankt-Peterburg, Associaciya anesteziologov-reanimatologov Severo-Zapada; 2021;132 (in Russ)]
24. Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике: монография. — СПб.: Тактик-Студио, 2010.— 80 с. [Afanas'ev V. V., Luk'yanova I. YU. Features of the use of cytoflavin in modern clinical practice: monograph. SPb.: Taktik-.Studio; 2010;80 (in Russ)]
25. Маджидова Ё. Н., Усманова Д. Д., Байтурсунова Ж. М. Динамика проявлений хронической ишемии мозга в процессе лечения цитофлавином. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012;9:57–62 [Madzhidova E. N., Usmanova D. D., Baýtursunova Zh. M. Dynamics of the symptoms of chronic ischemia during the treatment with Cytoflavin. ZHurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2012;9:57–62 (in Russ)]
26. Орлов Ю. П. Сукцинаты при критических состояниях и ответы на вопросы: Почему? Зачем? Кому? Когда? Сколько? СПб.; 2020;248 [Orlov YU.P. Succinates in critical conditions and answers to the questions: Why? What for? To whom? When? How much? SPb.; 2020;248 (in Russ)]
27. Hernansanz-Agustín P., Ramos E., Navarro E., et al. Mitochondrial complex I deactivation is related to superoxide production in acute hypoxia. *Redox Biol.* 2017;12:1040–51 doi: 10.1016/j.redox.2017.04.025.
28. Abdulla A-B Badaway Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Review Biosci Rep.* 2020; Oct 30;40(10): BSR 20202856. doi: 10.1042/BSR 20202856.
29. Huizenga R. Dramatic Clinical Improvement in Nine Consecutive Acutely Ill Elderly COVID-19 Patients Treated with a Nicotinamide Mononucleotide Cocktail: A Case Series. August 17, 2020. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3677428>



БИПОЛЯРНАЯ И КВАДРИПОЛЯРНАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Д. Э. Малышок¹, А. Ю. Орлов¹, А. В. Кудзиев¹, М. В. Александров^{1,2}

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова (филиал ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова МЗ РФ), Санкт-Петербург,

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Одним из ключевых методов для оценки состояния пирамидной системы является транскраниальная электростимуляция (ТЭС). Используемый при ТЭС уровень напряжения (от 200 В до 800 В) определяет неизбежные неудобства при работе. Альтернативным методом, позволяющим существенно снизить интенсивность стимуляции, является квадриполярная транскраниальная электростимуляция (квадро-ТЭС).

ЦЕЛЬ: дать сравнительную характеристику биполярной и квадриполярной ТЭС при интраоперационной оценке состояния кортикоспинального тракта при удалении новообразований в нижних отделах спинного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 15 больных с интрадуральными экстрамедуллярными опухолями спинного мозга на уровне Th11-S2 позвонков. Оценивали минимальную интенсивность стимуляции для достижения устойчивого моторного ответа с мышц-мишеней при ТЭС (биполярная ТЭС и четыре варианта квадро-ТЭС). Для разных монтажей сравнивали мощность М-волны.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 10,0$ года. При биполярной ТЭС (С3-С4) интенсивность стимула была $99 \pm 41,6$ В. При квадро-ТЭС: С3/С1-С4/С2– $64,0 \pm 30$, В ($p < 0,001$); М3/М1-М2/М4– $59,3 \pm 25,6$, В ($p < 0,001$); С3/М1-С4/М2– $52,7 \pm 20,2$, В ($p < 0,001$); М3/С1-М4/С2– $52,0 \pm 22,2$, В ($p < 0,001$). При биполярной ТЭС самая высокая мощность М-волны была у 1 пациента из 15 (6,67 %). При квадро-ТЭС у 14 пациентов из 15 было наименьшая мощность М-волны (93,3 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для достижения устойчивого моторного ответа с мышц-мишеней при использовании методики квадро-ТЭС требуется меньшая интенсивность стимуляции, чем при биполярной ТЭС. При использовании метода квадро-ТЭС оптимальное соотношение интенсивности стимула и мощности М-волны обеспечивается при диагональном монтаже М3/С1-М4/С2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моторные вызванные потенциалы, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, квадриполярный, транскраниальная электростимуляция, опухоли спинного мозга

Для цитирования: Малышок Д. Э., Орлов А. Ю., Кудзиев А. В., Александров М. В. Биполярная и квадриполярная транскраниальная электростимуляция: сравнительная характеристика. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(1-2):67–72

BIPOLAR AND QUADRIPOLEAR TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION: A COMPARATIVE CHARACTERISTIC

D. E. Malyshok¹, A. Y. Orlov¹, A. V. Kudzuev¹, M. V. Aleksandrov^{1,2}

¹Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A. L. Polenov (branch of the National Medical Research Center named after V. A. Almazov MR), Saint Petersburg, Russia

²Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT: One of the key methods for assessing the state of the pyramidal system is transcranial electrical stimulation (TES). The voltage level used in TES (from 200 V to 800 V) determines the inevitable inconvenience during operation. An alternative method that can significantly reduce the intensity of stimulation is quadripolar transcranial electrical stimulation (quad-TES).

THE PURPOSE OF THE STUDY: to give a comparative description of bipolar and quadripolar TES in the intraoperative assessment of the state of the corticospinal tract during the removal of neoplasms in the lower spinal cord.

MATERIALS AND METHODS. The study included 15 patients with intradural extramedullary tumors of the spinal cord at the level of Th11-S2 vertebrae. The minimum intensity of stimulation was assessed to achieve a stable motor response from target muscles during TES (bipolar TES and four variants of quadro-TES). The power of the M-wave was compared for different montages.

RESULTS. The average age of the patients was 59.3 ± 10.0 years. In bipolar TES (C3-C4), the stimulus intensity was 99 ± 41.6 , V. With quadro-TES: C3/C1-C4/C2– 64.0 ± 30 , V ($p < 0.001$); M3/M1-M2/M4– 59.3 ± 25.6 , V ($p < 0.001$); C3/M1-C4/M2– 52.7 ± 20.2 , V ($p < 0.001$); M3/C1-M4/C2– 52.0 ± 22.2 , V ($p < 0.001$). With bipolar TES, the highest power of the M-wave was in 1 patient out of 15 (6.67 %). With quadro-TES, 14 out of 15 patients had the highest M-wave power (93.3 %).

CONCLUSION. To achieve a stable motor response from target muscles using the quadro-TES technique we need a lower stimulation intensity than with bipolar TES. When using the quadro-TES method, the optimal ratio of the intensity of the stimulus and the power of the M-wave is provided with diagonal mounting M3/C1-M4/C2.

KEY WORDS: motor evoked potentials, neurophysiologic intraoperative monitoring, quadripolar, transcranial electrical stimulation, spinal cord tumors

For citation: Malyshok D. E., Orlov A. Y., Kudzuev A. V., Aleksandrov M. V. Bipolar and quadripolar transcranial electrical stimulation: a comparative characteristic. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022; 14(1-2):67–72

Введение. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОМ) в настоящее время является неотъемлемой частью нейрохирургической высокотехнологичной помощи [1,2,3,10]. Основными задачами ИОМ при резекции экстремедуллярных опухолей является контроль за состоянием спинномозговых корешков и проводимостью спинного мозга [4,8,9]. В структуре ИОМ одним из ключевых методов является транскраниальная электростимуляция (ТЭС). Интраоперационная ТЭС оценивает состояние кортикоспинальных трактов путем регистрации М-ответов с мышц-мишеней при непрямой биполярной многоимпульсной электрической стимуляции моторной коры [1,2,3]. При выполнении методики ТЭС необходимо использовать интенсивность стимулов, обеспечивающих получение надежных ответов [10,12]. Обычно используется напряжение от 200 В до 800 В [2,11]. Интенсивная стимуляция может приводить к сокращениям больших мышечных групп и сопровождаться перемещением пациента на операционном столе. В этой связи каждая стимуляция должна быть предварительно согласована с хирургом [1,2,5]. В некоторых случаях легитимных диапазонов интенсивности становится недостаточно. Для усовершенствования методики ТЭС может использоваться квадриполярная транскраниальная электростимуляция (квадро-ТЭС) [1,5,6,7].

Цель исследования: дать сравнительную характеристику интенсивности стимуляции при биполярной и квадриполярной ТЭС при интраоперационной оценке состояния кортикоспинального тракта при удалении новообразований в нижних отделах спинного мозга.

Материалы и методы. Работа выполнена в ходе обследования и нейрохирургического лечения 15 пациентов (средний возраст $59,3 \pm 10,0$ года (60 (53; 65)), 5 мужчин и 10 женщин) с интрадуральными экстремедуллярными опухолями спинного мозга на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника. Все больные были прооперированы в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени профессора А. Л. Поленова (филиал ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России).

Всем пациентам выполнено высокотехнологичное нейрохирургическое лечение по стандартизированной методике, в положении на животе. Хирургический доступ к зоне интереса осуществлялся посредством ламинэктомии над очагом поражения с последующим рассечением твердой мозговой оболочки. У пациентов была выполнена резекция патологического образования: тотальная — 10 случаев (66,7 %), субтотальная — 5 (33,3 %).

Во время хирургического вмешательства выполнялся интраоперационный нейрофизиологический мониторинг. Основные методики, которые оценивали состояние пирамидной системы, были биполярная ТЭС и квадро-ТЭС. Стимулирующие спиралевидные электроды размещали по международной системе стандартных отведений «10–20 %» в точках C1, C2, C3, C4 и дополнительно устанавливали в точки M1, M2, M3, M4 на 1 см вперед от электродов «C» [1]. Для биполярной ТЭС проводили стимуляцию в точках C3–C4 с одним анодом над контралатеральным полушарием в паре с одним катодом над ипсилатеральным полушарием [2]. При квадро-ТЭС использовали 4 монтажа: 2 горизонтальных (C3/C1–C4/C2 (шаг 1); M3/M1–M2/M4) (шаг 2)) и 2 диагональных (C3/M1–C4/M2 (шаг 3); M3/C1–M4/C2 (шаг 4)), где пару анодов размещали над контралатеральным полушарием в дополнение к паре катодов над ипсилатеральным полушарием (рис. 1).

ИОМ используется с целью минимизации риска интраоперационного повреждения пирамидных трактов в области патологического образования дистального отдела спинного мозга. По стандартам ИОМ при операциях на нижних отделах спинного мозга при ТЭС регистрацию проводят не только с мышц нижних конечностей, но и с верхних для оценки эффективности методики. Исходя из цели исследования для исключения влияния патологического образования на М-ответы были использованы результаты регистрации ответов с мышц-мишеней верхних конечностей для сравнения биполярного ТЭС и квадро-ТЭС, то есть с интактных отделов пирамидной системы. Критериями исключения являлись наличие дегенеративно-дистрофических изменений и иной патологии в шейном отделе позвоночника.

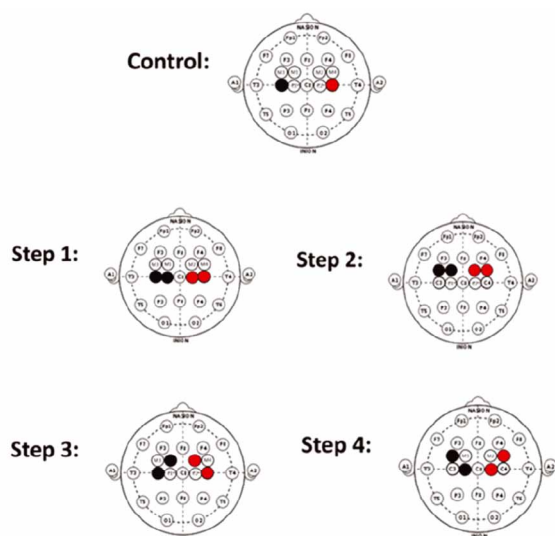


Рисунок 1. Схематичное изображение размещения электродов для ТЭС и квадро-ТЭС (by Schwartz S. L. et al., 2022).

Figure 1. Diagrammatic representation of the placement of electrodes for TES and Quadro-TES (by Schwartz S. L. et al., 2022).

Регистрацию моторных вызванных потенциалов (М-ответ) осуществляли с помощью установленных двух 10-мм игольчатых электродов с мышц рук (*m. abductor pollicis brevis dexter/sinister* (с мышцы, отводящей большой палец кисти справа и слева)). Условия стимуляции были одинаковы для интраоперационной регистрации ТЭС и квадро-ТЭС, так же постоянной на протяжении всей операции. Стимуляция проводилась пачкой из пяти импульсов длительностью 0,2 мс, каждый с межимпульсным интервалом 4 мс. Интенсивность стимуляции (В) до разреза твердой мозговой оболочки подбиралась индивидуально для каждого пациента. Начальная сила тока составляла 20 В, в дальнейшем ее постепенно увеличивали с шагом 10 В до появления устойчивых воспроизводимых М-ответов в мышцах-мишенях на контралатеральной стороне тела (рис. 3). Первым этапом получали М-ответы при ТЭС (контроль), затем квадро-ТЭС последовательно в 4 шага стимуляции. Оценивали мощность М-ответа с мышц рук. Мощность ответа рассчитывалась как произведение длительности М-ответа на его амплитуду

Оперативное вмешательство всем больным проводилось по протоколу тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) с использованием непрерывной внутривенной инфузией пропофола в дозах от 5 до 10 мг/кг/час для поддержания анестезии. Во время интубации вводили миорелаксант короткого действия (крупарон 50 мг). Сохранность нейромышечной передачи проверяли тестом четырехзарядной стимуляции — TOF (train of four). ТЭС проводили при уровне TOF выше 80 %, что свидетельствовало о сохранности нервно-мышечной проводимости.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов вариационной статистики. Выбор параметрических или непараметрических методов основывался на результатах

анализа распределения полученных вариационных рядов. При несимметричном распределении данных для представления данных использованы медиана и межквартильные интервалы (Me (Q1, Q3)). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или дисперсионный анализ для повторных измерений для связанных парных выборок и критерий Фридмана. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета Jamovi (версия 1.6.23).

Результаты и обсуждение. Исходя из цели исследования оценивали минимальную интенсивность стимуляции для достижения устойчивого моторного ответа.

Как представлено в рис. 2, интенсивность стимула (В), требующаяся для формирования устойчивого М-ответа с *m. abductor pollicis brevis dexter* при биполярной ТЭС ($99 \pm 41,6$), была значительно выше, чем при разных монтажах квадри-ТЭС: шаг 1 (C3/C1-C4/C2) — $64,0 \pm 30$, В ($p < 0,001$); шаг 2 (M3/M1-M2/M4) — $59,3 \pm 25,6$, В ($p < 0,001$); шаг 3 (C3/M1-C4/M2) — $52,7 \pm 20,2$, В ($p < 0,001$); шаг 4 (M3/C1-M4/C2) — $52,0 \pm 22,2$, В ($p < 0,001$).

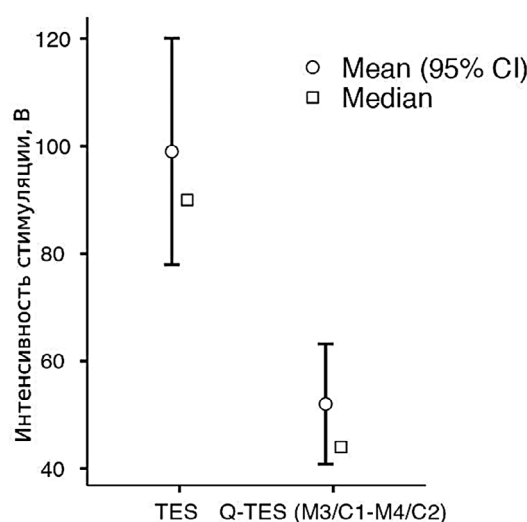


Рисунок 2. Интенсивность стимуляции при интраоперационной регистрации М-ответа с *m. abductor pollicis brevis dexter* в разных точках ТЭС (C3-C4) и квадро-ТЭС (M3/C1-M4/C2). TES — транскраниальная электростимуляция; Q-TES — квадриполярная транскраниальная электростимуляция (монтаж M3/C1-M4/C2); mediana — медиана; mean — средние значения.

Figure 2. The intensity of stimulation during intraoperative registration of the M-response with *m. abductor pollicis brevis dexter* at various points TES (C3-C4) and Quadro-TES (M3/C1-M4/C2).

Мощность моторных вызванных потенциалов с *m. abductor pollicis brevis dexter* для каждого пациента представлена в таблице 1. При биполярной ТЭС самая высокая мощность М-волны была у 1 пациента из 15 (6,67 %). При квадро-ТЭС у 14 пациентов из 15 было

наивысшая мощность М-волны (93,3 %). При сравнение мощности волны ТЭС и квадро-ТЭС по монтажам: шаг 1 (С3/С1-С4/С2) — 2/15 (13,3 %) пациентов, ($p = 0,306$); шаг 2 (М3/М1-М2/М4) — 4/15 (26,7 %) пациентов, ($p = 0,038$); шаг 3 (С3/М1-С4/М2) — 1/15 (6,67 %) пациент, ($p = 0,073$); шаг 4 (М3/С1-М4/С2) — 7/15 (43,75 %) пациентов, ($p = 0,005$).

Таблица 1. Мощности М-волны (мкВмс), регистрируемой с *m. abductor pollicis brevis dexter* при разных видах транскраниальной электростимуляции.

Table 1. The power of the M-wave (μVms) recorded with *m. abductor pollicis brevis dexter* with different types of transcranial electrical stimulation.

Пациент	Биполярная ТЭС	Квадриполярная ТЭС			
		С3/С1-С4/С2	М3/М1-М2/М4	С3/М1-С4/М2	М3/С1-М4/С2
1	2442,00	26625,00	31662,60 *	24058,50	25647,00
2	1517,00	2556,00	3286,00	4450,00	2808,00
3	2822,40	3998,40	2867,20	3022,60	4550,40
4	3735,00	1523,20	1523,20	506,00	11633,90
5	747,60	1406,00	1965,60	2996,00	8470,80
6	12188,20	8778,00	18421,20	12556,30	1075,20
7	262,50	1480,00	3151,00	5015,00	8128,20
8	7865,00	234,60	2366,00	2752,18	3230,25
9	228,80	403,20	2511,60	99267,00	13020,00
10	1008,70	8228,80	2982,00	4134,40	5608,80
11	1609,30	11568,00	11568,00	4361,00	2420,60
12	8404,20	3856,00	7711,20	2712,50	6476,80
13	7507,50	2720,36	5310,00	14259,00	16856,00
14	10925,20	14349,90	16201,50	254,40	529,60
15	3456,00	6630,00	6630,00	11907,00	12015,00
Частота регистрации максимальной мощности	1/15 (6,67 %)	2/15 (13,3 %)	4/15 (26,7 %)	1/15 (6,67 %)	7/15 (43,75 %)

Примечание: * — наибольшее значение мощности М-волны выделены жирным шрифтом.

Note: * — the highest value of the M-wave power is in bold.

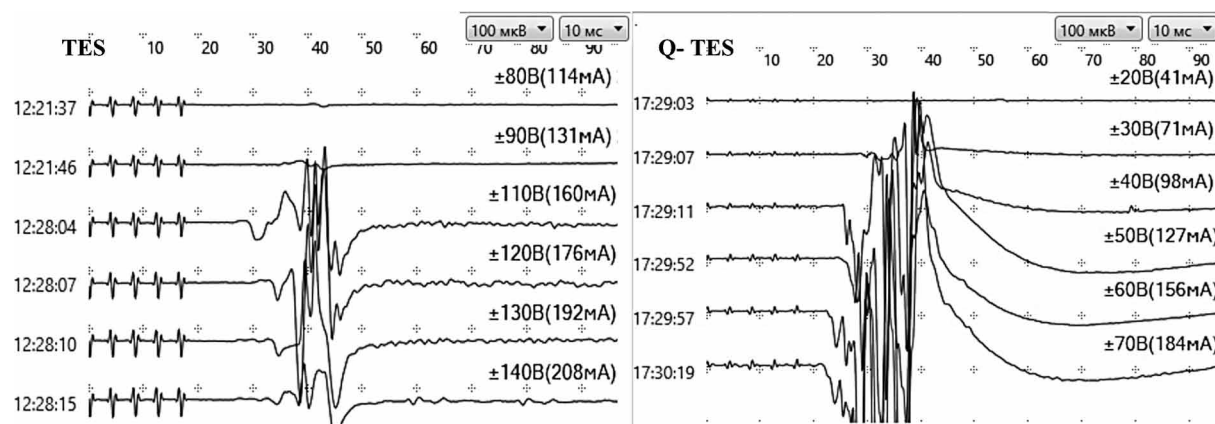


Рисунок 3. Пример типичного М-ответа с *m. abductor pollicis brevis dexter* при биполярной ТЭС (С3-С4) и квадриполярной ТЭС (диагональный монтаж М3/С1-М4/С2). Пошаговое повышение тока с шагом в 10 вольт.

TES — транскраниальная электростимуляция; Q-TES — квадриполярная транскраниальная электростимуляция.

Figure 3. For example of a typical M-response with *m. abductor pollicis brevis dexter* with bipolar TES (C3-C4) and quadripolar TES (diagonal mounting M3 / C1-M4 / C2). Step-by-step increase in current in steps of 10 volts.

В 2018 году Lima E. et al. впервые опубликовали данные о новом способе стимуляции кортикоспинальных трактов. В работе проанализирован опыт более 800 операций с положительным исходом выполненных за 15 лет. Авторы использовали два горизонтальный монтажа: C3/C1-C4/C2; M3/M1-M2/M4. Их опыт показал, что квадро-ТЭС при низкой интенсивности стимуляции (46–56 В) с достаточно маленьким межстимульным интервалом (1,5 мс) позволяет надежно контролировать пирамидный тракт. При этом не возникают массивные сокращения мышц и движения у пациента [5,6].

К аналогичным выводам пришли Husain A. M. et al. (2022). Авторы модифицировали методику, предложив четырехэтапный алгоритм выбора оптимального квадриполярного монтажа при размещении стимулирующих электродов в точках C1, C2, C3, C4, M1, M2, M3, M4 (рис. 1).

В других работах также отмечается, что квадриполярная стимуляция обеспечивает наиболее надежные и устойчивые моторные вызванные потенциалы на протяжении всей операции во время хирургического лечения опухолей спинного мозга [4,8].

Таким образом, в методике квадриполярной ТЭС определенно есть преимущества в обеспечении более широкого распределения тока с более низким напряжением [1,5,7]. Меньшая интенсивность стимула способствует снижению риска нежелательных движений пациента во время стимуляции [2,6,12]. Это, в свою очередь, позволяет более часто в течении операции выполнять стимуляцию пирамидного тракта без прерывания хирургического вмешательства [4,5,6,7]. Активное внедрение метода квадро-ТЭС в практику нейрохирургического лечения станет несомненным важным шагом в интраоперационной нейрофизиологии.

Выводы.

1. Для достижения устойчивого моторного ответа с мышц-мишеней при использовании методики

квадро-ТЭС требуется меньшая интенсивность стимуляции, чем при биполярной ТЭС.

2. При использовании метода квадро-ТЭС оптимальное соотношение интенсивности стимула и мощности М-волны обеспечивается при диагональном монтаже M3/C1-M4/C2.

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 № 42–2022 Разработка дифференцированных алгоритмов хирургического лечения пациентов с нейрогенными опухолями спинного мозга и нервными сплетениями № 122012600243–7.

The work was carried out within the framework of a state assignment № 42–2022 Development of differentiated algorithms for surgical treatment of patients with neurogenic tumors of the spinal cord and nerve plexuses № 122012600243–7.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Малышок Дарья Эдуардовна/Malyshok Daria Eduardovna <https://orcid.org/0000-0002-2322-6753>

Александров Михаил Всеволодович/Alexksandrov Mikhail Vsevolodovich <https://orcid.org/0000-0002-9935-3249>

Орлов Андрей Юрьевич/Orlov Andrey Yurievich <https://orcid.org/0000-0001-6597-3733>

Кудзиев Андрей Валерьевич/Kudziev Andrey Valerievich <https://orcid.org/0000-0001-9061-5014>

Литература/References

- MacDonald, D. B. Intraoperative motor evoked potential monitoring: overview and update. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2006; 20 (5): 347–377. PMID: 16832580 doi:10.1007/s10877-006-9033-0
- Legatt, A. D., Emerson, R. G., Epstein, C. M., MacDonald, D. B., Deletis, V., Bravo, R. J., & López, J. R. ACNS guideline: transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2016; 33 (1): 42–50. PMID: 26756258 doi: 10.1097/WNP.0000000000000253
- Александров М.В., Чикуров А.А., Топоркова О.А. и др. Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии: руководство. — 2-е изд. / под ред М.В. Александрова. 2019. с 160. [Alexsandrov MV, Chikurov AA, Toporkova OA et. al.; Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery: guide —2nd ed. / Edited by Alexandrov MV — 2019. P 160. (In Russian)]
- Overzet K., Jahangiri F. R., Funk R. Bulbocavernosus reflex monitoring during intramedullary conus tumor surgery. *Cureus*. 2020; 12 (3): e7233. PMID: 32280574. doi: 10.7759 / cureus.7233
- Cohen, B., & Lima, E. O-10 Minimizing Body Movements from Motor Evoked Potential Testing Using LQP-TceMEP Methodology. *Clinical Neurophysiology*. 2019; 130 (7); e24. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.326
- Lima, E. S 119. Low threshold Linked Quadri-Polar (LQP)-TceMEP during left middle cerebral artery aneurysm clipping: A case report. *Clinical Neurophysiology*. 2018; 129: e186. doi:10.1016/j.clinph.2018.04.479
- Schwartz, S. L., Kale, E. B., Madden, D., & Husain, A. M. “Quadripolar” Transcranial Electrical Stimulation for Motor Evoked Potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2022; 39 (1): 92–97. PMID: 32639253 doi: 10.1097/WNP.0000000000000751

8. Ruschel L. G., Aragão A., de Oliveira M. F., Milano J. B., Neto M. C., Ramina R. et al. Correlation of intraoperative neurophysiological parameters and outcomes in patients with intramedullary tumors. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2021; 16 (2): 243–248. PMID: 34268146. doi: 10.4103 / ajns.AJNS_234_20
9. Lee S. Cho D. C., Rhim S. C., Lee B. J., Hong S. H., Koo Y. S., Park J. H. Intraoperative monitoring for cauda equina tumors: surgical outcomes and neurophysiological data accrued over 10 years. *Neurospine*. 2021; 18 (2): 281–289. PMID: 34218610. doi: 10.14245/ns.2040660.330
10. Macdonald, D. B., Skinner, S., Shils, J., & Yingling, C. Intraoperative motor evoked potential monitoring—a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clinical Neurophysiology*. 2013; 124 (12): 2291–2316. doi: 10.1016/j.clinph.2013.07.025
11. Holdefer, R. N., Sadleir, R., & Russell, M. J. Predicted current densities in the brain during transcranial electrical stimulation. *Clinical neurophysiology*. 2006; 117 (6): 1388–1397. doi: 10.1016/j.clinph.2006.02.020
12. Топоркова О.А., Александров М.В. Интегральная оценка параметров многоимпульсной транскраниальной электростимуляции. «Региональная информатика и информационная безопасность». Сборник трудов. 2020; 9: 5–8. [Toporkova O. A., Alexandrov M. V. Integral assessment of the parameters of multipulse transcranial electrical stimulation. «Regional Informatics and Information Security». Collection of works. 2020; 9: 5–8. (In Russian)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48027466>



ИЗМЕНЕНИЯ НА МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА В DWI-РЕЖИМЕ ПРИ СИНДРОМЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПЕРПЕРФУЗИИ ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЭИКМА МАЛОГО ПОТОКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

А. М. Немировский^{1,2}, Т. А. Немировская², А. В. Кокшин³, М. Р. Резбаев¹

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань,

²ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань,

³ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», Казань

РЕЗЮМЕ. Основным методом хирургического лечения перфузионно значимой окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА) — наложение экстра-интракраниального микроанастомоза (ЭИКМА). Синдром церебральной гиперперфузии (СЦГ) — нередкое осложнение в раннем послеоперационном периоде.

ЦЕЛЬ: познакомить с клиническим и инструментально-диагностическим феноменом DWI-позитивного сигнала при МРТ головного мозга после операции наложения экстра-интракраниального микроанастомоза (ЭИКМА) у пациентов с признаками СЦГ в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведён ретроспективный анализ 37 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении ГАУЗ МКДЦ с 2015 по 2021, которым проводилась операция ЭИКМА, а в послеоперационном периоде отмечались проявления СЦГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В раннем послеоперационном периоде у больных с СЦГ наблюдались судороги, психомоторное возбуждение, появление ранее отсутствовавшего очагового неврологического дефицита.

МРТ головного мозга была выполнена у 37 пациентов с проявлениями СЦГ после ЭИКМА. У 34 пациентов из 37 с проявлениями СЦГ при выполнении МРТ-DWI головного мозга были выявлены очаги ограничения диффузии. В исследуемой серии пациентов у всех пациентов анастомозы были проходимы (по данным транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС), мультиспиральной КТ-ангиографии (МСКТА) и МРТ-МРА головного мозга).

В зависимости от расположения очагов на DWI-MPT (в зоне кровоснабжения артерии, с которой наложен ЭИКМА), отмечались очаговые клинические проявления, разной степени выраженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с клиническими проявлениями СЦГ после выполнения операции ЭИКМА при хронической окклюзии ВСА обнаружены специфические, отличающиеся от ишемических, изменения на МРТ головного мозга. Механизм их пока не понятен. Необходимы дальнейшие исследования патогенеза СЦГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром церебральной гиперперфузии, экстра-интракраниальный микроанастомоз, магнитно-резонансная томография, реваскуляризация головного мозга.

Для цитирования: Немировский А. М., Немировская Т. А., Кокшин А. В., Резбаев М. Р. Изменения на МРТ головного мозга в DWI-режиме при синдроме церебральной гиперперфузии после наложения ЭИКМА малого потока при хронической окклюзии внутренней сонной артерии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 14(1-2):73–78

DWI-MRI FINDINGS AND POST EC-IC BYPASS SURGERY CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROME: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

A. M. Nemirovskiy^{1,2}, T. A. Nemirovskaya², A. V. Kokshin³, M. R. Rezbaev¹

¹Kazan Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

²State Autonomous Institution of Health “Interregional Clinical Diagnostic Center”, Kazan, Russia

³State Autonomous Healthcare Institution “Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”, Kazan, Russia

ABSTRACT. Primary modality for surgical treatment of clinically significant internal carotid artery occlusion (ICA) is considered to be application of extra-intracranial microanastomosis (EC-IC bypass). Cerebral hyperperfusion syndrome (CHS) has been not infrequent complication within early post-operation period.

OBJECTIVE: description of clinical and investigational phenomena of DWI-positive cerebral MRI findings following application of extra-intracranial microanastomosis in patients with clinical signs of CHS in early post-surgery period.

MATERIAL AND METHODS. Retrospective evaluation of 37 patients' records has been performed for the period from 2015 to 2021, of the patients, who had undergone treatment in the Department of Neurosurgery of Interregional Clinical Diagnostic Center with EC-IC bypass application associated with clinical signs of CHS in the early post-surgery period.

RESULTS. Patients with CHS during early post-surgery period presented with the following symptoms: seizures, psychomotor agitation, new focal neurological deficit.

Cerebral MRI was performed in 37 patients with clinical signs of CHS following EC–IC bypass. In 34 of 37 patients restricted diffusion lesions were revealed on DWI-weighted images. All patients in the examined cohort had patent bypass confirmed with multiple diagnostic modalities including transcranial duplex scanning, multidetector CT-angiography and 3D-TOF MRA.

Depending on actual DWI-positive lesions location (within concerned artery supply area) focal clinical symptoms were observed however different in the intensity.

CONCLUSION. Patients with clinical signs of CHS following EC–IC bypass application due to chronic ICA occlusion specific, however different from “classical” ischemic lesions, MRI abnormalities were revealed. However precise mechanism of their evolvement is not fully understood. Further investigations concerning CHS pathogenesis are required.

KEY WORDS: cerebral hyperperfusion syndrome, EC–IC bypass, DWI–MRI, cerebral revascularization.

For citation: Nemirovskiy A. M., Nemirovskaya T. A., Kokshin A. V., Rezbaev M. R. DWI–MRI findings and post EC–IC bypass surgery cerebral hyperperfusion syndrome: literature review and case report. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 14(1-2):73–78

Введение. Операция наложения ЭИКМА — основной метод лечения пациентов с симптомной хронической окклюзией ВСА, с наличием признаков перфузионного дефицита [1–6].

Синдром церебральной гиперперфузии (СЦГ) — нередкое и потенциально опасное осложнение операций ревазуляризации головного мозга и реконструкции прецеребральных сосудов. Определение СЦГ было дано в 1981 г. Sundt и соавт., согласно которому СЦГ представляет собой состояние, возникающее вследствие значительного увеличения церебрального кровотока, превышающего метаболические потребности головного мозга и ауторегуляционный резерв [7].

Классические клинические проявления — триада симптомов: головная боль, эпилептические припадки и очаговая неврологическая симптоматика, возникающие в отсутствие церебральной ишемии. Это определение используется большинством авторов [7–9].

По мере накопления опыта и роста количества наблюдения, с целью понимания, что происходит с больными в раннем послеоперационном периоде, у пациентов после операции ЭИКМА стали выполнять МРТ головного мозга. Были выявлены изменения, которые не укладываются в типичную картину ишемического поражения мозга и, возможно, характерны для СЦГ.

Обзор литературы. Большинство публикация о СЦГ описывают этот феномен после выполнения операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) и каротидного стентирования [9, 10]. Имеется небольшое количество публикаций о СЦГ после операций ЭИКМА и при атеросклеротической окклюзии ВСА [11], и при болезни Мойя-моя [12].

Данные о частоте распространенности СЦГ разнятся и составляют от 0,2 до 18,9 % после КЭАЭ, и до 5 % после стентирования ВСА [8–10]. Частота СЦГ может достигать 50 % после наложения ЭИКМА при болезни Мойя-моя [12], и 6 % после наложения ЭИКМА у пациентов с окклюзией ВСА атеросклеротического генеза [11].

Среди доступных источников удалось найти всего несколько публикаций с описанием изменений дан-

ных МРТ головного мозга после операции ЭИКМА с проявлениями СЦГ [13–15].

В статье Kimura приведено описание наблюдения пациента с появившимся неврологическим дефицитом после операции ЭИКМА, с изменениями на МРТ головного мозга в режимах T2- и DWI. В режиме FLAIR данный сигнал характеризовался чертами вазогенного отека головного мозга. Авторы высказывают следующую гипотезу: показатель объемной скорости мозгового кровотока (CBF) после наложения ЭИКМА резко увеличивается, нарушается гематоэнцефалический барьер, в результате этого увеличивается внеклеточная диффузия молекул воды, что и приводит к вазогенному отеку [15].

Hamano указывает, что наличие МРТ-признаков «корковой гиперинтенсивности» может быть предвестником временного неврологического дефицита после ЭИКМА при болезни Мойя-моя. При этом он не связывает этот признак напрямую с послеоперационной локальной гиперперфузией. Однако, вазогенный отек фигурирует в качестве гипотезы для объяснения патофизиологической основы для феномена «корковой гиперинтенсивности» [14].

Магнитно-резонансная томография в диффузионно-взвешенном режиме (diffusion weighted imaging, DWI) позволяет полу-количественно выявить ограничение движения жидкости в межклеточном пространстве, например, при остром инфаркте головного мозга. Степень выраженности ограничения диффузии выражается «измеряемым коэффициентом диффузии» (ИКД), который в данном случае снижается [10].

В зоне длительно существовавшей гипоперфузии с нарушенной ауторегуляцией мозгового кровообращения сохранение перфузионного давления может вести к гиперперфузии [17, 18].

Патогенез СЦГ после КЭАЭ описан в статье van Mook и соавт. Важная роль отводится нарушенной ауторегуляции мозгового кровообращения, роли оксида азота и высвобождающимся опосредованно ему свободным радикалам, которые вызывают вазодилатацию и повышают проницаемость эндотелия сосудистой стенки. Это вызывает усугубление срыва

ауторегуляции, выход жидкости в перикапиллярные астроциты и интерстициальное пространство.

Изменения на МРТ головного мозга при СЦГ после КЭАЭ включают отёк белого вещества, преимущественно в затылочной и теменной долях, очаговые инфарктные, или даже геморрагические очаги [9].

Основные факторы риска СЦГ: уменьшенный цереброваскулярный резерв, послеоперационная артериальная гипертензия, гиперперфузия продолжительностью более нескольких часов после операции [7, 8, 11]. В отношении лечения и профилактики СЦГ ведущая роль отводится строгому контролю артериального давления в раннем послеоперационном периоде [9, 11].

Цель. Познакомить с клиническим и инструментально-диагностическим феноменом DWI-позитивного сигнала при МРТ головного мозга после операции наложения экстра-интракраниального микроанастомоза (ЭИКМА) у пациентов с признаками СЦГ в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ 37 историй болезни пациентов, перенесших операцию наложения ЭИКМА с 2015 по 2021, с проявлениями СЦГ в раннем послеоперационном периоде. Пациенты проходили лечение в отделении нейрохирургии ГАУЗ МКДЦ г. Казани.

В качестве основного показания к операции ЭИКМА рассматривался перфузионный дефицит 1–2 ст. по шкале Powers на основании оценки данных РКТ-перфузии головного мозга; при наличии инструментально верифицированной окклюзии ВСА (экстракраниального дуплексного сканирования — ЭКДС, магнитно-резонансной ангиографии — МРА, мультиспиральной КТ-ангиографии — МСКТА) и при отсутствии больших постишемических очагов в головном мозге (по данным МРТ или КТ).

В первые часы после операции выполнялась РКТ головного мозга для исключения осложнений. МРТ головного мозга после операции ЭИКМА выполнялась на 3–7 сутки после выполненного вмешательства. Повторная МРТ головного мозга выполнялась на 10–14 сутки после операции.

В послеоперационном периоде применялся следующий протокол МРТ, который в нашей клинике используется для диагностики острого нарушения мозгового кровообращения («инсультный протокол»): сканирование проводилось на аппарате GESigna 1.5 T на 2–3 сутки после операции. Использовались следующие режимы сканирования: DWI (толщина среза 5.0 мм, межсрезовой промежуток 1.0 мм, b-value = 0 и 1000), FLAIR (толщина среза 4.5 мм, межсрезовой промежуток 0.5 мм), 3DTOF MPA, GRE (толщина среза 4.5 мм, межсрезовой промежуток 0.5 мм).

Результаты. В клинике нейрохирургии ГАУЗ МКДЦ с 2008 по 2022 выполнено 244 операции наложения ЭИКМА у больных с хронической окклюзией ВСА атеросклеротического генеза. Частота СЦГ во всей серии наблюдений составила 23,4 %.

Клиническая картина характеризовалась типичными проявлениями: судорожный синдром (при-

падки обычно развивались при пробуждении от наркоза), дезориентированность, головная боль, новый очаговый неврологический дефицит.

Для установления диагноза синдрома церебральной гиперперфузии использовались следующие критерии:

1. Клинические:

- 1) усугубление неврологического дефицита (в том числе транзиторное);
- 2) количественные и качественные нарушения сознания;
- 3) впервые развившиеся эпилептические припадки

2. Инструментальные:

- 1) увеличение значений CBF, CBV и уменьшение МТТ по данным измерения перфузии (по данным КТ-перфузии головного мозга);
- 2) отсутствие ишемии и/или оболочечного кровоизлияния, или кровоизлияния, вызванного несостоятельностью швов анастомоза, которые могли бы привести к возникновению симптомов, схожих с симптомами синдрома церебральной гиперперфузии.

На определённом этапе ведения, на основании клинических изменений и для лучшего понимания происходящего с больными, в нейрохирургической клинике МКДЦ начали выполнять МРТ головного мозга, в том числе по инсультной программе.

В раннем послеоперационном периоде МРТ головного мозга в «инсультном режиме» выполнено у 37 пациентов с клиническими проявлениями СЦГ. У 34 из них были выявлены DWI позитивные сигналы в бассейне средней мозговой артерии (СМА) со стороны операции, в проекции наложенного анастомоза, разной степени выраженности.

В указанной группе мужчин было 35, женщин — 2 пациентки. Средний возраст составил $61,7 \pm 8,2$ лет.

Двусторонняя окклюзия ВСА в группе больных с СЦГ, которым выполнялась МРТ головного мозга, была диагностирована у 11 пациентов. У 26 больных окклюзия ВСА была односторонней.

МРТ-изменения характеризовались наличием DWI-положительных очагов, из них лишь у 7 больных объем очага составлял более 20 мл, что составляет 18,92 % от всей выборки. У остальных пациентов объем очага составлял от 0,5 мл или до 6 мл.

Характеристики очагов ограничения диффузии (DWI) среднего и минимального объема были следующими: наиболее типичная локализация в проекции оперкулярной и триангулярной частей нижней лобной извилины, а также средней лобной извилины ипсилатерального полушария. Подобные очаги наблюдались у 25 пациентов; еще у 6 пациентов наблюдались очаги в проекции центральных извилин.

Очаги располагались преимущественно кортикально и субкортикально, без распространения на глубинное белое вещество. У двоих пациентов отмечался повышенный сигнал от головки хвостатого ядра. Также отмечалось утолщение коры в зоне повышенного сигнала или в коре по соседству.

Отмечалось сочетание гиперинтенсивного сигнала, а также незначительного повышения сигнала и утолщения коры; выявлены относительно высокие значения ИКД (т.е. выше, чем при «классической» ишемической инфарктной трансформации, от 0.00058 до 0.00079 мм²/с) в очагах повышенного DWI-сигнала. Появление этих очагов ограничения диффузии на МРТ коррелировали с вновь появившейся очаговой и общемозговой клинической симптоматикой.

Для иллюстрации представлено 1 наблюдение пациента с клинической картиной СЦГ в раннем послеоперационном периоде после операции ЭИКМА, у которого по данным МРТ были выявлены гиперинтенсивные сигналы в режиме DWI.

Пациент В., 57 л. В анамнезе: перенес ишемический инсульт в бассейне правой СМА за 4 мес. до операции. Выявлена перфузионно-значимая окклюзия правой ВСА, по данным РКТ-перфузии головного мозга. В неврологическом статусе: нарушение мелкой моторики пальцев левой руки. Больному наложен ЭИКМА малого потока справа (теменная ветвь поверхностной височной артерии и МЗ-ветвь СМА). Течение операции без осложнений, время пережатия сосудов составило 21 мин. На выходе из наркоза у пациента развился генерализованный судорожный припадок.

По данным РКТ головного мозга не выявлено признаков осложнений. Пациент был погружен в медикаментозный сон (тиопенталовая кома), по назогастральному зонду вводился противосудорожный препарат (карбамазепин). Осуществлялся строгий контроль АД (ниже рабочего давления на 20 мм рт.ст.). На следующие сутки, по мере прекращения седации, пациент проснулся, был экстубирован. В последующие 3 сут. больной демонстрировал элементы психомоторного возбуждения, был дезориентирован во времени и месте. По данным МРТ головного мозга, выполненной на 3 сутки после операции, выявлен гиперинтенсивный в DWI-режиме сигнал. Факт работающего анастомоза подтверждён по результатам ТКДС, МСКТА и МРА (рис. 1).

Также представлен пример динамики DWI-положительного сигнала у другого пациента, у которого были выполнены контрольные МРТ-исследования с периодичностью в 7 дней. На пред-

ставленных изображениях демонстрируется регресс выраженности очагов DWI (рис. 2).

Обсуждение.

Синдром церебральной гиперперфузии — явление, природа которого не до конца понятна. Выявленные очаги ограничения диффузии (DWI) при выполнении МРТ головного мозга чаще всего интерпретируются рентгенологами, как острая ишемия.

Однако подобные сигналы после операции ЭИКМА и клинической манифестации СЦГ имеют некоторые отличия от таковых при ишемическом поражении мозга (при инсульте). Расположение таких очагов преимущественно в коре, не соответствует бассейнам ветвей СМА, отсутствует типичный клиновидный участок поражения.

Локализация выявленных DWI-положительных очагов преимущественно в нижней лобной извилине и островковой коре можно объяснить расположением ЭИКМА. Именно в проекции этих извилин создавался анастомоз между теменной ветвью поверхностной височной артерии и МЗ-ветвью СМА, в указанной серии пациентов.

Некроза вещества мозга и последующей энцефаломалиции не наблюдается, в отличие от последствий инфаркта мозга. Наоборот, структура мозга и его функция восстанавливаются. Очаги на DWI разрешаются, по данным наших измерений. Они становятся менее интенсивными, причём происходит это быстрее, чем при ишемическом инфаркте.

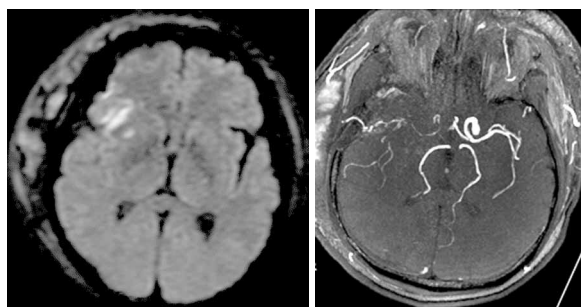


Рисунок 1. МРТ-картина СЦГ. DWI-положительный очаг в оперкулярной области, в проекции наложенного анастомоза. Справа на МР-ангиограммах визуализируется анастомоз.
Figure 1. MRI-image of CHS. DWI-positive area in opercular region, in projection of performed anastomosis. The anastomosis is visualized on the MR angiogram (on the right side).

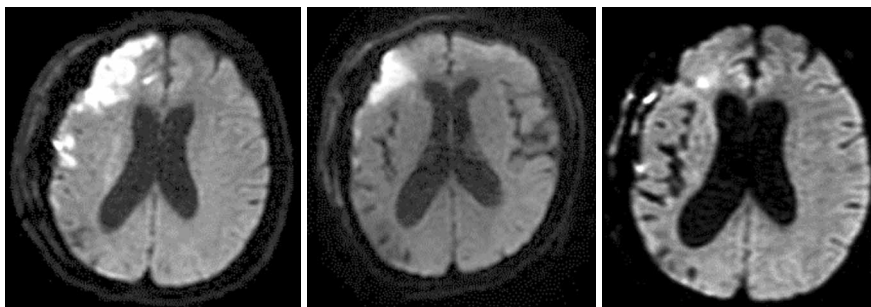


Рисунок 2. Регресс выраженности DWI-очагов у пациента с СЦГ, оценка в динамике.

Figure 2. Regress of expressiveness of DWI areas in patient with CHS, assessment in dynamics.

Выявленные после операции ЭИКМА по данным МРТ головного мозга сигналы ограничения диффузии (DWI), особой формы и локализации — характерны для СЦГ. Возможно, они являются его неотъемлемой чертой, требуют дальнейшего специального изучения.

Клиническая динамика проявлений СЦГ представляет собой обратимые изменения в неврологическом статусе. Морфологически (по данным МРТ) наблюдается нормализация структуры мозга, регресс его отёка, восстановление рисунка корковых борозд, белого вещества.

Наш опыт показывает корреляцию между строгим контролем АД в первые часы после операции и выраженностью СЦГ.

Заключение. У пациентов с клиническими проявлениями СЦГ после выполнения операции ЭИКМА при хронической окклюзии ВСА обнаружены специфические, отличающиеся от ишемических, изменения на МРТ головного мозга. Механизм их пока не понятен. Необходимы дальнейшие исследования патогенеза СЦГ.

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:

Немировский Александр Михайлович /
Alexander Mihajlovich Nemirovskiy

<https://orcid.org/0000-0002-7337-448X>

Немировская Татьяна Анатольевна /
Tatiana Anatol'evna Nemirovskaya

<https://orcid.org/0000-0002-4187-9598>

Кокшин Александр Владимирович /
Alexander Vladimirovich Kokshin

<https://orcid.org/0000-0003-4985-2960>

Резбаев Марсель Радикович /
Marsel Radikovich Rezbaev

<https://orcid.org/0000-0002-2903-7777>

Литература / References:

1. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Яковлев С.Б., Арустамян С.Р., Шмигельский А.В. Клинические рекомендации по обследованию и хирургическому лечению больных со стенозирующими поражениями магистральных артерий головного мозга в условиях нейрохирургического стационара [Электронный ресурс] — Москва, 2014. — Режим доступа: <https://ruans.org/Text/Guidelines/stenosis.pdf>. [Usachev D. Ju, Lukshin V.A, Jakovlev S. B., Arustamjan S. R., Shmigel'skij A. V. Clinical recommendations surgical treatment of stenosing lesions of the main arteries the brain in the conditions of neurosurgical hospital [Electronic resource] — Moscow, 2014. — Source: <https://ruans.org/Text/Guidelines/stenosis.pdf>]
2. Операции реваascularизации головного мозга в сосудистой нейрохирургии / Под ред. В.В. Крылова, В.Л. Леменева / М., Бином — 2014. [Brain revascularization operations in vascular neurosurgery / Edited by V.V. Krylov, V.L. Lemenev / M. Binom — 2014]
3. Лукьяничков В.А. / Хирургическая реваascularизация головного мозга в остром периоде церебральной ишемии / автореф. дисс. д.м.н. — М., 2018. [Lukyanchikov V.A. / Surgical revascularization of the brain in the acute period of cerebral ischemia / abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences — M., 2018.] <https://www.neurosklif.ru/Text/Thesises/97.pdf>
4. Лукшин В.А. / Хирургическое лечение хронической церебральной ишемии, вызванной окклюзиями артерий каротидного бассейна / Автореф. дисс. д.м.н. — М., 2017. [Lukshin V.A. / Surgical treatment of chronic cerebral ischemia caused by occlusions of the arteries of the carotid basin / Abstract.diss. MD — M., 2017.] https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_008712717/
5. Чечулов П.В. / Способ отбора пациентов для операции экстра-интракраниального микроанастомоза при атеросклеротической окклюзии внутренней сонной артерии / Патент. [Chechulov P.V. / Method of selection of patients for the operation of extra-intracranial microanastomosis in atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery / Patent.] <https://patenton.ru/patent/RU2695275C1>
6. Антонов Г.И. / Хирургическое лечение церебро-васкулярной патологии, обусловленной заболеванием ветвей сосудов дуги аорты / Автореф. дисс. д.м.н. — СПб, 1996. [Antonov G.I. / Surgical treatment of cerebrovascular pathology caused by the disease of the branches of the vessels of the aortic arch / Abstract.diss. MD. — St. Petersburg, 1996.]
7. Sundt TM Jr. et al. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. Mayo Clin Proc. 1981; 56: 533–43. PMID: 7266064
8. Xu S. Hyperperfusion Syndrome After Stenting for Intracranial Artery Stenosis. Cell Biochem Biophys. 2015 Apr; 71(3): 1537–42. doi:10.1007/s12013-014-0377-7.
9. W.N.K.A. van Mook, R.J.M.W. Rennenberg, G.W. Schurink, R.J.vanOostenbrugge, W.H. Mess, P.A.M. Hofman, P.W. de Leeuw Cerebral hyperperfusion syndrome. Lancet Neurol. 2005; 4:877–88. doi:10.1016/s1474-4422 (05) 70251-9
10. Gupta, A. K., Purkayastha, S., Kapilamoorthy, T. R., Nair, M. D., Krishnamoorthy, T., Rupa, S., Kesavadas C., Bodney N.K, Thomas, B. Carotid artery stenting: results and long-term follow-up. Neurology India. 2006; 1(54):68–72. doi:10.4103/0028-3886.24711
11. Yamaguchi K., Kawamata T., Kawashima A., Hori T., Okada, Y. Incidence and predictive factors of cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for occlusive cerebrovascular diseases. Neurosurgery. 2010; 6(67):1548–1554. doi:10.1227/NEU.0b013e3181f8c554

12. Kim, T., Oh, C. W., Bang, J. S., Kim, J. E., Cho, W.S. Moyamoya disease: Treatment and outcomes. *Journal of stroke*. 2016; 18(1):21. doi:10.5853/jos.2015.01739
13. Kimura H. Clinical Implication of Temporary Hypointense Lesion on Diffusion-Weighted Imaging After Extracranial-Intracranial Bypass Surgery. *World Neurosurg*. 2016; 16:1878–8750 (31033–6) doi:10.1016/j.wneu.2016.10.045
14. Hamano E. Clinical implications of the cortical hyperintensity belt sign in fluid-attenuated inversion recovery images after bypass surgery for moyamoya disease *J Neurosurg*. 2016; 19:1–7. doi:10.3171/2015.10.JNS.151022
15. Wakisaka K. Epileptic Ictal Hyperperfusion on Arterial Spin Labeling Perfusion and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Images in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(1):228–37. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.023. Epub 2015 Oct 26.
16. Sichao Chen, Linqian Shao Cerebral Edema Formation After Stroke: Emphasis on Blood–Brain Barrier and the Lymphatic Drainage System of the Brain. *Front. Cell. Neurosci.*, 2021:314doi.org/10.3389/fncel.2021.716825
17. Waltz AG. Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and in nonischemic cerebral cortex: the phenomena of autoregulation and luxury perfusion. *Neurology* 1968; 18:613–21. doi:10.1212/wnl.18.7.613
18. Powers WJ. Cerebral haemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. [Review]. *AnnNeurol* 1991; 231–40. doi:10.1002/ana.410290302



ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА С ИНВАЗИЕЙ В КАВЕРНОЗНЫЙ СИНУС

А. А. Пичугин^{1,2}, Б. Ю. Пашаев^{1,2}, В. И. Данилов^{1,2}, А. Г. Алексеев^{1,2},
Г. Р. Вагапова^{2,3}, Т. И. Попова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань,

² ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань,

³ Казанская государственная медицинская академия, Казань

РЕЗЮМЕ. Хирургическое лечение аденом гипофиза (АГ) с инвазией в кавернозный синус (КС) при степени 3 и 4 по шкале Knosp представляет собой серьезную проблему.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: представление результатов и осложнений трансназальной эндоскопической хирургического лечения пациентов с АГ с инвазией в КС 3 и 4 степени по классификации Knosp.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения 69 пациентов с аденомами гипофиза с инвазией в кавернозный синус по шкале Knosp 3 и 4, находившихся на лечении в отделении нейрохирургии ГАУЗ «МКДЦ» с 2008–2022 гг. Среди них первичные АГ наблюдались у 47 пациентов, рецидивирующие АГ — в 22 случаях, 1 пациент был оперирован после радиохирургического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Тотальная резекция опухоли была достигнута у 23 (33,4 %) пациентов, субтотальная резекция опухоли — у 28 (40,6 %) пациентов, частичная резекция опухоли — у 18 (26 %) пациентов. Наиболее частыми осложнениями были несахарный диабет 10 % (n=7) и назальная ликворея — 5,7 % (n=4). У 2,8 % (n=2) пациентов развился менингит, у 1,4 % (n=1) — нейропатия глазодвигательного нерва, у 1,4 % (n=1) — надпочечниковая недостаточность, у 1,4 % (n=1) — внутричерепные кровоизлияния. Повреждений внутренней сонной артерии (ВСА) и летальных исходов в данной группе пациентов не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Для хирургов с достаточным опытом трансназальной эндоскопической хирургии резекция АГ с инвазией в КС 3 и 4 степени по Knosp может быть достаточно радикальной с хорошими показателями эффективности и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза, инвазия в кавернозный синус, трансназальная эндоскопическая хирургия, хирургия основания черепа

Для цитирования: Пичугин А. А., Пашаев Б. Ю., Данилов В. И., Алексеев А. Г., Вагапова Г. Р., Попова Т. И. Исходы и осложнения хирургического лечения пациентов с аденомами гипофиза с инвазией в кавернозный синус. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(1-2): 79–84

OUTCOMES AND COMPLICATIONS OF SURGICAL TREATMENT FOR PITUITARY ADENOMAS WITH CAVERNOUS SINUS INVASION

A. A. Pichugin^{1,2}, B. Yu. Pashaev^{1,2}, V. I. Danilov^{1,2}, A. G. Alekseev^{1,2}, G. R. Vagapova^{1,3}, T. I. Popova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan,

² State Autonomous Institution of Health Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan,

³ Kazan State Medical Academy, Kazan

SUMMARY. Surgical treatment of pituitary adenomas (PA) with cavernous sinus (CS) invasion with Knosp 3 and 4 grades is a challenging problem.

THE AIM of the current study is to present the results and complications rate of surgical treatment of patients with PA with CS invasion with Knosp 3 and 4 grades via transnasal endoscopic rout.

MATERIALS AND METHODS. The results of surgical treatment of 69 patients were retrospectively analyzed. Primary PAs were observed in 47 patients, recurrent PAs — in 22 cases, 1 patient had prior radiosurgical treatment.

RESULTS. Gross total tumor resection was achieved in 23 (33.4 %) patients, subtotal resection — in 28 (40.6 %) patients, and partial resection of the PA in 18 (26 %) patients. The most frequent complications were diabetes insipidus in 10 % (n=7) patients and nasal cerebrospinal fluid leak in 5.7 % (n=4) patients; 2.8 % (n=2) patients developed meningitis; 1.4 % (n=1) had cranial nerve III palsy; 1.4 % (n=1) developed adrenal insufficiency; 1.4 % (n=1) had intracranial hemorrhages. There were no injuries of the internal carotid artery and no mortality in the study group.

CONCLUSION: Transnasal endoscopic resection of PA with CS invasion with Knosp 3 and 4 grades can be radical with good parameters of efficacy and safety for surgeons with sufficient experience.

KEYWORDS: pituitary adenoma, cavernous sinus invasion, transnasal endoscopic surgery, skull base surgery

For citation: Pichugin A. A., Pashaev B. Yu., Danilov V. I., Alekseev A. G., Vagapova G. R., Popova T. I. Outcomes and complications of surgical treatment for pituitary adenomas with cavernous sinus invasion. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):79–84

Введение. Аденомы гипофиза (АГ) являются третьей по распространенности первичной внутричерепной опухолью после менингиом и глиом. На их долю приходится от 10 до 25 % внутричерепных опухолей [1,2]. АГ имеют тенденцию к распространению в основную пазуху и кавернозный синус (КС) (примерно 10 % всех АГ) [3,4]. АГ с инвазией в КС являются наиболее сложной для хирургического лечения группой пациентов.

Для хирургического лечения АГ традиционно используется три подхода: транскраниальная микрохирургия, трансназальная микрохирургия и трансназальная эндоскопическая хирургия. Транскраниальная микрохирургия включает в себя передне-латеральные доступы (лобно-височный и орбитозигматический), однако, визуализация при использовании транскраниальной микрохирургии часто бывает недостаточной и операция сопровождается тракцией лобной и височной долей [5,6]. С момента появления трансназальной хирургии и постоянного ее совершенствования, на сегодняшний день она является наиболее распространенным подходом в хирургии АГ. При трансназальном подходе вход в КС осуществляется через медиальную стенку КС, тем самым нет прямого контакта с черепными нервами, которые располагаются в латеральной стенке КС. Кроме того, путь распространения аденомы гипофиза в КС — медиально-латеральный, часто оттесняя содержимое КС в латеральном направлении. Таким образом, трансназальный подход является логичным способом удаления АГ внутри КС через медиальную стенку КС. По сравнению с трансназальной микроскопией, эндоскопическая хирургия не только улучшает хирургическую визуализацию, но также обеспечивает больший доступ к латеральным отделам КС и является предпочтительной для лечения АГ с выраженной инвазией в КС (Knosp 3, 4) [7–11]. Однако тотальная резекция АГ с выраженной инвазией в КС, особенно 4 степени, является сложной задачей даже с использованием трансназальной эндоскопической техники, интраоперационной нейронавигации, доплеровской ультрасонографии и мониторинга черепных нервов.

В настоящем исследовании представлены результаты и осложнения хирургического лечения 69 пациентов с АГ с инвазией в КС 3 и 4 степенями по классификации Knosp, пролеченных с помощью трансназальной эндоскопической хирургии в нейрохирургической клинике ГАУЗ «МКДЦ» в период с 2009–2021 гг.

Материалы и методы. В период с 2009 г. по 2021 г. включительно в отделении нейрохирургии Межрегионального клинко-диагностического

центра (г. Казань) было пролечено 689 пациентов, перенесших трансназальное эндоскопическое хирургическое лечение по поводу АГ. В исследование было включено 69 пациентов в соответствии со следующими критериями: 1) АГ с инвазией в КС 3 и 4 степенью по классификации Knosp; 2) Полные предоперационные и послеоперационные данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) и данные последующего наблюдения; и 3) Все операции выполнял один нейрохирург, имеющие максимальный опыт в трансназальной хирургии.

Всем пациентам перед операцией проводилось МРТ-исследование для оценки размера и объема опухоли. Опухоли с максимальным диаметром более 1 см определяли, как макроаденомы, более 4 см — как гигантские АГ. Объем опухоли рассчитывался, используя формулу объема сферы $(A \times B \times C) \times \pi / 6$, где А, В и С представляют собой максимальные измерения в трех плоскостях.

Объем резекции был классифицирован по категориям: тотальная резекция (ТР) (отсутствие участков накопления контрастного вещества (КВ) на послеоперационной МР-томограмме), субтотальная резекция опухоли (СТР) (участок накопления КВ ≤ 20 %) и частичная резекция (ЧР) опухоли.

Перед операцией 20 % пациентам проводилась баллон-тест-окклюзия (БТО) ВСА для оценки контралатеральной компенсаторной способности ВСА в случае повреждения.

При прорастании АГ в КС трансназальная эндоскопическая хирургия в основном включала трансфеноидальный и трансптеригиоидный доступы. Использовалась эндоскопическая техника фирмы Karl Storz® с прямыми (0°) и угловыми (30° и 45°) эндоскопами для получения различных углов визуализации операционного поля. Интраоперационная навигационная система фирмы Integra Radionics® и контактная доплерография использовались для определения точного положения и формы ВСА.

После удаления опухоли пластика основания черепа проводилась методом многослойной техники с использованием искусственной твердой мозговой оболочки, жировой клетчатки, широкой фасции бедра, лоскута слизистой оболочки перегородки носа на сосудистой ножке и биологического клея.

При больших дефектах основания черепа с интраоперационной ликвореей высокого потока интраоперационно устанавливался люмбальный дренаж с целью профилактики послеоперационной назоликвореи.

Всех пациентов до и после операции оценивал эндокринолог. Результаты анализов гормонального профиля у всех пациентов оценивались до и после

операции. Гормональная ремиссия была основана на следующих критериях [12,14–17]: для пролактин-секретирующих аденом сывороточный пролактин <20 нг/мл для женщин или <15 нг/мл для мужчин; для аденом, секретирующих адренокортикотропный гормон (АКТГ), уровень кортизола в сыворотке крови <2 мг/дл или нормальный 24-часовой тест на свободный кортизол в моче через 3 месяца; и для опухолей, секретирующих гормон роста (СТГ), нормализацию уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке, базальный уровень СТГ в сыворотке <2,5 нг/мл или пероральный тест на толерантность к глюкозе 0,4 нг/мл. Для пациентов с пролактиномами первым выбором лечения была лекарственная терапия агонистами дофамина, а показаниями к хирургическому вмешательству служили, в основном, фармакорезистентные опухоли, пациенты с нарастающим неврологическим дефицитом и непереносимость лекарств.

Зрение у всех пациентов оценивалось нейроофтальмологом до и после операции. Кроме того, зрение некоторых пациентов было оценено через 3 месяца после операции.

Результаты. Окончательный анализ включал 69 пациентов (38 женщин и 31 мужчину) средний возраст которых составлял 49,1 и 48,2 года соответственно. 47 (68,1 %) пациентов были оперированные впервые, 22 (31,9 %) пациенты были ранее оперированы по поводу АГ, 1 пациент перед операцией прошел радиохирургическое лечение. Предоперационные симптомы были следующими: эндокринологические нарушения 34 (49,3 %), головная боль наблюдалась у 27 (39,1 %) пациентов, снижение остроты зрения у 54 (37,3 %) пациентов, асимптомное течение у 3 (4,3 %) пациентов, нейропатия глазодвигательных нервов у 20 (60,6 %). Подробные результаты представлены в таблице 1.

Из 69 случаев у 21 (30,4 %) пациентов были гигантские АГ, у 45 (65,2 %) — макроаденомы, у 3 (4,3 %) пациентов — микроаденомы. У 15 (21,7 %) односторонняя инвазия в КС наблюдалась у 45 (65,2 %) пациентов (таблица 1).

Объем резекции АГ следующий: полное удаление достигнуто у 23 (33,4 %) пациентов, субтотальное удаление — у 28 (40,6 %) пациентов, частичное удаление — у 18 (26 %) пациентов. (Таблица 2). Послеоперационная назоликворея наблюдалась у 4 (5,7 %) пациентов, менингит — у 2 (2,8 %) пациентов, стойкий несахарный диабет — у 7 (10 %), пангипопитуитаризм — у 1 (1,4 %) пациента, вторичная надпочечниковая недостаточность — у 4 (5,7 %) пациентов, внутричерепные кровоизлияния — у 1 (1,4 %) пациента и нейропатия глазодвигательного нерва развилась у 1 (1,4 %) пациента. Летальных исходов не было. (Таблица 2).

Функция зрения улучшилась у 42 (60,9 %) пациентов после операции, ухудшение зрения наблюдалось у 5 (7,2 %) пациентов, изменений не наблюдалось у 10 (14,5 %) пациентов. (Таблица 2).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики 69 пациентов с АГ, прорастающих в КС. Table 1. Demographic and clinical characteristics of 69 patients with pituitary adenomas invading the cavernous sinus.

Показатели	Значения
Женщины, n (%)	38 (55 %)
Мужчины, n (%)	31 (45 %)
Средний возраст женщин, годы	49,1 (18–77)
Средний возраст мужчин, годы	48,2 (23–72)
Предоперационный статус	
Повышенный уровень гормонов, n (%)	34 (49,3 %)
Головная боль, n (%)	27 (39,1 %)
Снижение остроты зрения, n (%)	54 (78,3 %)
Нейропатия черпных нервов, n (%)	33, (47,8 %)
Битемпоральная гемианопсия	49 (71 %)
III чн, n (%)	14 (42,4 %)
VI чн, n (%)	6 (18,2 %)
Асимптомное течение, n (%)	3 (4,3 %)
Эндокринологический статус	
Гормонально неактивная аденома, n (%)	35 (50,8 %)
Пролактинома, n (%)	13 (18,8 %)
Соматотропинома, n (%)	20 (29 %)
Кортикотропинома, n (%)	1 (1,4)
Инвазия в кавернозный синус	
Двусторонняя, n (%)	15 (21,7 %)
Односторонняя, n (%)	45 (65,2 %)
Левый КС, n (%)	35 (50,7 %)
Правый КС, n (%)	10 (14,5 %)
Степень инвазии в КС	
Knosp 3, n (%)	40 (58 %)
Knosp 4, n (%)	29 (42 %)
Размеры аденомы гипофиза	
Микроаденома, n (%)	3 (4,3 %)
Макроаденома, n (%)	45 (65,2 %)
Гигантская аденома, n (%)	21 (30,4 %)
Объем опухоли (V, см³)	
V < 15	41 (59,4 %)
15 < V < 30	15 (21,7 %)
V > 30	13 (18,9 %)
Предыдущее лечение	
Не было операции, n (%)	47 (68,1 %)
Трансназальное хирургическое лечение (повторная операция), n (%)	22 (31,9 %)
Радиохирургия, n (%)	1 (1,4 %)

Таблица 2. Результаты хирургического лечения 69 пациентов с АГ, прорастающих в КС.
Table 2. Results of the surgical treatment of 69 patients with pituitary adenomas invading the cavernous sinus.

Степень резекции АГ	
Полное удаление, n (%)	23 (33,4 %)
Субтотальное удаление, n (%)	28 (40,6 %)
Частичное удаление, n (%)	18 (26 %)
Послеоперационные осложнения	10 (14,5 %)
Назоликворея, n (%)	4 (5,7 %)
Менингит, n (%)	2 (2,8 %)
Несахарный диабет, n (%)	7 (10 %)
Пангипопитуитаризм, n (%)	1 (1,4 %)
Нейропатия глазодвигательного нерва CN III, n (%)	1 (1,4 %)
Вторичная надпочечниковая недостаточность, n (%)	4 (5,7 %)
Внутричерепные кровоизлияния, n (%)	1 (1,4 %)
Функция зрения	
Улучшилась, n(%)	42 (60,9 %)
Ухудшилась, n (%)	5 (7,2 %)
Без динамики, n (%)	10 (14,5 %)

Обсуждение. В данном исследовании описаны хирургические результаты лечения 69 пациентов с аденомами гипофиза с инвазией в КС 3 и 4 степенями по шкале Knosp, перенесших эндоскопическое трансназальное хирургическое лечение.

По литературным данным АГ, прорастающие в кавернозный синус, встречаются у 40 % пациентов с АГ [8,15, 16, 22, 24]. Параселлярная инвазия АГ в КС остается одним из важнейших прогностических факторов неполной резекции опухоли [13,20,25]. Целью современной хирургии АГ является максимально допустимая резекция АГ с сохранением нормальной функции железы и рядом расположенных нервных структур.

В последнее десятилетие эндоскопическая техника транссфеноидальной резекции АГ оказалась более предпочтительной, чем микроскопический подход, в основном в отношении опухолей с параселлярным распространением. [7,29]

Согласно последней классификация АГ ВОЗ 2017 г. инвазивные АГ, расцениваются как выходящие за пределы латеральной границы интра- и надкавернозных сегментов ВСА в параселлярное пространство. [17] Это параселлярное расширение соответствует 3 и 4 степени.

Факторы, влияющие на степень резекции АГ 4 степени, неясны, поскольку ни в одном предыдущем исследовании эти потенциальные факторы специально не изучались. Любые предыдущие исследования, в которых сообщалось о потенциальных факторах,

влияющих на степень резекции, включали распространенные АГ без инвазии КС или инвазивные АГ с различной степенью вовлечения КС. Шабо и др. [22] обнаружили, что факторы, влияющие на объем резекции, включают рецидив опухоли, предоперационную заместительную гормональную терапию и степень по шкале Knosp. Бао и др. [20] также обнаружили, что рецидив опухоли и высокая степень по Knosp являются неблагоприятными факторами, влияющими на объем резекции. В нашем исследовании мы обнаружили, что в первую очередь на объем резекции влияют рецидив опухоли и ее консистенция.

В систематическом обзоре 2012 года, проведенном Комотар и др. [23], у пациентов, перенесших транссфеноидальное удаление аденомы, зрение улучшилось у 35 % пациентов после операции. Калинин и др. [21] в 2016 г. описали результаты транссфеноидального эндоскопического хирургического лечения 97 пациентов с АГ, проникающими в КС. Улучшение зрения было достигнуто у 41,4 % пациентов. В исследовании 39 пациентов Шабо и др. [22] сообщили, что инвазия в КС наблюдалась у 31 пациента, а улучшение зрения достигнуто у 73,9 % пациентов. В нашем исследовании из 49 пациентов, имевших нарушения зрения до операции, улучшение зрения в послеоперационном периоде было достигнуто у 42 (85,7 %) пациентов. Превосходные визуальные результаты эндоскопической трансназальной хирургии отражают способность этой техники визуализировать и защищать зрительные нервы и их кровоснабжение в субарахноидальном пространстве.

В дополнение к удалению опухоли гормональная ремиссия является важным индикатором благоприятного исхода хирургического лечения гормонально активных АГ. Хофстеттер и др. [24] проанализировали результаты хирургического лечения 86 пациентов с гормонально активными АГ (18 пациентов с инвазией в КС и 68 случаев без инвазии в КС). Общая частота гормональной ремиссии составила 60 %. Бао и др. [20] сообщили об исследовании 52 пациентов с АГ с инвазией в КС, включая 25 пациентов с гормонально активными АГ. Среди них показатель гормональной ремиссии составил 76 %. В нашем исследовании среди 34 пациентов с гормонально активными АГ частота гормональной ремиссии составила 72,5 %, что согласуется с предыдущими исследованиями. У пациентов после тотальной резекции опухоли чаще наблюдалась гормональная ремиссия, чем у пациентов с неполной резекцией.

Несмотря на доброкачественную гистологическую природу АГ, их рецидив напрямую зависит от степени резекции. Предыдущие исследования показали, что неполная резекция опухоли приводит к высокой частоте рецидивов, достигающей 40–70 % [26, 27]. Напротив, частота рецидивов после ТР значительно ниже: в литературе сообщается о частоте рецидивов 6–21 % [27, 28]. Хванг и др. сообщили, что у 25 % пациентов с выраженной инвазией опухоли в КС наблюдался рецидив АГ после тотальной ре-

зекции или почти тотальной резекции [11]. В нашем исследовании 22 (31,9 %) пациентов были уже оперированы по поводу аденомы гипофиза, 1 (1,4 %) пациент прошел радиохирургическое лечение. Добиться ТР при рецидивных опухолях сложнее из-за образования рубцовой ткани после первоначальной операции. Кроме того, значительно возрастает вероятность интраоперационного повреждения ВСА и черепных нервов [29]. Это подтвердилось и в нашем исследовании. Поэтому особенно важно полностью удалить опухоль во время первой операции.

Повреждение ВСА является наиболее серьезным осложнением трансфеноидальной эндоскопической хирургии. Из-за этого многие опухоли в КС не удаляются агрессивно. Некоторые литературные данные говорят о том, что частота повреждения ВСА при эндоскопической трансназальной хирургии АГ низка — 0–1,6 % [19, 30–33]. Однако эти исследования включают АГ как с инвазией в КС, так и без нее. В другом исследовании сообщается о частоте повреждения ВСА в 2,4 % [40]. В нашем исследовании интраоперационного повреждений ВСА не наблюдалось. По нашему опыту риск повреждения ВСА может быть снижен благодаря детальному анализу МР-ангиографии перед операцией, а также использования интраоперационной навигации и доплерографии.

Нейропатия глазодвигательных нервов (III, IV, VI ЧН) является достаточно распространенным осложнением хирургического лечения АГ с инвазией в КС. По данным литературных источников частота появления нейропатии глазодвигательных нервов при полном удалении АГ составляет 6,7 % и 9,6 % [17, 20]. Оба эти исследования описывают, что в основном возникала нейропатия глазодвигательного и отводящего нервов. Напротив, страдания блокового и тройничного нервов практически не наблюдалось. В нашем исследовании нейропатия глазодвигательного нерва наблюдалась только у 1 (1,4 %) пациента. С целью уменьшения риска повреждения черепных нервов рекомендуется использовать интраоперационный нейрофизиологический мониторинг [34].

В нашей серии наблюдений пациентов с АГ с инвазией в КС после эндоскопического трансназального хирургического лечения сохранялись благоприятные зрительные функции и эндокринные исходы, а частота рецидивов была низкой. Этот благоприятный

хирургический результат обусловлен значительным улучшением понимания анатомии sellarной области и КС, детальным предоперационным анализом индивидуальных пространственных отношений опухоли и ВСА, а также интраоперационными вспомогательными методами, такими как нейронавигация, доплерография и мониторинг черепных нервов.

Заключение. Лечение аденом гипофиза, прорастающих в кавернозный синус, сопряжено с высокими рисками развития осложнений и трудностью радикального удаления опухоли. Для хирургов с достаточным опытом трансназальной эндоскопической хирургии резекция АГ с инвазией в КС 3 и 4 степенями по Knosp может быть достаточно радикальной с хорошими показателями эффективности и безопасности. Данная работа демонстрирует успешный опыт нейрохирургического отделения МКДЦ в лечении подобных опухолей.

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:

Пичугин Арсений Анатольевич / Pichugin Arseniy Anatolyevich
<http://orcid.org/0000-0002-0134-1005>

Паашаев Бахтияр Юсуфович / Pashaev Bakhtiyar Yusufovich
<http://orcid.org/0000-0003-3702-7488>

Данилов Валерий Иванович / Danilov Valeriy Ivanovich
<http://orcid.org/0000-0002-2017-7001>

Алексеев Андрей Георгиевич / Alekseev Andrey Georgievich
<https://orcid.org/0000-0003-1227-8918>

Вагапова Гульнар Рифатовна / Vagapova Gulnar Rifatovna
<https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>

Попова Татьяна Ивановна / Popova Tatiana Ivanovna
<http://orcid.org/0000-0002-4211-4538>

Литература/References

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol* (2013) 15 Suppl 2 (Suppl 2): ii1–56. doi: 10.1093/neuonc/not151. Erratum in: *NeuroOncol* (2014) 16(5):760.
2. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and Etiopathogenesis of Pituitary Adenomas. *J Neurooncol* (2014) 117:379–94. doi: 10.1007/s11060-013-1354-5
3. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary Adenomas With Invasion of the Cavernous Sinus Space: A Magnetic Resonance Imaging Classification Compared With Surgical Findings. *Neurosurgery* (1993) 33:610–617; discussion 617–618. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008
4. Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, et al. Cavernous Sinus Invasion by Pituitary Adenoma: MR Imaging. *Radiology* (2000) 215:463–9. doi: 10.1148/

- radiology.215.2.r00ap18463
5. Pontius AT, Ducic Y. Extended Orbitozygomatic Approach to the Skull Base to Improve Access to the Cavernous Sinus and Optic Chiasm. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2004) 130:519–25. doi: 10.1016/j.otohns.2004.01.013
 6. Spallone A, Vidal RV, Gonzales JG. Transcranial Approach to Pituitary Adenomas Invading the Cavernous Sinus: A Modification of the Classical Technique to be Used in a Low-Technology Environment. *Surg Neurol Int* (2010) 1:25. doi: 10.4103/2152–7806.65054
 7. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610–618. doi:10.1227/00006123-199310000-00008
 8. Fathalla H, Cusimano MD, Di Ieva A, Lee J, Alsharif O, Goguen J, et al. Endoscopic Versus Microscopic Approach for Surgical Treatment of Acromegaly. *Neurosurg Rev* (2015) 38:541–548; discussion 548–549. doi: 10.1007/s10143-015-0613-7
 9. Gaillard S. The Transition From Microscopic to Endoscopic Transsphenoidal Surgery in High-Caseload Neurosurgical Centers: The Experience of Foch Hospital. *World Neurosurg* (2014) 82: S116–120. doi: 10.1016/j.wneu.2014.07.033
 10. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Paluzzi A, Wang EW, Snyderman CH. Endoscopic Endonasal Surgery for Giant Pituitary Adenomas: Advantages and Limitations. *J Neurosurg* (2013) 118:621–31. doi: 10.3171/2012.11.jns121190
 11. Fernandez-Miranda JC, Zwagerman NT, Abhinav K, Lieber S, Wang EW, Snyderman CH, et al. Cavernous Sinus Compartments From the Endoscopic Endonasal Approach: Anatomical Considerations and Surgical Relevance to Adenoma Surgery. *J Neurosurg* (2018) 129:430–41. doi: 10.3171/2017.2.JNS162214
 12. Hwang J, Seol HJ, Nam DH, Lee JI, Lee MH, Kong DS. Therapeutic Strategy for Cavernous Sinus-Involving Non-Functioning Pituitary Adenomas Based on the Modified Knosp Grading System. *Brain Tumor Res Treat* (2016) 4:63–9. doi: 10.14791/btrt.2016.4.2.63
 13. Wu X, Xie SH, Tang B, Yang YQ, Yang L, Ding H, et al. Pituitary Adenoma With Posterior Area Invasion of Cavernous Sinus: Surgical Anatomy, Approach, and Outcomes. (2020). doi: 10.1007/s10143-020-01404-1
 14. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the Diagnosis and Management of Prolactinomas. *Clin Endocrinol* (2006) 65:265–73. doi: 10.1111/j.1365–2265.2006.02562.x
 15. Katznelson L, Laws ER Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99:3933–51. doi: 10.1210/jc.2014–2700
 16. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2015) 100:2807–31. doi: 10.1210/jc.2015–1818
 17. Woodworth GF, Patel KS, Shin B, Burkhardt JK, Tsiouris AJ, McCoul ED, et al. Surgical Outcomes Using a Medial-to-Lateral Endonasal Endoscopic Approach to Pituitary Adenomas Invading the Cavernous Sinus. *J Neurosurg* (2014) 120:1086–94. doi: 10.3171/2014.1.jns131228
 18. Chabot JD, Chakraborty S, Imbarrato G, Dehdashti AR. Evaluation of Outcomes After Endoscopic Endonasal Surgery for Large and Giant Pituitary Macroadenoma: A Retrospective Review of 39 Consecutive Patients. *World Neurosurg* (2015) 84:978–88. doi: 10.1016/j.wneu.2015.06.007
 19. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefkos S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic Endonasal Approach for Pituitary Adenomas: A Series of 555 Patients. *Pituitary* (2014) 17:307–19. doi: 10.1007/s11102-013-0502-4
 20. Bao X, Deng K, Liu X, Feng M, Chen CC, Lian W, et al. Extended Transsphenoidal Approach for Pituitary Adenomas Invading the Cavernous Sinus Using Multiple Complementary Techniques. *Pituitary* (2016) 19:1–10. doi: 10.1007/s11102-015-0675-0
 21. Kalinin PL, Sharipov OI, Pronin IN, Kutin MA, Fomichev DV, Kadashev BA, et al. Endoscopic Transsphenoidal Resection of Pituitary Adenomas Invading the Cavernous Sinus. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* (2016) 80:63–74. doi: 10.17116/neiro201680463–74
 22. Chabot JD, Chakraborty S, Imbarrato G, Dehdashti AR. Evaluation of Outcomes After Endoscopic Endonasal Surgery for Large and Giant Pituitary Macroadenoma: A Retrospective Review of 39 Consecutive Patients. *World Neurosurg* (2015) 84:978–88. doi: 10.1016/j.wneu.2015.06.007
 23. Komotar RJ, Starke RM, Raper DM, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic Endonasal Compared With Microscopic Transsphenoidal and Open Transcranial Resection of Giant Pituitary Adenomas. *Pituitary* (2012) 15:150–9. doi: 10.1007/s11102-011-0359-3
 24. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, et al. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Functional Pituitary Adenomas. *Neurosurg Focus* (2011) 30: E10. doi: 10.3171/2011.1.FOCUS10317
 25. Wu ZB, Su ZP, Wu JS, Zheng WM, Zhuge QC, Zhong M. Five Years Follow-Up of Invasive Prolactinomas With Special Reference to the Control of Cavernous Sinus Invasion. *Pituitary* (2008) 11:63–70. doi: 10.1007/s11102-007-0072-4
 26. Santoro A, Minniti G, Ruggeri A, Esposito V, Jaffrain-Rea ML, Delfini R. Biochemical Remission and Recurrence Rate of Secreting Pituitary Adenomas After Transsphenoidal Adenectomy: Long-Term Endocrinologic Follow-Up Results. *Surg Neurol* (2007) 68:513–518. doi: 10.1016/j.surneu.2007.05.057
 27. Cappabianca P, Solari D. The Endoscopic Endonasal Approach for the Treatment of Recurrent or Residual Pituitary Adenomas: Widening What to See Expands What to do? *World Neurosurg* (2012) 77:455–6. doi: 10.1016/j.wneu.2011.08.047
 28. Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A, Tyrrell JB, et al. Long-Term Recurrence and Mortality After Surgery and Adjuvant Radiotherapy for Nonfunctional Pituitary Adenomas. *J Neurosurg* (2008) 108:736–45. doi: 10.3171/JNS/2008/108/4/0736
 29. Chang EF, Sughrue ME, Zada G, Wilson CB, Blevins LS Jr., Kunwar S. Long Term Outcome Following Repeat Transsphenoidal Surgery for Recurrent Endocrine-Inactive Pituitary Adenomas. *Pituitary* (2010) 13:223–9. doi: 10.1007/s11102-010-0221-z
 30. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure Endoscopic Endonasal Approach for Pituitary Adenomas: Early Surgical Results in 200 Patients and Comparison With Previous Microsurgical Series. *Neurosurgery* (2008) 62:1006–15. doi: 10.1227/01.neu.0000325862.83961.12
 31. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, et al. The Endoscopic Versus the Traditional Approach in Pituitary Surgery. *Neuroendocrinology* (2006) 83:240–8. doi: 10.1159/000095534
 32. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery: Surgical Results of 228 Pituitary Adenomas Treated in a Pituitary Center. *Pituitary* (2010) 13:68–77. doi: 10.1007/s11102-009-0195-x
 33. Raithatha R, McCoul ED, Woodworth GF, Schwartz TH, Anand VK. Endoscopic Endonasal Approaches to the Cavernous Sinus. *Int Forum Allergy Rhinol* (2012) 2:9–15. doi: 10.1002/alr.20097
 34. Kitano M, Taneda M, Shimono T, Nakao Y. Extended Transsphenoidal Approach for Surgical Management of Pituitary Adenomas Invading the Cavernous Sinus. *J Neurosurg* (2008) 108:26–36. doi: 10.3171/jns/2008/108/01/0026



НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В. Г. Помников¹, Н. П. Чистякова¹, Н. Е. Иванова²

¹ ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов»
Минтруда России, Санкт-Петербург, Россия

² «Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова» —
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ. Актуальной проблемой неврологии и нейрохирургии остаются вопросы, связанные с новообразованиями центральной нервной системы. Наряду с улучшением диагностики, лечения и реабилитации возрастает в стране количество инвалидов как взрослых, так и детей, с данной патологией.

ЦЕЛЬ. Выработка новых подходов к медико-социальной экспертизе и комплексной оценке клинических проявлений при новообразованиях головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Следует отметить, что Правительство Российской Федерации старается (с учётом социальной значимости данной проблемы) уделять внимание не только медицинским аспектам, но и решать актуальные вопросы социальной защиты.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В последние годы неоднократно предпринимались попытки создания разумной и прозрачной системы установления инвалидности при опухолях мозга, понятной для медицинского сообщества и самих заболевших.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Последние классификации и критерии, используемые в нашей стране при медико-социальной экспертизе граждан, учитывают особенности онкологической патологии, которые и изложены в данной статье (на примере опухолей головного мозга).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли головного мозга, количественная оценка, медико-социальная экспертиза, критерии и классификации, инвалидность

Для цитирования: Помников В. Г., Чистякова Н. П., Иванова Н. Е. Новые подходы к медико-социальной экспертизе и количественной оценке клинических проявлений при новообразованиях головного мозга в Российской Федерации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 14(1-2):85–89

NEW APPROACHES TO MEDICAL AND SOCIAL EXPERTISE AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN NEOPLASMS OF THE BRAIN IN THE RUSSIAN FEDERATION

V. G. Pomnikov, N. P. Chistyakova, N. E. Ivanova

¹ The Federal State Budgetary Institution "Saint-Petersburg Postgraduate Institute of Medical experts"
of the Ministry of Labor of Russia, St. Petersburg, Russia

² "Polenov Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre",
Saint Petersburg, Russia

SUMMARY. The actual problem of neurology and neurosurgery remains issues related to neoplasms of the central nervous system. Along with the improvement of diagnosis, treatment and rehabilitation, the number of disabled people with both adults and children with this pathology is increasing in the country.

MATERIALS AND METHODS. It should be noted that the Government of the Russian Federation is trying (taking into account the social significance of this problem) to pay attention not only to medical aspects, but also to solve topical issues of social protection.

RESULTS. In recent years, there have been repeated attempts to create a reasonable and transparent system for establishing disability in brain tumors, understandable to the medical community and the patients themselves.

CONCLUSION. The latest classifications and criteria used in our country in the medical and social examination of citizens take into account the features of oncological pathology, which are set out in this article (on the example of brain tumors).

KEYWORDS: brain tumors, quantitative assessment, medical and social expertise, criteria and classifications, disability

For citation: Pomnikov V.G., Chistyakova N.P., Ivanova N.E. New approaches to medical and social expertise and quantitative assessment of clinical manifestations in neoplasms of the brain in the Russian Federation. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 14(1-2):85–89

Введение. С 01.01.2020 г. вступил в юридическую силу Приказ Минтруда России № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» [1], регламентирующий количественную оценку нарушенных функций организма у взрослых и детей (Приложение № 1 и Приложение № 2 соответственно). В соответствии с Приказом № 585н критерием для установления инвалидности лицу в возрасте 18 лет и старше является нарушение здоровья со II и более степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 40 до 100 % количественной оценки), обусловленное заболеваниями или дефектами, приводящее к ограничению 2 или 3 степени выраженности одной из основных категорий жизнедеятельности человека или 1 степени выраженности ограничений двух и более категорий жизнедеятельности человека в их различных сочетаниях, определяющих необходимость социальной защиты. Для ребёнка применяются более щадящие критерии инвалидности — достаточно выраженности нарушений 1 степени одной из категорий жизнедеятельности. Структура документа содержит раздел «Новообразования», в частности, злокачественные и доброкачественные новообразования головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС).

Актуальность данной проблемы достаточно высока, опухоли головного мозга (ОГМ) составляют до 10 % от всех новообразований в организме. Заболеваемость первичными опухолями ЦНС среди взрослого населения по данным Central Brain Tumor Register of the United States за 2007–2011 гг. — 27,89 случаев на 100 000 человек в год [2]. Каждый год в России появляется примерно 32 100 новых случаев первичных опухолей ЦНС [3–4].

Рост заболеваемости новообразований у детей и взрослых за последние 10 лет, среди прочих причин, связан с улучшением диагностики и достоверностью статистического анализа. Самые распространенные опухоли ЦНС (от 35,8 % до 80 %) у взрослого населения — менингиома, глиома (глиобластома). Опухоли ЦНС у детей, несмотря на свою относительную частоту возникновения (2 место после лейкозов с пиком заболеваемости в 5–9 лет), являются редкими заболеваниями (3,5–5,5 на 100 000 детского населения). Среди нозологических форм по частоте преобладают астроцитомы различной степени дифференцировки, медуллобластома, эпендимомы и глиомы ствола мозга [4–6].

Опухоли ЦНС как у детей, так и у взрослых приводят к высокой смертности и инвалидизации (уровень инвалидизации пациентов с ОГМ через 4 года составляет около 90 %) [7–8].

Основными сложностями экспертной количественной оценки степени тяжести клинических проявлений при новообразованиях ЦНС является большой полиморфизм:

- общепатологических факторов (пол, возраст, соматический фон);
- локализации и размеров опухоли (до 2 см, от 2 до 5 см, 5 см и более);
- анатомической формы роста (эндофитная, экзофитная, смешанная); темп роста опухоли;
- степени прорастания стенки органа (степень инвазии);
- гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли (высокодифференцированная, средней степени дифференцировки, низкодифференцированная, недифференцированная);
- наличия и распространенности поражения лимфатических узлов; наличия или отсутствия отдаленных метастазов (в лимфатические узлы или другие органы);
- стадии опухолевого процесса до и после оперативного лечения, до и после проведения неадьювантной химиотерапии;
- наличия генетических маркеров, определяющих неблагоприятный онкопрогноз;
- вид и объем лечения (химиотерапия, гормонотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, перфузия противоопухолевыми препаратами, различные комбинации видов лечения);
- наличия осложнений как самого заболевания, так и проводимого лечения [6–7].

Немаловажную роль играл также полиморфизм проявлений клинической симптоматики (наличие двигательных, психических, сенсорных, эндокринных, речевых нарушений) у детей и взрослых, а также различие клинической симптоматики в зависимости от возраста ребенка.

В настоящее время общепринятыми отечественными классификациями на территории Российской Федерации остаются деление опухолей ЦНС по локализации (снаружи или внутри твердой мозговой оболочки, внутри или вне мозгового вещества, в том числе в долях мозга, над мозжечковым наметом (супратенториальные) или под ним (субтенториальные)); по месту возникновения (первичные и вторичные опухоли — метастазы из других органов и опухоли, врастающие в полость черепа); по гистологическому типу и степени злокачественности.

Классификация опухолей ЦНС по гистологическому типу и степени злокачественности в ходе развития нейроонкологии неоднократно менялась и несколько различалась в разных странах.

В 2016 году вышло 5-е, последнее издание Международной классификации болезней — онкология

(МКБ-О), содержащая двухосевую структуру с системой кодирования по топографии и морфологии опухолей [3, 5–6, 9].

Основной акцент в классификации был сделан на гистологические характеристики опухолей (митотическая активность, некроз, клеточность и неопластическая активность). Наиболее большим изменениям подверглись следующие группы ОМ: астроцитомы, медуллобластомы, мезенхимальные опухоли оболочек.

Кроме того, в классификационные признаки опухолей ЦНС в последней редакции включены молекулярно-генетические особенности первичных опухолей ЦНС с оценкой роли мутации генов IDH-1,2, ATRX, TERT, MGMT, ATRX, TERT, N-MYC, RB 1, WT1, WT2, WT3 и т.д.

Цель: выработка новых подходов к медико-социальной экспертизе и комплексной оценке клинических проявлений при новообразованиях головного мозга.

Материалы и методы. Исходя из актуальности и сложности проблемы, в течение 2017–2019 гг. ведущими сотрудниками Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов Минтруда России (по заданию Правительства Российской Федерации), совместно с ведущими специалистами Федерального бюро медико-социальной экспертизы (Москва), а также главными внештатными специалистами Министерства здравоохранения России, велась активная научно-исследовательская работа по разработке подходов к применению новых подходов к количественной оценке нарушенных функций организма при новообразованиях в практике медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов как детского, так и взрослого возраста. Исследования велись также в 2 пилотных регионах Российской Федерации — Федеральных казенных учреждениях «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Воронежской области» и «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Смоленской области».

Результаты. Стандарт количественной оценки степени тяжести клинических проявлений ОМ на территории Российской Федерации принимался постепенно и имеет свою историю.

В 2014 г. впервые на территории нашей страны в рамках Приказа Минтруда России от 29.09.2014 г. № 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» [10], ведущими сотрудниками Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов был предпринят первый подход к созданию единого стандарта количественной оценки клинической симптоматики при ОМ.

Данный подход не предусматривал оценку клинических проявлений данной патологии в детском возрасте и основывался преимущественно на возможности (или невозможности) проведения радикального лечения.

В случае невозможности радикального лечения нарушения функций организма расценивались как «умеренные» с количественной оценкой в 50 % при олигодендроглиоме, эпендимоме, астроцитоме низкой степени злокачественности (II); и как «выраженные» с количественной оценкой в 80 % при астроцитоме высокой степени злокачественности (III), глиобластоме и медуллобластоме независимо от степени их злокачественности.

При радикальном удалении всех вышеописанных видов опухолей количественная оценка от 10 до 90 % устанавливалась в зависимости от имеющейся степени нарушения функций организма. (незначительных, умеренных, выраженных, значительно выраженных), наличия осложнений и(или) сопутствующих заболеваний. Исключение составляло злокачественное новообразование мозжечка — при радикальном удалении данной опухоли на ранней стадии при незначительных функциональных нарушениях нарушения функций организма расценивались как «умеренные» с количественной оценкой 50 % (отсутствие прямой корреляции между степенью выраженности нарушений функций организма и размерами опухоли).

После 2 лет лечения при радикальном удалении медуллобластомы мозжечка в случае отсутствия рецидивов, отдалённых метастазов, устанавливалась количественная оценка в 10–90 % в зависимости от имеющейся степени нарушения функций организма. (незначительных, умеренных, выраженных, значительно выраженных), наличия осложнений и(или) сопутствующих заболеваний.

Как видно из анализа, количественная (размерная) оценка нарушенных функций при ОМ охватывала не все виды опухолей и была не объективна. Один и тот же пункт классификации предусматривал широкий диапазон количественной оценки (от 10 до 90 %), что значительно затрудняло экспертную оценку.

В данной версии Приказа не были использованы международные классификации (TNMG, классификация международной системы стадирования, МКБ-О); не были учтены возрастные особенности симптоматики.

В 2015 г. Приказ был переработан [11], однако подход к количественной оценке степени тяжести нарушений функций организма при ОМ практически остался прежним. Из нозологических единиц были удалены названия опухолей, они были сгруппированы в 2 большие группы: злокачественные новообразования головного мозга (C71) и спинного мозга (C72).

Исключена количественная оценка в 80 % в случае невозможности радикального лечения при астроцитоме III, глиобластоме и медуллобластоме.

С 01.01.2020 г. вступил в юридическую силу Приказ Минтруда России № 585н, содержащий в Приложении № 1 и № 2 отдельный раздел — «Новообразования» [1].

В данной версии приказа учтены современные международные классификации, адаптированные

для Российской Федерации — TNMG, международная система стадирования, одобренная SIOP, ICD-10, ICF [3, 9.12, 13].

Введение в структуру Приказа 585н элементов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) позволило сблизить международный и отечественный стандарт бального измерения степени нарушенных функций организма (от 0 до 100 %), а также ввести в официальные документы в отечественной экспертной практике функции организма согласно МКФ. В последней версии Приказа количественная оценка степени нарушений функций организма при злокачественном новообразовании головного мозга осуществляется у детей в возрасте от 0 до 17 лет по принципу первичного освидетельствования (при первичном установлении диагноза в медицинской организации, периоде лечения ОГМ) или повторного освидетельствования (период лечения ОГМ или завершение его).

В случае первичного освидетельствования ребенка при любом виде и форме злокачественного новообразования с учетом классификации по системе TNMG (и/или по международной системе стадирования) на весь период лечения нарушения функций организма расценивают как «выраженные» в случае отсутствия осложнений и наличия положительного результата от проводимого лечения.

При наличии осложнений, а также при резистентности опухоли к комбинированному лечению или его неэффективности, нарушения функций организма на весь период лечения расцениваются как «значительно выраженные»

При повторном освидетельствовании детей со злокачественными новообразованиями количественная оценка нарушенных функций организма ребенка проводится с учетом эффективности проведенной химиотерапии, лучевой терапии и их комбинации, наличия ремиссии или возникновения рецидивов, метастазов, осложнений, продолженного роста опухоли после радикального лечения, наличия противопоказаний к оперативному лечению и возможности проведения только паллиативного вмешательства.

После завершения лечения нарушения функций организма расцениваются как незначительные (10–30 %) при достижении стойкой ремиссии (5 лет и более) с благоприятным онкопрогнозом (п. 2.1.3 Приложения № 2 Приказа) и как умеренные (40–60 %) при наличии осложнений с умеренными нарушениями функций организма (п. 2.1.4 Приложения № 2 Приказа).

В период проведения лечения и после завершения его нарушения функций организма ребенка расцениваются как выраженные (70–80 %) при наличии осложнений с выраженными нарушениями функций организма (п. 2.1.5 Приложения № 2 Приказа) и как значительно выраженные (90–100 %) при наличии рецидива, метастазов, продолженного роста опухоли после радикального лечения и других осложнений со значительно выраженными нарушениями функций организма (п. 2.1.6).

В последней версии Приказа также дана количественная оценка степени нарушений функций организма при доброкачественных новообразованиях головного мозга [12].

Дименсиональная оценка зависит от локализации и размера опухоли, темпа ее роста, гормональной активности, наличия рецидива или продолженного роста после удаления, степени влияния на близлежащие органы (сдавление, смещение); возможности радикального удаления, результатов проведенной операции (осложнение, дефицит структур, нарушение функции органа), гистологической структуры опухоли.

Маркером неблагоприятного клинического и реабилитационного прогноза являются опухоли внутричерепной локализации с быстрым ростом, вызывающие сдавление и дислокацию ствола мозга; неэффективность лечения (продолженный рост опухоли), невозможность хирургического лечения.

Нарушения функций организма ребенка оцениваются как незначительные (10–30 %) при наличии:

- 1) доброкачественной опухоли различной локализации небольших размеров;
- 2) при отсутствии роста (медленном росте) опухоли без влияния на функцию смежных структур и/или органов;
- 3) гормонально неактивной опухоли;
- 4) опухоли после проведенного радикального оперативного лечения при отсутствии признаков рецидива или продолженного роста.

К умеренным (40–60 %) и выраженным (70–80 %) нарушениям функций организма приводят:

- 1) доброкачественная опухоль различной локализации больших размеров;
- 2) быстрый рост опухоли с влиянием на положение и функцию смежных органов и невозможности радикального ее устранения (возможность лишь частичного удаления);
- 3) гормонально активная опухоль;
- 4) опухоль после проведенного оперативного лечения (радикального или нерадикального) при наличии продолженного ее роста.

Невозможность радикального оперативного лечения или состояние после проведенного оперативного лечения со значительно выраженными нарушениями функций организма оцениваются количественно в 90–100 %.

Заключение.

Подводя итоги, необходимо сказать, что данный подход представляется более полным и соответствующим современным представлениям о дименсиональной (количественной) оценке доброкачественных и злокачественных новообразований головного мозга как у взрослых, так и в детском возрасте. Он помогает в полной мере объективизировать имеющиеся нарушенные функции при новообразованиях головного мозга как в системе здравоохранения, так и при проведении медико-социальной экспертизы и последующей реабилитации.

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.

Статья написана в рамках ГЗ — 121031100289–2. Article written within the scope of the state task — 121031100289–2.

ORCID всех авторов/ ORCID of authors:

Помников Виктор Григорьевич / Pomnikov Viktor Grigorievich — ORCID-0000-0002-4241-0644

Чистякова Наталья Петровна / Chistyakova Natalia Petrovna — ORCID-0000-0002-7841-0953

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

Литература / References

1. Приказ Минтруда России от 27.08.2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы (зарегистрирован в Минюсте России 18.11.2019 № 56528). [Order of the Ministry of Labor of Russia of 27.08.2019. No. 585n «On classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by federal state institutions of medical and social expertise (registered in the Ministry of Justice of Russia on 18.11.2019 No. 56528)] (In Russ.).
2. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol* 2014;16 Suppl 4: 1–63.
3. Клинические рекомендации: Первичные опухоли центральной нервной системы Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C70, C71, C72. Возрастная группа: взрослые, дети. Авторский коллектив: Измайллов Т. Р., Кобяков Г. Л., Банов С. М., Бекашев А. Х., Важенин А. В., Виноградова Ю. Н., Голанов А. В., Горелышев С. К., Гриневич В. Н., Драпкина О. М., Зайцев А. М., Коновалов Н. А., Маряшев С. А., Насхлеташвили Д. Р., Новиков С. Н., Потапов А. А., Пронин И. Н., Росторгуйев Э. Е., Рыжова М. В., Смолин А. В., Снеговой А. В., Танышин С. В., Чойнзонев Е. Л., Даденко П. В., Феденко А. А., Гулидов И. А., Филоненко Е. В.; 2020 [Clinical recommendations: Primary tumors of the central nervous system Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems: C70, C71, C72. Age group: adults, children. Authors: Izmailov T. R., Kobayakov G. L., Banov S. M., Bekyashev A. Kh., Vazhenin A. V., Vinogradova Yu. N., Golanov A. V., Gorelyshev S. K., Grinevich V. N., Drapkina O. M., Zaitsev A. M., Kononov N. A., Maryashev S. A., Naskhletashvili D. R., Novikov S. N., Potapov A. A., Pronin I. N., Rostorguev E. E., Ryzhova M. V., Smolin A. V., Snegovoy A. V., Tanyashin S. V., Choinzonov E. L., Datsenko P. V., Fedenko A. A., Gulid I. A., Filonenko E. V. 2020] (In Russ.).
4. Воинов Н. Е., Улитин А. Ю., Лавровский П. В., Нечаева А. С., Потёмкина В. Г., Олюшин В. Е., Бахтиер Б. Первично-множественные церебральные опухоли различной гистологической структуры (описание клинических случаев). *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2020; 12(1); 55–63. [Voinov N. E., Ulitin A. Yu., Lavrovsky P. V., Nechaeva A. S., Potemkina V. G., Olyushin V. E., Bakhtiyor B. Primary multiple cerebral tumors of various histological structure (description of clinical cases). *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov*. 2020; 12 (1); 55–63].
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 3.2019
6. Неврология. Национальное руководство Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. 1, С. 524–542 [Neurology. National Leadership edited by E. I. Gusev, A. N. Kononov, V. I. Skvortsova. 2-e izd, — М.: GEOTAR-Media, 2019. Vol. 1, pp. 524–542] (In Russ.).
7. Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы. Руководство для врачей. Под ред. А. Ю. Макарова. — СПб, «Медлайн-Медиа», 2006. С. 274–290 [Clinical neurology with the basics of medical and social expertise. A guide for doctors. Edited by A. Y. Makarov. St. Petersburg, Medline-Media, 2006. P. 274–290] (In Russ.).
8. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации (в 2-х томах). Под ред В. Г. Помникова. — 5-е изд. перераб. и доп. — СПб, «Гиппократ», 2020. Т. 1. С. 522–525. [Handbook on medical and social expertise and rehabilitation (in 2 volumes). Edited by V. G. Pomnikov. — 5th ed. pererab. i dop. — St. Petersburg, «Hippocrates», 2020. Vol. 1, 522–525] (In Russ.).
9. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
10. Приказ Минтруда России от 29.09.2014 г. № 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» [Order of the Ministry of Labor of Russia from 29.09.2014 No. 664n «On classifications and criteria used in the implementation of medical and social examination of citizens by federal state institutions of medical and social expertise»] (In Russ.).
11. Приказ Минтруда России от 17 декабря 2015 г. № 1024н. «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» [Order of the Ministry of Labor of Russia of December 17, 2015 No. 1024n. «On classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by federal state institutions of medical and social expertise»] (In Russ.).
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. МКБ-10: десятый пересмотр. В 3-х томах, М., 2018 [International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems. ICD-10: Tenth Revision. In 3 volumes, Moscow, 2018] (In Russ.).
13. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization. — Switzerland: (WHO), 2001. 303p.



ОТСРОЧЕННЫЕ ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

А. А. Пяк, А. И. Холявин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека
им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ.

Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 22 пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой, осложненной отсроченными паренхиматозными геморагическими повреждениями головного мозга (обобщенный термин, включающий сюда и прогрессирующие очаги ушиба и отсроченные внутримозговые гематомы) в остром периоде черепно-мозговой травмы, пролеченных за период с 2018 по 2020 гг. на базе ГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Твери. На вероятность смертельного исхода напрямую влияют, прежде всего, объем геморагического очага, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, характер кровоизлияния (т. е. отсроченные паренхиматозные кровоизлияния, которые развились вследствие вероятного острого нарушения мозгового кровообращения по типу геморагического инсульта).

Результаты хирургического лечения указанной группы пациентов оказались неудовлетворительными. Это, по-видимому, может объясняться тем, что при принятии решения о сроках и объеме оперативного вмешательства требуется взвешивать множество факторов «за» и «против», что требует дальнейшего изучения механизмов возникновения и протекания данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тяжелая черепно-мозговая травма, прогрессирование очагов ушиба головного мозга, отсроченная внутримозговая гематома.

Для цитирования: Пяк А. А., Холявин А. И. Отсроченные паренхиматозные геморагические повреждения головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: особенности клинического течения и лечебной тактики. Российский нейрохирургический журнал имени проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(1-2):90–94

DELAYED PARENCHYMAL HEMORRHAGIC BRAIN INJURIES IN THE ACUTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY: FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND THERAPEUTIC TACTICS

A. A. Pyak, A. I. Kholyavin

N. P. Behtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg

SUMMARY.

A retrospective analysis of the results of treatment of 22 patients with severe traumatic brain injury complicated by delayed parenchymal hemorrhagic brain injuries (a generalized term that includes progressive foci of contusion and delayed intracerebral hematomas) in the acute period of traumatic brain injury, treated for the period from 2018 to 2020 on the basis of the GBUZ «Clinical hospital of emergency medical care» was carried out. The fatal outcome is directly influenced, first of all, by the volume of the hemorrhagic focus, the presence of intraventricular hemorrhage, the nature of the hemorrhage (meaning delayed parenchymal hemorrhages that developed as a result of a probable acute violation of cerebral circulation by the type of hemorrhagic stroke).

Also, the results of surgical treatment were unsatisfactory, since there are many pros and cons when deciding on the timing of surgery and the scope of surgical intervention, which requires further study of the mechanisms of occurrence and course of this pathology.

KEYWORDS: severe traumatic brain injury, progression of brain injury foci, delayed intracerebral hematoma.

For citation: Pyak A. A., Kholyavin A. I. Delayed parenchymal hemorrhagic brain injuries in the acute period of traumatic brain injury: features of the clinical course and therapeutic tactics. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022; 14(1-2):90–94

Введение. Доля пациентов с ушибами головного мозга среди пострадавших с черепно-мозговой травмой (далее ЧМТ) составляет 15 %. Ежегодно в России госпитализируют более 12000 пострадавших с ушибами головного мозга. Отсроченные повреждения головного мозга при тяжелой ЧМТ, а именно — прогрессирование очага ушиба отмечается почти у половины пациентов с тяжелой ЧМТ — у 30–51 % пострадавших в течение 24–72 часов после травмы — и может приводить к неконтролируемому повышению внутричерепного давления и летальному исходу [1]. По некоторым данным, летальность у больных с прогрессирующими очагами ушибов составила 62 %, а в группе пациентов с обратным развитием летальность составила 38 % [2].

Одной из причин развития отсроченных паренхиматозных геморрагических повреждений головного мозга (далее ОПГПГМ), помимо прогрессирования очагов ушиба, может быть острое нарушение мозгового кровообращения (далее ОНМК) по типу геморрагического инсульта, а ЧМТ является пусковым механизмом для его развития. Понимание механизмов развития ОПГПГМ позволит скорректировать тактику ведения таких пациентов и улучшить результаты лечения.

Цель исследования: анализ особенностей возникновения и клинического течения отсроченных паренхиматозных геморрагических повреждений головного мозга в остром периоде ЧМТ.

Материалы и методы исследования: В данное исследование вошли 22 пациента с отсроченными паренхиматозными геморрагическими повреждениями головного мозга в остром периоде ЧМТ (прогрессирующие очаги ушиба и отсроченные внутримозговые гематомы), находившихся на лечении в ГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Твери с 2018 по 2020 гг. Всем пациентам при поступлении и в динамике проводили оценку неврологического статуса, компьютерную томографию, оценивали также лабораторные данные, в частности, показатели свертываемости крови у пострадавших с тяжелой ЧМТ.

Результаты. Среди всех отсроченных паренхиматозных геморрагических повреждений у 4 (18 %) пациентов выявлены отсроченные обширные внутримозговые гематомы, у 18 больных (82 %) обнаружены прогрессирующие очаги ушиба головного мозга.

У 4 пациентов с ОПГПГМ (группа с отсроченными внутримозговыми гематомами) имелось ожирение 3 ст, гипертоническая болезнь, у одного пациента в анамнезе — ишемический инсульт годом ранее. Получены следующие данные в группе больных с отсроченными внутримозговыми гематомами. При оценке неврологического статуса в первые сутки при поступлении у 3 больных уровень сознания оценивался как глубокое оглушение, по шкале ком Глазго — 13 баллов, у 1 больного — сопор, по шкале ком Глазго — 10 баллов. У пациента, находящегося

в сопоре отмечались периодически эпилептические припадки, ипсилатеральный парез лицевого нерва, гиперрефлексия, умеренно выраженная оболочечная симптоматика, патологические стопные знаки с двух сторон. У 3 пациентов, находящихся в глубоком оглушении грубого неврологического дефицита помимо клонического горизонтального нистагма, умеренной оболочечной симптоматики, гиперрефлексии не было обнаружено. Витальные функции у всех пациентов этой группы при поступлении не были выявлены. На КТ головного мозга у всех 4 пациентов выявлены небольшие очаги контузии в лобных долях объемом 20 см³ и менее. В динамике на 3 сутки у 3 пациентов отмечается улучшение — сознание ясное, витальные функции стабильные, нарастания неврологического дефицита не отмечалось, на контрольной КТ головного мозга на 3 сутки очаги ушиба в лобных долях без нарастания в объеме. У 1 пациента, находившегося в сопоре, отмечается положительная динамика, выражающаяся в переходе уровня сознания из сопора в умеренное оглушение, регрессе эпилептических припадков, парез лицевого нерва сохраняется, гиперрефлексия, оболочечная симптоматика, патологические стопные знаки присутствуют. В динамике у всех пациентов отмечается периодическая артериальная гипертензия со значениями от 160/90 до 210/110 мм.рт.ст., плохо купирувавшаяся медикаментозным лечением.

В динамике у пациента, находившегося в сопоре с периодическими эпилептическими припадками при поступлении, на 6 сутки внезапно ухудшилось состояние, проявившееся в виде резкого углубления уровня сознания до комы 1 ст, с появлением анизокории, гемипареза, брадикардии, брадипноэ. До этого на 4, 5 сутки состояние было стабильным, без нарушения витальных функций и усугубления уровня сознания. У 1 из остальных 3 пациентов также отмечается резкое ухудшение состояния на 8 сутки в виде углубления уровня сознания до комы 1 ст., также присутствуют признаки латеральной дислокации (анизокория, гемипарез), витальные нарушения: брадикардия, брадипноэ, выраженная артериальная гипертензия: 210/190 мм.рт.ст. Отмечается горметония, гипертермия. В течение предыдущих 7 суток — состояние расценивалось, как средней тяжести, без нарастания неврологического дефицита, пациент был в ясном сознании, также отмечалась периодическая артериальная гипертензия с максимальным значением 180/100 мм.рт.ст, плохо купирувавшаяся медикаментами. У 2 пациентов аналогичное резкое ухудшение состояния отмечилось на 10 и 14 сутки, неврологическая картина с явлениями дислокации и витальными нарушениями были аналогичны предыдущему случаю. У них также за предыдущий период до момента ухудшения состояния наблюдалась злокачественная, устойчивая к медикаментам артериальная гипертензия с максимальными значениями 160/90 и 200/110 мм.рт.ст, пациенты были в ясном сознании, без нарастания неврологического дефицита.

На КТ после ухудшения состояния у всех пациентов этой группы выявлены обширные внутримозговые гематомы височной доли объемом 50 см^3 и более, у 3 больных с прорывом в желудочковую систему. На всех КТ картинах отмечены диффузное субарахноидальное кровоизлияние, грубая латеральная и аксиальная дислокация со сдавлением желудочковой системы и базальных цистерн. Все 4 (18 %) пациентов были прооперированы по жизненным показаниям. Всем 4 (18 %) больным проведена декомпрессивная трепанация черепа с удалением внутримозговых гематом, при этом 3 больным с внутрижелудочковым кровоизлиянием установлены наружные вентрикулярные дренажи. Все 4 (18 %) пациента умерли в послеоперационном периоде.

Рассмотрим полученные данные 2 группы пациентов с отсроченными паренхиматозными геморрагическими повреждениями головного мозга — пациенты с прогрессирующими очагами ушиба головного мозга. Из 18 (82 %) больных у 4 пациентов при поступлении отмечалось нарушение сознания на уровне глубокого оглушения, по ШКГ — 12 баллов, с периодическим психомоторным возбуждением, хватательным рефлексом Янишевского, симптомом противодержания, снижением критики, эпилептическими припадками. Умеренные витальные нарушения в виде тенденции артериального давления к гипертензии. На КТ головного мозга в 1 сутки при поступлении выявлены очаги ушиба лобных долей объемом 30 см^3 , без выраженной дислокации и сдавления ликворопроводящих путей. В динамике на 2 сутки состояние этих пациентов с ухудшением: уровень сознания усугубился до комы 1–2 ст, диффузная гипотония, гипорефлексия, с угнетением кашлевого, ресничного рефлексов, патологические двусторонние стопные знаки. На КТ головного мозга отмечается диффузное САК, очаги ушиба лобных долей увеличились в объеме с 30 см^3 до 50 см^3 , также имеется грубое сдавление передних рогов боковых желудочков с деформацией базальных цистерн и аксиальной дислокацией. Всем 4 пациентам проведено оперативное вмешательство в виде декомпрессивной трепанации черепа с санацией контузионных очагов. Все 4 умерли в послеоперационном периоде.

У 8 других пациентов с прогрессирующими очагами ушиба при поступлении в 1 сутки отмечалось ясное сознание, клонический горизонтальный нистагм, умеренно выраженная общемозговая и оболочечная симптоматика. Витальные функции без нарушений. На КТ головного мозга обнаружено у 4 пациентов локальное САК в лобных долях, у 4 пациентов — мелкие очаги контузии в височной доле. Признаков дислокации и сдавления ликворных путей нет. В динамике на 3 сутки отмечается усиление общемозговой симптоматики у 4 пациентов из 8, уровень сознания — умеренное оглушение, появился легкий гемипарез, легкая анизокория, симптом Бабинского контрлатерального характера. На контрольной КТ головного мозга у 4 пациентов с локальным САК

в лобных долях образовались контузионные очаги в лобных долях объемом в пределах $25\text{--}30\text{ см}^3$ без сдавления желудочковой системы и базальных цистерн. У 4 других пациентов с вышеуказанными изменениями в неврологическом статусе очаги височных долей выросли в объеме: у 2 больных до $40\text{--}45\text{ см}^3$, у других 2 больных до $30\text{--}40\text{ см}^3$, при этом отмечается латеральная дислокация срединных структур со сдавлением боковых желудочков. Пациенты с контузионными очагами в височных долях и дислокационным синдромом были подвергнуты оперативным вмешательствам. Пациенту с очагом контузии в височной доле с объемом 45 см^3 проведена декомпрессивная трепанация черепа с санацией контузионного очага. Этот пациент в последующем скончался. Также 3 больным с очагами контузии в височных долях с объемом $30\text{--}40\text{ см}^3$ проведено миниинвазивное вмешательство: пункционное удаление контузионного очага 4 вида. Из них 2 выжило, 1 умер. Среди 18 (82 %) пациентов с прогрессирующими очагами ушиба у 6 оставшихся пациентов в динамике отмечалось увеличение исходных контузионных очагов до 20 см^3 . Учитывая небольшой объем контузии, отсутствие нарушения ликвороциркуляции и дислокации все пациенты лечились консервативно. У всех 6 пациентов исход удовлетворительный.

Анализируя полученные данные в двух группах можно привести следующую статистику: среди всех 22 пациентов с ОПГПГМ у 8 пациентов (36,3 %) геморрагический компонент в объеме составил 50 см^3 и более, у стольких же пациентов объем геморрагии составил в диапазоне от 20 до 50 см^3 , а у 6 (27,2 %) пациентов объем геморрагического компонента составил менее 20 см^3 , у 14 больных (63,6 %) диагностировано субарахноидальное кровоизлияние с преимущественной локализацией в базальных цистернах, у 3 (13,6 %) больных обнаружено внутрижелудочковое кровоизлияние. Изменения коагулограммы в сторону гипокоагуляции обнаружены у 7 (31,8 %) пациентов, у остальных больных изменений свертывающей системы не выявлено. Из 22 пациентов было прооперировано 12 (54,5 %) человек, причем 9 (40,9 %) проведена декомпрессивная трепанация черепа с открытым удалением контузионного очага или внутримозговой гематомы, 3 (13,6 %) больным проведено пункционное удаление внутримозгового кровоизлияния. Всего умерло 10 пациентов (45,5 %). Умерли после операций 2 пациента с объемом очага ушиба $40\text{--}45\text{ см}^3$ и 8 пациентов с объемом более 50 см^3 . Выжили после операций 2 пациента с очагами ушиба 30 и 40 см^3 .

Обсуждение. Есть несколько причин считать, что одним из механизмов возникновения ОПГПГМ является ОНМК по геморрагическому типу: 1) локализация отсроченных внутримозговых гематом в бассейне средней мозговой артерии — лентикulo-стриарных артерий. Это локализация большинства первичных геморрагических инсультов, где формируются микроаневризмы Шарко-Бушара на фоне

хронической артериальной гипертензии [3, с. 98]; 2) отсутствие первичных очагов ушиба на месте образования отсроченных внутримозговых гематом; 3) внутримозговые гематомы отсроченного характера часто сопровождаются внутрижелудочковыми кровоизлияниями, являющимися наиболее тяжелой формой геморрагического инсульта, и при этом встречающиеся почти в трети случаев с ОНМК [3, с. 99]; 4) особенность клинического течения — стремительность, внезапность ухудшения состояния пациента. Острое течение геморрагического инсульта встречается наиболее часто (у 65 % больных). Он начинается с «апоплексического» удара и последующего угнетения сознания, вплоть до комы с нарушением функций жизненно-важных систем. [4, с. 511]; 5) сопутствующие заболевания у этого контингента больных, создающие предпосылки для развития ОНМК по типу геморрагических инсультов (сахарный диабет, ожирение, хроническая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и др.).

Изучив КТ картину у всех пациентов с внутримозговыми гематомами, можно сделать вывод, что причиной обширного кровоизлияния (объем более 50 см³) с прорывом крови в желудочковую систему, учитывая стремительность ухудшения, могло явиться повреждение крупного сосуда, раннее измененного (липогиалиноз, фибриноидный некроз) на фоне гипертонической болезни, либо разрыв истонченной стенки аневризмы. А если добавить сюда соматическую отягощенность, регулярное повышение артериального давления, то наличие сосудистой катастрофы следует считать весьма вероятным.

Послеоперационная летальность у этого контингента больных очень высока: 10 пациентов (83,3 %) из 12 оперированных скончались. Обусловлено это в ряде случаев поздним принятием решения об операции вследствие расхождения морфологических и клинических изменений. Принимая решение об операции, хирург «балансирует» между клиническими и КТ данными, которые часто диссоциируют между собой. Вектор развития изменений на КТ не всегда предсказуем [5, с. 10]. Поэтому далеко не всегда необходимо полагаться на однократно зафиксированную с помощью КТ картину. Необходимо представлять, какие дальнейшие возможные варианты могут развиваться в ближайшее время [6].

Также остается, по-прежнему, и неоднозначность подхода в плане тактики хирургического лечения у этих пациентов, поскольку, как в случаях с открытым традиционным вмешательством, так и в случаях с малоинвазивным пункционным вмешательством, имели место и благоприятный исход, и летальный. Кровоизлияние более 50 см³ чаще всех остальных кровоизлияний приводит к летальному исходу. Наличие внутрижелудочкового кровоизлияния также влияет на смертельный исход.

Субарахноидальное кровоизлияние имело место у всех пациентов с предположительным ОНМК, ве-

роятно оно обусловлено повышенным артериальным давлением и повышенной силой мозгового кровотока из поврежденного крупного сосуда с последующим забросом крови в базальные цистерны. По данным литературы, риск прогрессирования геморрагических очагов в 1,6 раза больше для пациентов с САК [5, с. 12]. Установлено, что чем больше крови содержится в субарахноидальных пространствах, тем более вероятно увеличение очага ушиба мозга с течением времени. Снижение перфузии зоны пенумбры вследствие ангиоспазма приводит к ее ишемии, некрозу и расширению размеров первичного очага повреждения [7].

Коагулопатия, по всей видимости, играет немаловажную роль в возникновении отсроченных кровоизлияний, поскольку она имела место у всех пациентов с предположительным ОНМК. И следует отметить, что все больные, имевшие нарушения свертывающей системы, скончались.

Заключение.

Таким образом, у пациентов с ОППГМ в остром периоде ЧМТ выявлены следующие особенности:

- в ряде случаев возникновения отсроченных внутримозговых гематом в остром периоде ЧМТ есть вероятность развития их вследствие острого нарушения мозгового кровообращения по типу геморрагического инсульта;
- кровоизлияние объемом более 50 см³, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния чаще всего приводят к летальному исходу;
- в случаях с предположительным ОНМК в остром периоде ЧМТ имеют место субарахноидальное кровоизлияние и коагулопатия, которые негативно влияют на исход заболевания;
- имеется неоднозначность подхода к хирургическому лечению как в плане сроков определения показаний к операции, так и в плане объема выполнения оперативного вмешательства, что требует дальнейшего совершенствования тактики ведения таких 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

ORSID авторов / ORSID of authors

Пяк Александр Андреевич / Pyak Aleksandr Andreevich
<https://orsid.org/0000-0001-8277-4322>

Холявин Андрей Иванович / Kholyavin Andrey Ivanovich
<https://orsid.org/0000-0003-1934-5458>

Литература / References

1. Крылов В. В., Иоффе Ю. С., Талыпов А. Э., Головкин С. М. Некоторые показатели оказания нейрохирургической помощи больным с черепно-мозговой травмой в стационарах Департамента здравоохранения г. Москвы (часть 1) // Нейрохирургия. 2008, № 2: С. 54–59. [Krylov V. V., Ioffe Y. S., Talypov A. E., Golovko S. M. Some indicators of the provision of neurosurgical care to patients with traumatic brain injury in hospitals of the Moscow Department of Health (part 1) // Neyrokhirurgiya. 2008; 2: 54–59. (In Russ.).]
2. Servadei F., Murray G. D., Penny K. The value of the “worst” computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. European Brain Injury Consortium // Neurosurgery. 2000; 46(1): 70–75. <https://doi.org/10.1093/neurosurgery/46.1.70>
3. Спирин А. Л., Трашков А. П., Цыган Н. В., Васильев А. Г., Артеменко М. Р., Печатникова В. А. Супратенториальные внутримозговые кровоизлияния: патофизиологические аспекты и тактика лечения // Педиатр. 2015, 6(1): С. 96–104. [Spirin A. L., Trashkov A. P., Tsygan N. V., Vasilev A. G., Artemenko M. R., Pechatnikova V. A. Supratentorial intracerebral hemorrhages: pathophysiological aspects and treatment tactics // Pediatr. 2015; 6(1): 96–104 (In Russ.).]
4. Лебедев В. В., Крылов В. В. Неотложная нейрохирургия. М.: «Медицина»; 2000 [Lebedev V. V., Krylov V. V. Emergency neurosurgery. M.: «Meditsina»; 2000. (In Russ.).]
5. Кравец Л. Я., Смирнов П. В., Кукарин А. Б. Выбор метода лечения при ушибах головного мозга // Нейрохирургия. 2017, № 1: С. 8–14. [Kravets L. Y., Smirnov P. V., Kukarin A. B. Choosing a treatment method for brain contusions // Neyrokhirurgiya. 2017; 1: 8–14 (In Russ.).]
6. Lobato R. D., Rivas J. J., Gomez P. A., Castaneda M., Canizal J. M., Sarabia R., et al. Head-injured patients who talk and deteriorate into coma. Analysis of 211 cases studied with computerized tomography // J. Neurosurg. 1991; 75(2): 259. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(92\)90048-x](https://doi.org/10.1016/0736-4679(92)90048-x)
7. Chieragato A., Fainardi E., MorselliLabate A. M. [et al.] Factors associated with neurological outcome and lesion progression in traumatic subarachnoid hemorrhage patients // Neurosurgery. 2005; 56(4): 677. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000156200.76331.7a>



ХЛОРИН Е6 ОБУСЛОВЛЕННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ НАВИГАЦИЯ В ХИРУРГИИ ГЛИОМ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская,
Г. В. Папаян, М. М. Тастанбеков.

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

РЕЗЮМЕ. Флуоресцентная навигация в хирургии глиом все чаще используется в последние годы. В большинстве исследований в качестве индуктора флуоресценции применяются производные 5-аминолевулиновой кислоты (5АЛА). Сведений в литературных источниках относительно использования препаратов группы хлоринов Е6 достаточно скудны.

ЦЕЛЬ: оценить эффективность и возможность применения флуоресцентной навигации с хлорином Е6 в хирургии глиом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 30 пациентов с глиальными опухолями разной степени злокачественности по Grade (II–IV). Все пациенты оперированы на базе РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Для визуального изучения флуоресценции использовалось оборудование в виде операционного микроскопа Leica OHS, установку «D-Light AF System» Karl Storz (Германия), флуоресцентного модуля собственного производства (СПб ЛОМО, разработка Г. В. Папаян) и специального программного обеспечения RSS Cam — Endo 1.4.313. Для гистологического изучения биоптатов приняли окраску гематоксилин-эозин и иммуногистохимические исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Подтверждено на гистологическом уровне, что интенсивность флуоресценции была слабой у всех пациентов с глиомами Grade II и сильной почти у всех пациентов с глиомами Grade III–IV. Чувствительность метода флуоресцентной диагностики с хлорином е6 для глиом Grade II составила 72,2 %, для глиом Grade III — 83,8 %, для Grade IV — 87,7 %. Специфичность метода составила для глиом Grade II 60 %, для глиом Grade III — 66,7 %, для Grade IV — 85,2 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение определенной системы флуоресцентной визуализации позволило проводить резекцию глиальных опухолей головного мозга с использованием хлорина Е6, а интенсивность флуоресценции опухолей коррелировала со степенью злокачественности глиомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиома, флуоресцентная навигация, хлорин Е6.

Для цитирования: Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М., Забродская Ю. М., Папаян Г. В., Тастанбеков М. М. Хлорин Е6 обусловленная флуоресцентная навигация в хирургии глиом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):95–98

CHLORINE E6 CONDITIONED FLUORESCENT NAVIGATION IN GLIOMA SURGERY

A. Yu. Rynda, V. E. Olyushin, D. M. Rostovtsev, Yu. M. Zabrodskaya, G. V. Papayan, M. M. Tastanbekov.

“Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenova” — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITs im. V. A. Almazov” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

SUMMARY. Fluorescent navigation in glioma surgery has been increasingly used in recent years. In most studies, 5-aminolevulinic acid derivatives (SALA) are used as fluorescence inducers. Information in the literature regarding the use of drugs from the E6 chlorin group is rather scarce.

PURPOSE OF THE STUDY. To evaluate the effectiveness and possibility of using fluorescent navigation with chlorin E6 in glioma surgery.

MATERIALS AND METHODS. The study included 30 patients with glial tumors of varying degrees of malignancy according to Grade (II–IV). All patients were operated on at the RNHI named after N.N. prof. A. L. Polenov. For visual study of fluorescence, equipment was used in the form of a Leica OHS operating microscope, the D-Light AF System by Karl Storz (Germany), a fluorescent module of our own production (St. Petersburg LOMO, developed by G. V. Papayan) and special software RSS Cam — Endo 1.4.313. For the histological study of biopsy specimens, hematoxylin-eosin staining and immunohistochemical studies were taken.

RESULTS. It was confirmed at the histological level that the fluorescence intensity was weak in all patients with Grade II gliomas and strong in almost all patients with Grade III–IV gliomas. The sensitivity of the method of fluorescent diagnostics with chlorin e6 for Grade II gliomas was 72.2 %, for Grade III gliomas — 83.8 %, for Grade IV — 87.7 %. The specificity of the method was 60 % for Grade II gliomas, 66.7 % for Grade III gliomas, and 85.2 % for Grade IV gliomas.

CONCLUSION. The use of a certain fluorescent imaging system made it possible to resect glial brain tumors using chlorin E6, and the intensity of tumor fluorescence correlated with the grade of glioma malignancy.

KEY WORDS: glioma, fluorescent navigation, E6 chlorin.

For citation: Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Zabrodskaya Yu. M., Papayan G. V., Tastanbekov M. M. Chlorine E6 conditioned fluorescent navigation in glioma surgery. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):95–98

Введение. Тотальное удаление глиальных опухолей головного мозга остается проблемой для нейрохирургии. Максимально безопасная резекция важна поскольку увеличивает межрецидивный интервал, но и повышает общую выживаемость, и эффективность проводимой адъювантной терапии. Однако способность к инвазии и отсутствие четких границ глиальной опухоли затрудняет достижение полной резекции в ходе операции. В последние годы разработка новых методик для визуализации глиальных опухолей головного мозга позволили выйти на новый уровень в хирургии глиом. Одной из таких методик является флуоресцентная хирургия с использованием флуоресцентных различных групп, и широко используется в хирургии глиомы во всем мире [1, 2].

Наиболее распространенным в мире флуоресцентом в хирургии глиомы является производное 5-аминолевулиновой кислоты, реже применяют флуоресцеин натрий и индоциан зеленый, крайне редко хлорины. Другие флуорофоры такие как, гиперечин, акридиново-оранжевый (окрашивание ДНК, РНК и лизосом), акрифлавин (окраска мембран и ДНК), крезил фиолетовый (окрашивание эндоплазматического ретикулума и цитоплазмы) и сульфоподадим 101 (окраска цитоплазмы глиальных клеток) используются ещё реже. Хлорин е6 относят к веществам с пассивной маркировкой опухолевой ткани, возникающей при повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера в зоне опухоли, что позволяет экзогенным веществам накапливаться и удерживаться в глиальной опухолевой ткани. Таким образом хлорин е6 проникает в цитоплазму клетки путем эндоцитоза и пассивной диффузии, накапливается в лизосомах, эндосомах и эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи [2–5].

Целью данного исследования была оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии глиом.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов, оперированных в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга РНХИ им. профессора А. Л. Поленова с 2014–2018 гг., с морфологически установленным диагнозом глиальной опухоли. Женщин — 11, мужчин — 19. Медиана возраста пациента составила 51,8 лет. Все опухоли располагались супратенториально. Распределение пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли по классификации Grade (ВОЗ 2016г) было следующим: Grade II (5 пациентов): 2 — фибриллярно-протоплазматические астроцитомы, 2 — олигоа-

строцитомы, 1 — олигодендроглиома; Grade III (10 пациентов): 7 — анапластических астроцитом, 1 — анапластическая олигодендроглиома, 2 — анапластические олигоастроцитомы; Grade IV (15 пациентов): 14 — глиобластом, 1 — глиосаркома.

Все больные обеих групп были обследованы в рамках нейрохирургического диагностического комплекса, который включал: сбор анамнеза, оценку объективного статуса больного, оценка функционального состояния по шкале Карновского, до- и послеоперационный осмотр смежными специалистами: нейроофтальмологом, оториноларингологом, неврологом, терапевтом, анестезиологом.

В качестве индуктора флуоресценции использован хлорин е6 — фотодитазин. Фотодитазин — препарат для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных опухолей производства ООО «Вета-Гранд» Россия (пат. РФ 2144538 от 20.01.1998, номер регистрационного удостоверения ЛС-001246 от 18.05.12).

Интраоперационная флуоресцентная навигация с препаратом хлорин е6 проводилась с использованием операционного микроскопа (LEICA OHS-1) с установкой «D-Light AF System» Karl Storz (Германия) и флуоресцентной приставки отечественного производства ЛОМО (г. Санкт-Петербург) (разработка Г. В. Папаяна).

При помощи программного обеспечения RSS Cam — Endo 1.4.313 оценивали интенсивность флуоресценции в выбранном месте объекта, а также осуществляли фото- и видеорегистрацию изображения в свете флуоресценции. Это позволяло с высоким цветовым контрастом определить ткань новообразования, накопившую хлорин е6, относительно ткани, в которую препарат не проник.

Эффективность флуоресцентной оценивалась по результатам сопоставления данных визуальной оценки флуоресценции, и морфологического исследования флуоресцирующей и не флуоресцирующей тканей. Для визуальной оценки интенсивности флуоресцентного эффекта использовали четырех-балльную шкалу: 0 — отсутствие видимой флуоресценции, 1 — слабое розовое свечение, 2 — красное свечение, 3 — ярко-красное свечение.

Ткань, накопившую фотосенсибилизатор, поэтапно удаляли под флуоресцентным контролем с учетом физиологической дозозависимости.

Во время операции производился забор биопсийного материала из участков опухолевой ткани, имеющих разную степень интенсивности флуоресценции.

У каждого пациента взяты участки в виде биопсийного материала с позитивной и с негативной флуоресценцией, часть из них отобраны в перифокальной зоне, всего более 250 биоптатов.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного материала проводили в соответствии со стандартным протоколом. У всех пациентов диагноз глиальной опухоли подтвержден гистологическим исследованием интраоперационного материала в соответствии с классификацией опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (2016).

Результаты. Установлено, что интраоперационная флуоресцентная диагностика с использованием хлорина е6 может идентифицировать участки мозга, инфильтрированные глиальными опухолевыми клетками, на основании различий в интенсивности флуоресценции.

Подтверждено на гистологическом уровне, что интенсивность флуоресценции была слабой у всех пациентов с глиомами Grade II и сильной почти у всех пациентов с глиомами Grade III–IV. Чувствительность метода флуоресцентной диагностики с хлорином е6 для глиом Grade II составила 72,2 %, для глиом Grade III — 83,8 %, для Grade IV — 87,7 %. Специфичность метода составила для глиом Grade II 60 %, для глиом Grade III — 66,7 %, для Grade IV — 85,2 %.

Зоне компактной части опухоли соответствовала высокая интенсивность флуоресценции (ярко-красное) (+++) (85 %), умеренная флуоресценция (красное) (++) (10 %), слабая флуоресценция (слабо-розовое) (+) (5 %), очень высокий индекс Ki-67, p53, а также высокий уровень экспрессии VEGF. В зоне клеточной инфильтрации отмечалась высокая интенсивность флуоресценции (+++) в 70 % случаев, умеренная флуоресценция (++) в 20 %, слабая флуоресценция (++) в 5 %, и отсутствие флуоресценции (–) в 5 % случаев, высокий индекс Ki-67, p53, и так-

же высокий уровень экспрессии VEGF. Зона некроза опухоли характеризовалась отсутствием флуоресценции (95 %) или очень слабой флуоресценцией (+) (5 %), низким индексом Ki-67, низким уровнем экспрессии белка p53 уровнем экспрессии VEGF (рисунок 1).

Обсуждение. Хлорин е6, который мы использовали, представляет собой фотосенсибилизатор, который можно использовать двумя способами, не только для фотодинамической терапии, но и для фотодиагностики. Данное исследование показало, что использование флуоресцентно-контролируемой резекции с хлорином е6 (фотодитазином) высокоэффективно у больных с глиальными опухолями головного мозга разной степени анаплазии.

Обнаружение того, что интенсивность флуоресценции зависела от степени гистологического злокачественности клеток глиомы, позволяет предположить, что интенсивность флуоресценции хлорина е6 отражает плотность опухолевых клеток, пролиферативную активность или развитость сосудистого компонента опухоли. Поэтому важно было изучить взаимосвязь интенсивности флуоресценции хлорина е6 с гистопатологическими данными.

Положительную оценку эффективности флуоресцентно-контролируемой резекции глиом головного мозга в сравнении с гистоморфологическими результатами дали множество авторов [1–7].

Ряд авторов дали положительную оценку корреляционной зависимости между индексом накопления флуоресцента в ткани и индикаторами пролиферативной активности (Ki-67 (MIB-1), CD31, VEGF). При этом корреляционная связь с Ki-67 оказалась наиболее высокой [1, 2].

Заключение.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о эффективности и высокой селективности хлоринов е6 (фотодитазина) в хирургии глиальных опухолей разной степени анаплазии.

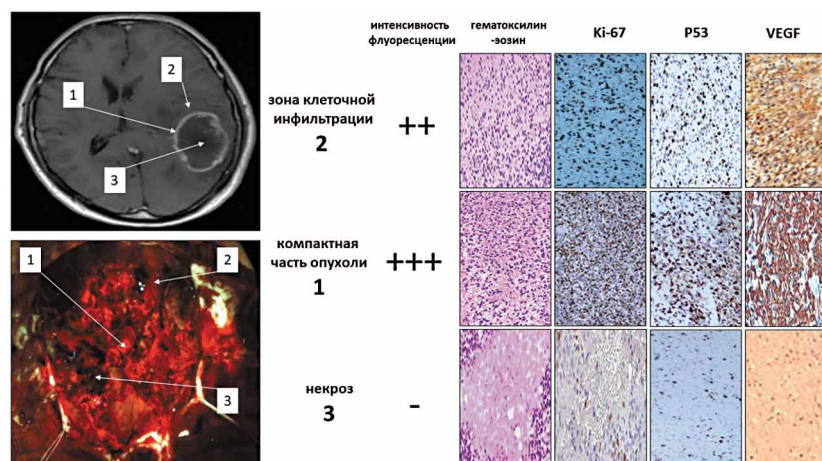


Рисунок 1. Анализ интенсивности флуоресценции различных зон опухоли в сравнении с патоморфологическим исследованием (гематоксилин-эозин, Ki-67, P53, VEGF) (Увеличение 200).

Figure. 1. Analysis of the fluorescence intensity of different tumor zones in comparison with pathological examination (hematoxylin-eosin, Ki-67, P53, VEGF) (Magnification 200).

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:

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

Олюшин Виктор Емельянович/Olyushin Victor Emelyanovich
— <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>.

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

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

Папаян Гарри Вазгенович/Papayan Garry Vazgenovich
— <https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>.

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

Литература/ References.

- Senders JT, Muskens S, Schnoor R, Karhade AV, Cote DJ, Smith TR, Broekman MLD. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochirurgica*. 2017; 159(1):151–167. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3028-5>
- 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.)].
- Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Соколова Т.В., Папаян Г.В. Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом // Архив патологии. — 2021. — Vol.83, No.5. — С.13–20. [Rynda A. Yu., Zabrodskaia Yu.M., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Sokolova T. V., Papayan G. V. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas. *Arkhiv Patologii*, 2021, vol.83, no.5, pp.13–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol20218305113>
- Picartab T, Berhoumaac M, Dumotac C, Palluddef J, Metellusgh P, Armoiryijk X, Guyotata J. Optimization of high-grade glioma resection using 5-ALA fluorescence-guided surgery: A literature review and practical recommendations from the neuro-oncology club of the French society of neurosurgery. *Neurochirurgie*. 2019; 65(4):164–177. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.04.005>
- Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Тастанбеков М.М., Папаян Г.В. Результаты использования интраоперационного флуоресцентного 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., Zabrodskaia Yu.M., Tastanbekov M. M., Papayan G. V. Intraoperative fluorescence control with chlorin E 6 in resection of glial brain tumors. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*, 2021, vol.85, no.4, pp.20–28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>
- Díez VR, Hadjipanayis CG, Stummer W. Established and emerging uses of 5-ALA in the brain: an overview. *Journal of Neuro-oncology*. 2019; 141:487–494. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03087-7>
- Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Флуоресцентно-контролируемая резекция глиальных опухолей с «Фотодитазин». Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2017;176(5):10–15. [Rynda AYU, Rostovtsev DM, Olyushin VE, Zabrodskaia Yu M. Fluorescence-guided resection of glioma using «photoditazin». *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(5):10–15. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15>



ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ГЛИОМ

А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев, Ю. М. Забродская,
Г. В. Папаян, А. Ю. Улитин

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

РЕЗЮМЕ. Результаты лечения пациентов с злокачественными глиомами остаются неудовлетворительными, несмотря на современные возможности в диагностике и лечении с учетом молекулярно-генетических данных. Фотодинамическая терапия (ФДТ) метод, с патогенетическими противоопухолевыми механизмами отличающимися от лучевой терапии и химиотерапии и позволяющий повысить радикальность проведенного оперативного вмешательства.

ЦЕЛЬ. Продемонстрировать возможности фотодинамической терапии злокачественных глиальных опухолей с использованием хлорина е6.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего 161 пациент с глиальной опухолью супратенториальной локализации, высокой степенью аноплазии опухоли по Grade (III–IV), проходившие лечение в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. 80 группа исследования (с фотодинамической терапией), 81 группа контроля (без фотодинамической терапии).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Использование фотодинамической терапии в составе комплексной терапии глиальных опухолей головного мозга позволяет увеличить медиану выживаемости больных с Grade III глиомами до $40,4 \pm 7,4$ месяцев (контрольная группа — $23,4 \pm 3,9$ месяца), для больных Grade IV глиомами до $21,3 \pm 5,1$ месяца (контрольная группа — $13,7 \pm 3,7$ месяцев) ($p=0,0003$); и величину безрецидивного периода для больных с Grade III глиомами до — $22,5 \pm 3,79$ месяцев (контрольная группа — $16,1 \pm 3,22$ месяца) ($p=0,0002$); для больных с Grade IV глиомами до — $11,4 \pm 2,49$ месяцев (контрольная группа — $8,2 \pm 2,13$ месяцев) ($p=0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ФДТ можно считать безопасным и эффективным методом позволяющим повысить радикальность операции и улучшить отдаленные результаты лечения у пациентов с злокачественными глиомами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фотодинамическая терапия, хлорин е6, злокачественные глиомы, отдаленные результаты.

Для цитирования: Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М., Забродская Ю. М., Папаян Г. В., Улитин А. Ю. Фотодинамическая терапия супратенториальных глиом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):99–102

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SUPRATENTORIAL GLIOMAS

Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Zabrodskaya Yu. M., Papayan G. V., Ulitin A. Yu.

“Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenova” — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITS im. V. A. Almazov” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

SUMMARY. The results of treatment of patients with malignant gliomas remain unsatisfactory, despite modern possibilities in the diagnosis and treatment based on molecular genetic data. Photodynamic therapy (PDT) is a method with pathogenetic antitumor mechanisms that differ from radiation therapy and chemotherapy and allows to increase the radicalness of the surgical intervention.

PURPOSE OF THE STUDY. Demonstrate the possibilities of photodynamic therapy of malignant glial tumors using chlorin e6.

MATERIALS AND METHODS. A total of 161 patients with a glial tumor of supratentorial localization, a high degree of tumor anaplasia according to Grade (III–IV), who were treated at the N.N. prof. A. L. Polenov. 80 — study group (with photodynamic therapy), 81 — control group (without photodynamic therapy).

RESULTS. The use of photodynamic therapy as part of the complex therapy of gliomas of the brain can increase the median survival of patients with Grade III gliomas up to 40.4 ± 7.4 months (control group — 23.4 ± 3.9 months), for patients with Grade IV gliomas up to 21.3 ± 5.1 months (control group — 13.7 ± 3.7 months) ($p=0.0003$); and the value of the relapse-free period for patients with Grade III gliomas up to — 22.5 ± 3.79 months (control group — 16.1 ± 3.22 months) ($p=0.0002$); for patients with Grade IV gliomas up to — 11.4 ± 2.49 months (control group — 8.2 ± 2.13 months) ($p=0.0001$).

CONCLUSION. PDT can be considered a safe and effective method to increase the radicalness of the operation and improve long-term results of treatment in patients with malignant gliomas.

KEY WORDS: photodynamic therapy, chlorin e6, malignant gliomas, long-term results.

For citation: Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M., Zabrodsкая Yu. M., Papayan G. V., Ulitin A. Yu. Photodynamic therapy of supratentorial gliomas. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022; 14(1-2):99–102

Введение. Глиомы высокой степени злокачественности являются наиболее распространенными первичными злокачественными опухолями головного мозга у взрослых и составляют почти 80 % от злокачественных опухолей ЦНС. Хирургическое удаление, лучевая терапия и химиотерапия являются текущим стандартом лечения злокачественных глиом. Хотя большая часть опухолей часто может быть удалена, почти всегда возникает рецидив из-за быстрой пролиферации инфильтративных остаточных опухолевых клеток. Практически во всех случаях продолженный рост связан с участками опухоли, находящимися на отдалении и которые невозможно удалить хирургическим путем без риска серьезного неврологического дефицита. Чтобы предотвратить или уменьшить рецидив опухоли и повысить выживаемость пациентов, необходимо повысить абластичность операции. Это могло бы улучшить выживаемость пациентов, но требует других методик, таких как фотодинамическая терапия (ФДТ), с использованием специфических сенсibilизирующих агентов, называемых фотосенсибилизаторами (ФС) [1–3].

За влияние ФДТ на опухоль ответственны три основных механизма. Во-первых, генерация активных форм кислорода в цитоплазме или митохондриях, что напрямую повреждает белки, липиды, ДНК и другие молекулы, и приводит к гибели опухолевых клеток в основном из-за активации апоптоза. Во-вторых, ФДТ может вызывать коагуляцию и тромбоз микрососудов, что приводит к ишемии, некрозу в опухолевых клетках. В третьих, ФДТ может активировать иммунные клетки и стимулировать цитокины, чтобы вызывает иммунный ответ против опухолевых клеток [4, 5].

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, проходившие лечение в отделении нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. В исследование включались только пациенты с глиальными опухолями полушарий большого мозга с объективно измеряемыми опухолевыми очагами супратенториальной локализации.

Исследование включало 161 пациента. У 80 пациентов группы исследования выполнено хирургическое удаление с интраоперационной фотодинамической терапией. В контрольной группе 81 пациент с глиальной опухолью головного мозга было проведено 81 оперативное вмешательство без ФДТ.

Мужчин было 88 (54,6 %), женщин — 73 (45,4 %). Возраст больных варьировал в диапазоне от 22 до 80 лет, средний возраст составил 53,4 года. В группе исследования было 44 мужчин и 36 женщина, возраст больных варьировал от 23 до 72 лет, средний возраст составил 53,2 года. В контрольной группе было 43 мужчин и 38 женщин, возраст боль-

ных находился в диапазоне от 30 до 78 лет. Средний возраст составил 54,9 лет.

Все больные обеих групп были обследованы в рамках нейрохирургического диагностического комплекса, который включал: сбор анамнеза, оценку объективного статуса больного, оценку функционального состояния по шкале Карновского, до- и послеоперационный осмотр смежными специалистами: нейроофтальмологом, оториноларингологом, неврологом, терапевтом, анестезиологом.

Статистический анализ сопоставимости группы исследования и контрольной группы по полу, возрасту, гистологии опухоли по Grade, индексу Карновского до операции, размеру опухоли, радикальности резекции опухоли, подтвердил репрезентативность групп и подгрупп ($p > 0,05$).

Во время нахождения пациента на операционном столе, после вводного наркоза и за 1,5–2 ч до предполагаемого удаления опухоли, внутривенно вводили фотодитазин с действующим веществом хлорин е6, разведенный в 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела пациента. При этом флакон физиологического раствора с разведенным в нем препаратом заключали в светонепроницаемый материал. Фотодитазин избирательно накапливался в ткани глиомы, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани оставалась минимальной, что позволяло по характерной для хлоринов красной флуоресценции определить опухолевые участки.

После удаления новообразования достигали тщательного гемостаза по перифокальной зоне. Далее в ложе удаленной опухоли погружали дистальный конец волоконного инструмента, подключенного к лазерному источнику излучения (Латус 2,5 (Аткус, Россия) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт, и проводили лазерное облучение. Длительность облучения не превышала 15–20 мин. Для предотвращения возможности температурного повреждения тканей во время облучения производили непрерывное орошение ложа физиологическим раствором. Световая доза составила в среднем 180 Дж/см².

В послеоперационном периоде все больные получали лучевую и химиотерапию согласно стандарту и современным рекомендациям.

Результаты. Медиана выживаемости для пациентов Grade III глиомами с использованием ФДТ составила 40,4±7,4 месяца; в группе контроля (без ФДТ) — 23,4±3,9 месяца ($p=0,0003$) (рисунок 1А). Медиана выживаемости для пациентов Grade IV глиомами с использованием ФДТ составила 21,3±5,1 месяца; в группе контроля (без ФДТ) — 13,7±3,7 месяца ($p=0,0002$) (рисунок 2Б).

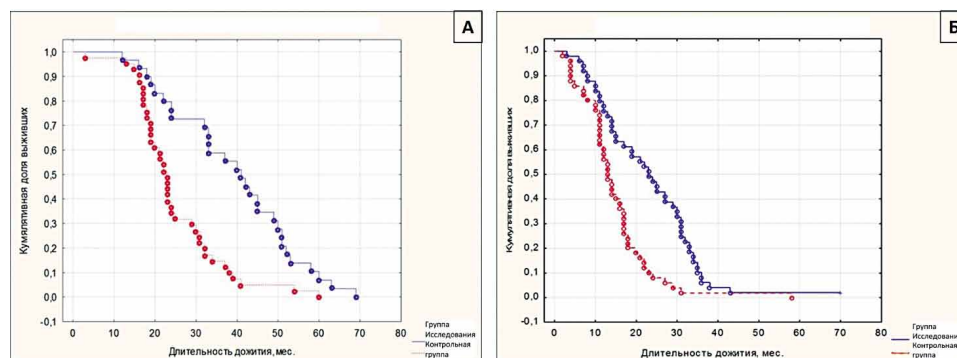


Рисунок 1. Медиана выживаемости для пациентов с глиомами в контрольной и исследуемых группах (А – Grade III, Б — Grade IV).

Figure. 1. Median survival for patients with gliomas in the control and study groups (A — Grade III, B — Grade IV).

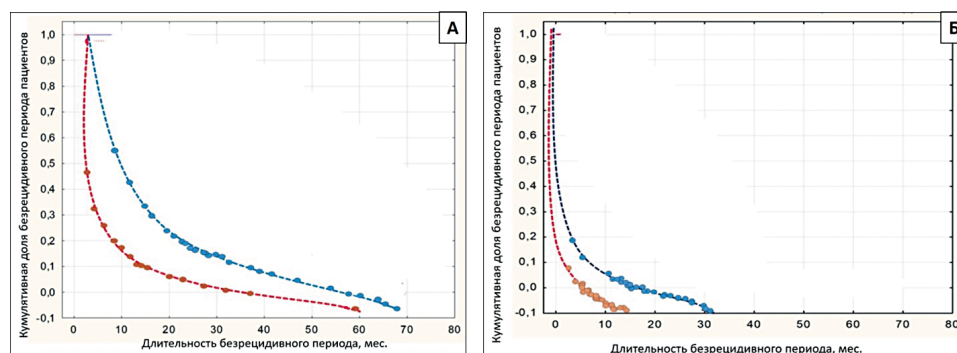


Рисунок 2. Медиана длительности безрецидивного периода для пациентов с глиомами в контрольной и исследуемых группах (А – Grade III, Б — Grade IV).

Figure. 2. Median relapse-free period for patients with gliomas in the control and study groups (A — Grade III, B — Grade IV).

Медиана длительности безрецидивного периода для больных в подгруппе Grade III составила: в исследуемой группе — $22,5 \pm 3,79$ месяца; в контрольной группе — $16,1 \pm 3,22$ месяца ($p=0,0002$) (рисунок 2А). Медиана длительности безрецидивного периода для больных в подгруппе Grade IV составила в исследуемой группе — $11,4 \pm 2,49$ месяца; в контрольной группе — $8,2 \pm 2,13$ месяца ($p=0,0001$) (рисунок 2Б).

Обсуждение.

В этом исследовании мы оценили возможность ФДТ с использованием хлорина е6 2 поколения фотодитазина.

ФДТ основана на разрушении злокачественных клеток, вызванном световой активацией фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в опухолевых клетках. Хорошо известно, что большинство злокачественных глиом рецидивируют в пределах 2 см от исходного края опухоли, следовательно, потенциальную ценность имеют методы, приводящие к селективной гибели опухолевых клеток на краях инфильтрации злокачественной глиомы [1, 4].

Несмотря на то, что проникновение света через ткань мозга при ФДТ ограничено, это достаточно, чтобы привести к значительному объемному воздействию на ткань при использовании различных диф-

фузоров или посредством использования рассеивателя для облучения всей полости облучения. Эффективная глубина воздействия механизмов ФДТ может в три раза превышать глубину проникновения света и составлять от 6 до 12 мм [6–9].

Так, частота использования ФДТ в составе комплексного лечения злокачественных форм глиальных опухолей в последнее время демонстрирует положительный тренд. Все большее количество авторов склонны считать, что эту методику необходимо применять в хирургии злокачественных глиом с целью повышения уровня радикальности проводимого оперативного вмешательства и возможного улучшения качества и продолжительности жизни пациентов [1, 3, 8, 9].

Заключение.

Можно сказать, что фотодинамическая терапия относится к перспективной и безопасной методике, дающей возможность интраоперационно воздействовать на диссеминированные опухолевые клетки, залегающие в перифокальной зоне, что обуславливает лучшие отдаленные результаты лечения пациентов со злокачественными глиомами. Данную методику нужно применять в составе комплексного лечения в хирургии глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации разной степени злокачественности.

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:

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

Олюшин Виктор Емельянович/Olyushin Victor Emelyanovich — <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>.

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

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

Папаян Гарри Вазгенович/Papayan Garry Vazgenovich — <https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>.

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

Литература/ References

1. Dupont C, Vermandel M, Leroy HA, Quidet M, Lecomte F, Delhem N, Mordon S, Reyns N. Intraoperative photodynamic Therapy for Glioblastomas (INDYGO): Study Protocol for a Phase I Clinical Trial. *Neurosurgery*. 2019; 84(6): E414-E419. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy324>
2. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Чеснокова Е.А., Улитин А.Ю., Гельфонд М.Л., Васильев Д.В. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии: первый опыт проведения и краткий обзор литературы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3(1): 83–89. [Tigliev GS, Olyushin VE, Chesnokova EA, Ulitin AY, Gelfond ML, Vasilyev DV. Photodynamic therapy in neurooncology: the first experience and a brief review of the literature. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(1): 83–89. (In Russian)].
3. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. Фотодинамическая терапия глиом головного мозга — отдаленные результаты // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2017. — № 2 (58). — С. 68–72. [Rynda A. Y., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M. Photodynamic therapy of cerebral glioma — long term survival, *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii*, 2017, vol. 2, no. 58, pp. 68–72. (In Russian)]
4. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Лечебный патоморфоз в тканях злокачественной глиомы после фотодинамической терапии с хлорином е6 (сообщение о двух клинических случаях). *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):45–54. [Rynda A. Yu., Rostovtsev D. M., Olyushin V. E., Zabrodskaia Yu. M. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases). *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):45–54. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54>
5. Kaneko S, Fujimoto S, Yamaguchi H, Yamauchi T, Yoshimoto T, Tokuda K. Photodynamic Therapy of Malignant Gliomas. *Progress in Neurological Surgery*. 2018; 32: 1–13. <https://doi.org/10.1159/000469675>.
6. Rynda A Yu. Possibilities of Photodynamic Therapy in the Complex Treatment of Malignant Gliomas. *Neurosurgery*. 2019; 66(1): 169. https://doi.org/10.1093/neuros/nyz310_811.
7. Vermandel M, Dupont C, Lecomte F, Leroy HA, Tuleasca C, Mordon S, Hadjipanayis CG, Reyns N. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial. *Journal of Neuro-oncology*. 2021; 152(3):501–514. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03718-6>.
8. Rynda A, Olyushin V, Rostovtsev D, Zabrodskaia Yu. Long-term survival of treatment of HGG using PDT. *Neuro-Oncology*. 2019; 21(3): iii71. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz126.257>.
9. Shimizu K, Nitta M, Komori T, Maruyama T, Yasuda T, Fujii Y, Masamune K, Kawamata T, Maehara T, Muragaki Y. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study. *Frontiers in Neurology*. 2018; 9: 1–9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00024>.



ДИАГНОСТИКА НЕЙРОПАТИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

В. С. Толкачев¹, С. П. Бажанов¹, Г. А. Коршунова¹, В. В. Островский¹,
А. А. Чехонацкий¹, С. В. Капранов¹, В. Ю. Ульянов^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов,

² ЧУ ОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Диагностика нейропатии седалищного нерва (СН) в послеоперационном периоде у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава представляется весьма актуальной, т.к. нарушение проводимости этого нерва может стать самостоятельной причиной значительного ограничения функции конечности и стойкой инвалидизации больного даже при условии успешно выполненной реконструктивно-восстановительной операции на костных структурах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить динамику клинических и электрофизиологических показателей у пациентов с первичным идиопатическим коксартрозом в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование вошел 71 человек в возрасте от 45 до 68 лет с первичным идиопатическим коксартрозом, которому выполняли тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭП ТБС) в клинике НИИТОН СГМУ в период с 2019 по 2020 гг. Всем пациентам (n=71) осуществляли динамическое клинико-неврологическое обследование (ВАШ, исследование мышечной силы и чувствительности), а также ЭНМГ до операции и на 14-е сутки после хирургического вмешательства с целью наиболее ранней диагностики синдрома поражения СН в послеоперационном периоде. У всех пациентов (n=71) в раннем послеоперационном периоде был выявлен синдром поражения СН.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех пациентов (n=71) было зафиксировано развитие послеоперационной нейропатии СН. У 55 больных из клинических проявлений отмечали только снижение чувствительности, а по результатам ЭНМГ уменьшение амплитуды М-ответа малоберцового и большеберцового нервов по сравнению с дооперационным уровнем. У 16 пациентов, которым выполняли удлинение нижней конечности более чем на 3 см отмечали возникновение двигательного дефицита в виде пареза мышц-сгибателей и разгибателей стопы, а при оценке результатов ЭНМГ выявляли выраженное снижение амплитуд М-ответов малоберцового и большеберцового нервов по сравнению с дооперационным уровнем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ТЭП ТБС связано с высоким риском тракционных и компрессионно-ишемических изменений в СН, что приводит к развитию послеоперационной нейропатии, наиболее выраженной у пациентов, которым выполняли удлинение нижней конечности более чем на 3 см.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: седалищный нерв, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, нейропатия.

Для цитирования: Толкачев В. С., Бажанов С. П., Коршунова Г. А., Островский В. В., Чехонацкий А. А., Капранов С. В., Ульянов В. Ю. Диагностика нейропатии седалищного нерва у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):103–107

DIAGNOSIS OF SCIATIC NERVE NEUROPATHY IN PATIENTS AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT

V.S. Tolkachev¹, S.P. Bazhanov¹, G.A. Korshunova¹, V.V. Ostrovskij¹,
A.A. Chekhonackij¹, S.V. Kapralov¹, V.Yu. Ulyanov^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia

² Private Institution Educational Organization of Higher Education «Medical University «Reaviz», Saratov, Russia

RELEVANCE. The incidence of sciatic nerve (SN) damage after a total hip replacement (THR) is as high as 10 percent. The diagnosis of SN post-surgery neuropathy in patients after THR is a challenging issue as the damage to this nerve can lead to the significant impairment of the extremity function and persistent disability even if the repair and recovery of the osseous structure surgeries were successful. This research had the evaluation of dynamics in clinical indicants and electrophysiological patterns in patients with primary idiopathic coxarthrosis aimed at early detection of post-surgery SN neuropathy after THR as its objective.

MATERIAL AND METHODS. The research involved 71 patients aged 45 to 68 y.o. with primary idiopathic coxarthrosis who had undergone THR in the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery in 2019–2020. We examined all patients (n=71) with clinical methods, studied their neurologic status (VAS, muscle strength and sensitivity), and performed ENMG before their surgeries and 14 days after them to diagnose the syndrome of SN post-surgery damage as early as possible.

RESULTS. Post-surgery SN neuropathy was found in all patients (n=71). 55 individuals had sensitivity disorders only and ENMG findings revealed a slight decrease in the amplitude of peroneal and tibial nerves M-responses as compared to their pre-surgery indicants. In 16 individuals who underwent their extremities' lengthening in more than 3 cm, we observed movement and sensitivity disorders. ENMG findings featured a significant decrease in the amplitude of peroneal and tibial nerves M-responses as compared to their pre-surgery indicants.

CONCLUSION. THR surgery involves a high risk of traction and entrapment changes in SN leading to the progressing of post-surgery neuropathy most evident in patients who underwent their lower extremities' lengthening in more than 3 cm.

KEYWORDS: sciatic nerve, total hip replacement, neuropathy.

For citation: Tolkachev V.S., Bazhanov S.P., Korshunova G.A., Ostrovskij V.V., Chekhonackiy A.A., Kapralov S.V., Ulyanov V. Yu. *Diagnosis of sciatic nerve neuropathy in patients after total hip replacement. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A.L. Polenov.* 2022;14(1-2):103–107

Актуальность.

По данным ряда авторов, частота повреждения СН после ТЭП ТБС составляет до 5 %, при первично выполненных хирургических вмешательствах [1, 2]. Однако в литературе практически отсутствуют работы, специально рассматривающие механизмы повреждения СН после ТЭП ТБС и причины запоздалой диагностики послеоперационной нейропатии, развитие которой крайне негативно отражается как на функции нижней конечности, так и на психологическом здоровье пациентов. Актуальность ранней диагностики послеоперационной нейропатии СН после ТЭП ТБС объясняется и тем, что лечение подобных пациентов является длительным и не всегда приводит к положительным результатам, при этом более чем в 50 % случаев остается выраженный двигательный дефицит, стойкий нейропатический болевой синдром в нижней конечности, рефрактерный к медикаментозной коррекции, что приводит к утрате трудоспособности, а некоторых случаях и инвалидности [3, 4].

Говоря о возможных причинах развития синдрома поражения СН после ТЭП ТБС, следует учитывать его анатомические особенности. СН образован L4-S3 сегментами пояснично-крестцового сплетения и проходит под сухожилием грушевидной мышцы, а далее по задней поверхности бедра. В 10–15 % случаев часть его волокон проходят непосредственно через грушевидную мышцу, а часть — под её сухожилием [5], что создает предпосылки к его повреждению при проведении ТЭП ТБС преимущественно за счет прямого (компрессионно-ишемического) механизма воздействия, особенно при использовании задних доступов к суставу (доступы по Moore, Southern) [6–8].

По литературным данным, чаще повреждается малоберцовая порция СН, что может объясняться более близким её расположением к заднему краю вертлужной впадины, наличием меньшего числа соединительно-тканых волокон в структуре данной пор-

ции СН, а также формированием туннеля на уровне головки малоберцовой кости [8]. Вышеуказанные факторы могут выступать в качестве предикторов для реализации как компрессионно-ишемического, так и тракционного механизмов повреждения СН. Следует отметить, что СН обладает ограниченной толерантностью к его растяжению, и при выполнении удлинения нижней конечности более чем на 3 см риск развития послеоперационной нейропатии СН значительно увеличивается [9]. Неблагоприятным преморбидным фоном, способствующим развитию синдрома поражения СН в послеоперационном периоде после ТЭП ТБС, является формирование дорсопатии на поясничном уровне, что связано с функциональной асимметрией конечностей и возникновением при ходьбе компенсаторно-приспособительных реакций. Это приводит к повышенным нефизиологическим нагрузкам на поясничный отдел позвоночника, развитием в нем дегенеративных изменений с вторичным вовлечением сосудисто-нервных структур, что вызывает нарушение нейротрофического обеспечения мышц-эффекторов с развитием в них дистрофических процессов [10]. В практике травматологов-ортопедов, занимающихся вопросами ТЭП ТБС, встречаются случаи как преходящих и легких нарушений проводимости СН, морфологические проявления которых соответствуют нейропраксии (Seddon 1943), так и более тяжелые виды повреждений с внутрисуставным поражением волокон по типу аксонотмезиса (Seddon 1943).

Таким образом, ранняя оценка клинико-неврологических и электрофизиологических параметров у пациентов в послеоперационном периоде после ТЭП ТБС позволит своевременно выявить синдром поражения СН и применить оптимальный комплекс лечения.

Цель исследования: оценить динамику клинических и электрофизиологических показателей СН у пациентов после первичного ТЭП ТБС в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы.

Исследование является проспективным, моноцентровым, проведено с соблюдением Женевской конвенции и одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания комитета по этике ФГБОУ СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России № 7 от 02.02.2021 г.). Критериями включения пациентов явились: первичный идиопатический коксартроз 3 стадии, индекс массы тела от 18,5 до 24,99, использование во время хирургического вмешательства только переднебокового доступа к ТБС и эндопротезов с бесцементной фиксацией, развитие нейропатии СН в послеоперационном периоде. Критериями исключения явились анамнестические сведения и клинические данные о полинейропатии любой этиологии, ревизионное эндопротезирование, массивная интраоперационная кровопотеря (более 15 % ОЦК), наличие денервационной активности в мышцах бедра и голени по результатам дооперационного исследования.

В исследование вошел 71 пациент в возрасте от 45 до 68 лет, находившийся на стационарном лечении в НИИТОН СГМУ с первичным идиопатическим коксартрозом, которому выполняли ТЭП ТБС.

Всем пациентам на момент поступления в стационар проводили неврологический осмотр с использованием визуально-аналоговой шкалы оценки боли (ВАШ, 1974), балльной оценки мышечной силы и чувствительности нижней конечности. Электрофизиологический мониторинг выполняли на электромиографе «Keypoint» (Alpine Biomed ApS, Дания), при этом выполняли электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование большеберцового и малоберцового нервов с определением характеристик М-ответов. С целью определения денервационной активности выполняли игольчатую электромиографию (иЭМГ) мышц-эффекторов для малоберцового, большеберцового, седалищного нервов. Оценивали наличие потенциалов фибрилляции (ПФ), позитивных острых волн (ПОВ). Для максимально раннего

выявления нейропатии СН клинико-неврологическое тестирование и ЭНМГ исследование повторяли на 14-е сутки после выполнения хирургического вмешательства.

Синдром поражения СН по результатам неврологического осмотра фиксировали при снижении мышечной силы и чувствительности более чем на 1 балл от дооперационного уровня. По результатам ЭНМГ о синдроме поражения СН судили при снижении показателей вызванных ответов, а также при наличии денервационной активности в мышцах нижней конечности.

Все пациенты были вертикализированы на вторые сутки после операции, активизированы с дополнительной опорой на костыли. В течение госпитализации всем больным проводили комплексное консервативное (анальгетики, антибиотики, антикоагулянты, инфузионная терапия) и реабилитационно-восстановительное лечение.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с применением программ Microsoft Office Excel 2019, IBM SPSS Statistics v23. В связи с тем, что полученные данные не соответствовали закону нормального распределения, для оценки результатов применяли непараметрические методы статистики с определением медианы и интерквартильного интервала Me (Q1; Q3). Динамику показателей оценивали с помощью критерия Уилкоксона и считали различия достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты. В предоперационном периоде у всех пациентов ($n=71$) был отмечен выраженный артрогенный болевой синдром в области ТБС, соответствующий 8,0 (6,0; 9,0) баллам по ВАШ. При балльной оценке мышечной силы и чувствительности в пораженной конечности показатели не отличались от условно здоровой стороны и составляли 5 баллов.

Показатели (Me (Q1; Q3)) М-ответа для малоберцового и большеберцового нервов у больных в предоперационном периоде приведены в таблице 1.

Таблица 1. Дооперационные показатели М-ответов малоберцового и большеберцового нервов (Me (Q1; Q3)) в проксимальных и дистальных точках стимуляции.

Table 1. Pre-surgery indicators of M-responses from fibular and tibial nerves (Me (Q1; Q3)) in proximal and distal stimulation point.

Нерв	Точка стимуляции	М ответ, mV (M1)	Латентность, ms (Lat1)
Малоберцовый	Голеностопный сустав	4,3 (3,0; 6,16)	3,1 (2,9; 4,0)
	Коленный сустав	5,75 (3,1; 7,05)	11,9 (10,3; 13,0)
Большеберцовый	Голеностопный сустав	5,7 (3,2; 8,21)	3,7 (3,4; 3,8)
	Коленный сустав	6,3 (3,12; 9,0)	10,0 (10,0; 10,9)

Таблица 2. Показатели М-ответа малоберцового и большеберцового нервов в послеоперационном периоде.
Table 2. Post-surgery indicators of M-responses from fibular and tibial nerves.

Нерв	Точка стимуляции	М ответ mV (M2)	P m1-m2*	Lat2, ms	P Lat1-Lat2**
Малоберцовый	Голеностопный сустав	2,9 (0,3; 4,2)	0,007	4,2 (3,5; 6,4)	0,004
	Коленный сустав	3,2 (0,72; 5,31)	0,009	12,7 (7,3; 14,52)	0,007
Большеберцовый	Голеностопный сустав	3,1 (0,9; 6,7)	<0,001	4,9 (3,5; 5,0)	0,045
	Коленный сустав	4,1 (1,5; 6,7)	<0,001	10,5 (7,4; 13,3)	0,456

* значения P для сравнения амплитуды М-ответа до и после операции;

** значения P для сравнения латентности М-ответа до и после операции.

Из таблицы 1 следует, что медианные показатели М-ответов малоберцового и большеберцового нервов у пациентов в дооперационном периоде соответствовали норме, однако отмечается снижение показателей амплитуды М-ответа ниже нормальных значений на 15–20 % в Q1. Такое снижение было зарегистрировано у пациентов (n=16), у которых отмечалось укорочение конечности более 3 см, в остальных случаях (n=55) амплитуды М-ответов соответствовали возрастной норме. При проведении иЭМГ в мышцах голени и бедра денервационной активности не было зафиксировано ни у одного пациента.

При повторном обследовании на 14-е сутки после операции у всех пациентов (n=71) было отмечено снижение болевого синдрома до 4,0 (3,0; 5,0) баллов по ВАШ. Признаки нейропатии СН были выявлены у 71 пациента, при этом у 16 пациентов было выявлено нарастание двигательных расстройств в нижней конечности в виде пареза сгибателей и разгибателей стопы до 2 (n=3), 3 (n=7) и 4 (n=6) баллов. При оценке чувствительности было отмечено её снижение в автономной зоне иннервации большеберцовой порции СН у 15 пациентов, у 56 пациентов — в зоне иннервации как малоберцовой, так и большеберцовой порций. При оценке чувствительности её снижение до 4 баллов было выявлено у 35 пациентов, 3 баллов — у 20, 2 баллов — у 16 пациентов, у которых также наблюдались и двигательные нарушения в виде пареза мышц голени.

При выполнении контрольной ЭНМГ было отмечено значимое снижение показателей М-ответа как малоберцового, так и большеберцового нервов у 71 пациента, что явилось основным критерием диагностики при отсутствии выраженной симптоматики (наличие только чувствительных нарушений).

В таблице 2 приведены показатели М-ответа (Me (Q1; Q2)) для малоберцового и большеберцового нервов у пациентов на 14-е сутки после операции

Из таблицы 2 следует, что в послеоперационном периоде происходило статистически достоверное снижение показателей амплитуд М-ответов. Дина-

мика различий показателей латентности не была статистически значимой, кроме случая латентности М-ответа при исследовании малоберцового нерва на стопе. Несмотря на относительно небольшое снижение медианных значений амплитуды М-ответа, отмечено значимое снижение по Q1, что было выявлено у пациентов, которым выполняли удлинение нижней конечности (n=16), при этом отрицательная динамика ЭНМГ показателей была более выражена по малоберцовому нерву. Это соотносится с клиническими данными (парез более выраженный в группе мышц разгибателей).

Обсуждение результатов. В настоящем исследовании представлена динамика показателей ЭНМГ СН пациентов после проведенного первичного ТЭП ТБС. В послеоперационном периоде был отмечен высокий процент развития нейропатии СН с моторным дефицитом (22 %), что несколько выше, чем по данным мировой литературы [7, 8]. Однако раннее выявление нейропатии СН позволило своевременно начать реабилитационно-восстановительное лечение, благодаря чему моторный дефицит у всех пациентов носил преходящий характер. При обследовании пациентов без моторного дефицита было выявлено снижение амплитуды М-ответа, ассоциированное со снижением чувствительности и парестезиями в зоне иннервации СН у 71 пациента, что было расценено как малосимптомное течение нейропатии. В этих случаях также назначалось лечение, направленное на улучшение нервно-мышечной передачи и метаболизма нервной ткани, что позволило расширить комплекс реабилитационных мероприятий, увеличить длительность и кратность их применения.

Наиболее выраженные изменения были выявлены у пациентов с изначальным укорочением нижней конечности, и которым выполняли её удлинение, что объясняется тракционным механизмом повреждения и ограниченной толерантностью СН к растяжению. О повышенном риске повреждения СН при эндопротезировании на фоне укорочения нижней конечности сообщают также и другие авторы [1].

Механизм развития послеоперационной нейропатии СН также может объясняться компрессионно-ишемическим механизмом повреждения, который связан с натяжением СН у заднего края вертлужной впадины, а также ствола общего малоберцового нерва на уровне головки и шейки малоберцовой кости.

Заключение.

Наибольший риск развития послеоперационной нейропатии СН после ТЭП ТБС отмечали у пациентов с укорочением конечности более чем на 3 см. Клиника послеоперационной нейропатии СН может проявляться минимальными изменениями чувствительности без двигательного дефицита, что подтверждается динамическим клиническим и нейрофизиологическим мониторингом. Подобное малосимптомное течение нейропатии СН может удлинять реабилитационный период и ухудшать результаты лечения пациентов, что требует участия в их лечении не только травматологов-ортопедов, но и неврологов, нейрохирургов, специалистов функциональной диагностики и реабилитологов.

Конфликт интересов. Исследование выполнено в рамках проекта НИР НИИТОН СГМУ «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений при комплексном лечении травм периферической нервной системы методами электронейромодуляции», номер государственной регистрации 121032300173–9.

Conflict of interests. This research is a part of the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution

of Higher Education 'V.I. Razumovsky Saratov State Medical University', the Russian Federation Ministry of Healthcare project 'Designing of a medical decision support system for the complex treatment of peripheral nervous system injuries using electroneuromodulation methods', registration No. 121032300173–9.

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

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

ORCID авторов/ORCID of authors:

Толкачев Владимир Сергеевич/Tolkachev Vladimir Sergeevich — <https://orcid.org/0000-0001-6580-4403>

Бажанов Сергей Петрович/Bazhanov Sergey Petrovich — <https://orcid.org/0000-0001-9474-9095>

Коршунова Галина Александровна/Korshunova Galina Aleksandrovna — <https://orcid.org/0000-0003-3648-0141>

Островский Владимир Владимирович/Ostrovskij Vladimir Vladimirovich — <https://orcid.org/0000-0002-8602-2715>

Чехонацкий Андрей Анатольевич/Chekhonackiy Andrey Anatolievich — <https://orcid.org/0000-0003-3327-1483>

Капралов Сергей Владимирович/Kapralov Sergey Vladimirovich — <https://orcid.org/0000-0001-5859-7928>

Ульянов Владимир Юрьевич/Ulyanov Vladimir Yurievich — <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>

Литература/References

- Maeder B, Goetti P, Mahlouly J, et al. Entrapment of the sciatic nerve over the femoral neck stem after closed reduction of a dislocated total hip arthroplasty. JAAOS: Global Research and Reviews. 2019;3(2): e081. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-18-00081
- Chan JHH, Ballal MS, Dheerendra S, et al. Entrapment of the sciatic nerve following closed reduction of a dislocated revision total hip replacement. J Bone Joint Surg Br, 2011;93(2):274–276. DOI: 10.1302/0301-620X.93B2.25770
- Мещерягина И. А., Мухтяев С. В., Россик О. С. и соавт. Нейропатия седалищного нерва у пациентки после эндопротезирования по поводу врожденного вывиха головки бедра (клинический случай из практики). Гений ортопедии. 2014;(3):82–88. [Meshcheriagina IA, Mukhtiaev SV, Rossik OS, et al. Sciatic nerve neuropathy in a female patient after arthroplasty for congenital femoral head dislocation (a case report). Genij Ortopedii. 2014(3):82–88 (In Russ.).]
- Huckhagel T. et al. Nerve trauma of the lower extremity: evaluation of 60,422 leg injured patients from the TraumaRegister DGU® between 2002 and 2015 // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. BioMed Central, 2018. Vol. 26, № 1. P. 40. doi: 10.1186/s13049-018-0502-5
- Varenika V, Lutz AM, Christopher F, et al. Detection and prevalence of variant sciatic nerve anatomy in relation to the piriformis muscle on MRI. Skeletal Radiology. Springer Verlag. 2017;(46):751–757. DOI: 10.1007/s00256-017-2597-6
- Lehmann W, Hoffmann M, Fensky F, et al. What is the frequency of nerve injuries associated with acetabular fractures? Clinical Orthopaedics and Related Research. 2014;472(11):3395–3403. DOI: 10.1007/s11999-014-3838-9
- DeHart MM, Riley LH. Nerve injuries in total hip arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 1999;7(2):101–111. DOI: 10.5435/00124635-199903000-00003
- Hasija R, Kelly JJ, Shah NV, et al. Nerve injuries associated with total hip arthroplasty. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. 2018;9(1):81–86. DOI: 10.1016/j.jcot.2017.10.011
- Попович М. И. Тractionная травма элементов сосудисто-нервного пучка. Оренбургский медицинский вестник. 2014;3(7):19–23. [Popovich MI. Traction injury of the neurovascular bundle elements. Orenburgskij medicinskij vestnik. 2014;3(7):19–23. (In Russ.).]
- Yang IH. Neurovascular injury in hip arthroplasty. Hip & Pelvis. 2014;26(2):74–78. DOI: 10.5371/hp.2014.26.2.74



ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТА С МОЗАИЧНОЙ ТРИСОМИЕЙ ПО 8 ХРОМОСОМЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭПОПЕЯ

В. В. Ушанов, М. С. Николаенко, А. П. Герасимов

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

РЕЗЮМЕ. Описан клинический случай хирургического лечения внутричерепной гипертензии у ребенка с трисомией по 8 хромосоме. Отражена клиническая динамика и последовательность операций. Показан диагностический алгоритм при несоответствии клинической картины первичным цитогенетическим данным. Представленный случай важен как прецедент успешного нейрохирургического лечения пациента с мозаичным характером мутации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутричерепная гипертензия, нарушения ликвородинамики, хромосомный мозаицизм, 8 хромосома, нейрохирургия, пороки развития.

Для цитирования: Ушанов В. В., Николаенко М. С., Герасимов А. П. Внутричерепная гипертензия у пациента с мозаичной трисомией по 8 хромосоме: диагностическая и хирургическая эпопея. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):108–111

INTRACRANIAL HYPERTENSION IN A PATIENT WITH MOSAIC TRISOMY ON CHROMOSOME 8: DIAGNOSTIC AND SURGICAL EPOPEE

V. V. Ushanov, M. S. Nicolaenko, A. P. Gerasimov

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

ABSTRACT. A clinical case of surgical treatment of intracranial hypertension in a child with trisomy 8 is described. The clinical dynamics and the sequence of operations are presented. A diagnostic algorithm is shown when the clinical picture does not match the primary cytogenetic data. The presented case is important as a precedent for successful neurosurgical treatment of a patient with a mosaic mutation.

KEY WORDS: intracranial hypertension, liquorodynamic disorders, chromosomal mosaicism, chromosome 8, neurosurgery, malformations.

For citation: Ushanov V. V., Nicolaenko M. S., Gerasimov A. P. Intracranial hypertension in a patient with mosaic trisomy on chromosome 8: diagnostic and surgical epopee. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):108–111

Введение.

Персонализированная медицина — это направление в лечении, основанное на индивидуальной потребности конкретного пациента. В рамках этой парадигмы большее внимание уделяется состояниям, обусловленным генетической природой. Широко известны заболевания с наличием мутации в каждой клетке организма. К сожалению, меньшее внимание уделяется различным формам мозаицизма. Мозаицизм ассоциирован с более легким или атипичным вариантом течения заболевания, а также подразумевает клиническую манифестацию в тех случаях, когда причинная мутация на конституциональном уровне определяла бы для пациента летальный исход [1].

Хромосомный мозаицизм и хромосомная нестабильность вносят значительный вклад в нормальное и патологическое пренатальное развитие у людей, так влияние численных хромосомных аномалий на гомеостаз клеток плода лежит в основе значительной части самопроизвольных аборт. Понимание происхождения, механизмов, последствий мозаицизма требует рассмотрения в онтогенетическом контексте [2]. С учетом вышесказанного интересным предполагается разбор клинического случая ребенка с хромосомным мозаицизмом трисомии по 8 хромосоме (синдром трисомии 8 хромосомы, синдром Варкани).

Мозаичная трисомия 8 — хромосомная аномалия с предполагаемой распространенностью от 1:25 000

до 1:50 000 и соотношением полов мужчины / женщины 5:1 [3,4]. Регулярная (полная) трисомия 8 летальна и составляет 0,7–0,8 % самопроизвольных аборт [5]. Этот синдром имеет широкую фенотипическую изменчивость. Формы, совместимые с жизнью, связаны с мозаицизмом. Характерными проявлениями являются от легкой до тяжелой умственной отсталости; кранио-лицевой дисморфизм: выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, косоглазие (страбизм), гипертелоризм с широкой носовой линией и выступающими ноздрями, полные губы, вывернутая нижняя губа, микрогнатия, готическое небо, расщелина неба, оттопыренные уши с толстыми ушными раковинами; аномалии конечностей, в том числе камптодактилия, глубокие борозды на ладонях и подошвах стоп, одиночная поперечная борозда на ладони вальгус локтевых суставов; короткая и крыловидная шея, удлиненное туловище, деформации лопатки, грудины, узкий таз, дисплазия тазобедренного сустава, широко расположенные соски, аномалии в строении сердца, мочевыделительной системе [6].

Клинический случай

Ребёнок от шестой беременности (от второй — здоровый мальчик, остальные — медицинские аборты), протекала на фоне гестоза, на сроке 20 недель — угроза прерывания. Роды вторые, преждевременные, на сроке 34 недели. Низкая масса тела при рождении (1880 г), оценка по шкале Апгар: 7/8 б. Переведена в специализированное отделение для недоношенных детей, где были диагностированы: синдром трисомии хромосомы 8, внутренняя гидроцефалия, врожденный кератит, бельмо роговицы левого глаза, гипохромная анемия, открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка, эхо-признаки расщепленного типа строения чашечно-лоханочной системы слева, левосторонней пиелокаликэкстазии, не исключается удвоение левой почки.

Кариотип: 47, XX, +8

Из семейного анамнеза известно, что двоюродный брат по материнской линии, находился на стационарном лечении, по данным истории болезни — перинатальное поражение ЦНС, постгипоксическая нефропатия, малые аномалии развития. Генетическое обследование не проводилось.

По данным нейросонографии на первые сутки жизни — внутрижелудочковое кровоизлияние I ст. с 2-х сторон, тетраентрикулярная гидроцефалия. Клиническая картина в первые месяцы жизни представлена гипертензионным синдромом, задержкой речевого и психомоторного развития. Состояние оценивалось как постгеморрагическая тетраентрикулярная декомпенсированная гидроцефалия. Было выполнено вентрикуло-перитонеальное шунтирование справа системой Кодман 70 мм водн.ст. в правой точке Денди. Пациент выписан в компенсированном состоянии. Физическое развитие до года: гипотрофия, тяжелая задержка психомоторного развития.

Ухудшение состояния отмечалось в октябре 2020 в виде появления умеренного подкожного скопле-

ния в области перитонеального катетера на передней стенке брюшной полости. В начале февраля 2021 появились жалобы на эпизодическое беспокойство, рвоту. Выполнена компьютерная томография головного мозга, отмечается нарастание тетраентрикулярной гидроцефалии. По данным рентгенографии органов брюшной полости — вторичная возрастная миграция перитонеального катетера. В динамике отмечается нарастание вышеописанных жалоб.

В 2021 году пациентка в возрасте 3х лет и 7 месяцев госпитализирована повторно — состояние расценивалось как дисфункция шунтирующей системы вследствие вторичной возрастной миграции перитонеального катетера, клиническая картина представлена гипертензионным синдромом, общемозговой симптоматикой, задержкой речевого и психомоторного развития, по данным нейровизуализации — нарастание тетраентрикулярной гидроцефалии, местно отмечается подкожное скопление в проекции перитонеального катетера на передней брюшной стенке. Проведено оперативное вмешательство — ревизия, реимплантация перитонеального катетера.

При осмотре в послеоперационном периоде: долихоцефалия с выраженными лобными буграми, низко расположенные уши, готическое небо, деформированные зубы, тремы, микрогения, короткая шея, вальгус локтевых суставов, косоплоскость. Тяжелая задержка психомоторного развития. Сходящееся косоглазие. На протяжении последнего года — стабилизация показателей физического развития и психомоторного развития на уровне 2-го года жизни. В связи с несоответствием клинко-инструментальной картины и данных исходного цитогенетического исследования проведено цитогенетическое исследование на мозаицизм (биологический материал — клетки крови). Результат:

mos 47, XX, +8 [10] / 46, XX [5]

Обсуждение

Пренатальное развитие человека на ранних этапах сопровождается хромосомным мозаицизмом и хромосомной нестабильностью (до 70–90 % эмбрионов) [7]. Затем уровень мозаицизма уменьшается, что, вероятно, связано с формированием первичных зародышевых листков [8,9], и происходит по модели «bottleneck», подразумевая одновременное влияние на сокращения количества клеток с хромосомной нестабильностью как естественного клеточного отбора, так и посредством запрограммированной гибели таких клеток [2]. Но эффект мозаицизма на клеточный гомеостаз может привести к мозаичной хромосомной патологии с паттернами пороков развития после рождения. Ряд заболеваний мозга связаны с хромосомным мозаицизмом: нейропсихиатрические расстройства и расстройства нервного развития [2].

Особенностью вышеописанного клинического случая является наличие характерных для синдрома трисомии 8 задержки психомоторного развития, кранио-лицевого дисморфизма, вальгуса локтевых суставов, полных губы с вывернутой нижней губой,

короткая шея, аномалии в строении сердца, мочевыделительной системе, при отсутствии характерных борозд на ладонях и стопах, камптодактилии, крыло-видной шеи, выступающих ушных раковин. Диагноз трисомии 8 был поставлен на основе полученных данных цитогенетического исследования (кариотипирования) культуры лимфоцитов периферической крови, где в клетках была обнаружена дополнительная хромосома 8 наряду с нормальной линией клеток. Примечательно, что процент мозаицизма в случае данной пациентки в препарате крови для исследования составил 66 %. Причиной возникновения мозаичного статуса может быть мейотическое нерасхождение (презиготическое) с частичной постзиготической потерей дополнительной хромосомы 8 или постзиготическое митотическое нерасхождение. Митотическое нерасхождение встречается чаще, что объясняет мозаицизм, длительную выживаемость и хороший клинический прогноз этих пациентов [10], что мы, вероятно, можем наблюдать в данном клиническом случае. По данным ряда теоретических работ и клинических наблюдений [2] выявлено, что процент мутантного клона в разных тканях может быть, различным.

Устранение хромосомных дисбалансов в период формирования первичных зародышевых листков и их производных предполагает существование тканеспецифичного мозаицизма. Так, молекулярно-генетический анализ тканей человека (например, мочевого пузыря, крови, груди, печени, легких, простаты, кожи, желудка и щитовидной железы) свидетельствует о мозаицизме, который различается по тканям, в том числе и в головном мозге [9,11,12]. Также описаны случаи мозаицизма с несколькими аномальными клонами, включая сочетание трисомии 8 и 21 [13]. Тем не менее, нет единого мнения о вкладе мозаицизма в нормальную или патологическую архитектуру ткани. Для мозга вклад мозаицизма может иметь особенности из-за организации центральной нервной системы, где каждый нейрон может образовывать до нескольких тысяч связей с другими нейронами, влияющими на их функционирование[2]. В описанном нами случае, у пациентки с 66 % клеток мутантного клона среди клеток крови отмечается задержка психомоторного развития. Однако ребенок способен ходить, непродолжительное время бегать и ограниченно коммуницировать с окружающими. Данные особенности позволяют предполагать, что процент нормальных клеток в других тканях, включая нервную ткань, может быть значительно выше.

Выявление хромосомного мозаицизма сильно зависит от используемой методики. При применении

молекулярно-цитогенетических методов показатели хромосомного мозаицизма значительно выше, чем показатели, выявленные с помощью цитогенетических анализов [2]. В тоже время стоит отметить, что цитогенетическая пренатальная диагностика обычно выполняется при беременности с повышенным риском хромосомных аномалий [14]. Так называемый мозаицизм низкого уровня, своеобразный след онтогенеза, может быть выявлен, вероятно, почти у всех новорожденных [15]. В случае описанной пациентки, с учетом известного характера мутации, представляется желательным исследование различных тканей методом интерфазной *FISH*.

Заключение

Мозаичный статус подразумевает более легкое течение, а также манифестацию заведомо летальных картин конституционального статуса. Количественный и качественный вклад мозаицизма в непосредственную манифестацию остается неизвестным. В тоже время процент мутантного клона может различаться в разных тканях. Описанный случай представляет интерес как наблюдение в динамике пациента, которое позволило уточнить цитогенетический диагноз, а также как важный прецедент успешного хирургического лечения больного с доказанным мозаицизмом.

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 № 121031100314-1

ORCID авторов/ORCID of authors:

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

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

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

Литература/References

1. Moog U, Felbor U, Has C, et al. Disorders caused by genetic mosaicism. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 119–25. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0119>
2. Iourov, I.Y.; Vorsanova, S.G.; Yurov, Y.B., et al. Ontogenetic and Pathogenetic Views on Somatic Chromosomal Mosaicism. *Genes* 2019, 10, 379. <https://doi.org/10.3390/genes10050379>
3. Sun S, Zhan F, Jiang J, et al. Karyotyping and prenatal diagnosis of 47, XX,+ 8[67]/46, XX [13] Mosaicism: case report and literature review. *BMC Med Genomics*. 2019 Dec 21;12(1):197. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0639-8> PMID: 31864361; PMCID: PMC6925423.
4. Rüländ AM, Gloning KP, Albig M, et al. The Incidence of Chromosomal Aberrations in Prenatally Diagnosed Isolated Agenesis of the Corpus Callosum. *Ultraschall Med*. 2017 Dec;38(6):626–632. English. <https://doi.org/10.1055/s-0043-113818> Epub 2017 Sep 25. PMID: 28946151.
5. Campbell S, Mavrides E, Prefumo F, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 in a fetus with normal nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Apr;17(4):341–3. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2001.00393.x>. PMID: 11339193.
6. Graham, John. (2007). Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation. *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-1489-2.X1000-4>.
7. Robberecht C, Vanneste E, Pexsters A, et al. Somatic genomic variations in early human prenatal development. *Curr Genomics*. 2010;11(6):397–401. <https://doi.org/10.2174/138920210793175967>
8. Babariya D, Fragouli E, Alfarawati S, et al. The incidence and origin of segmental aneuploidy in human oocytes and preimplantation embryos. *Hum Reprod*. 2017 Dec 1; 32(12):2549–2560. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex324>. PMID: 29126206
9. Zhang L, Vijg J. Somatic Mutagenesis in Mammals and Its Implications for Human Disease and Aging. *Annu Rev Genet*. 2018 Nov 23;52:397–419. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120417-031501> Epub 2018 Sep 13. PMID: 30212236; PMCID: PMC6414224.
10. Giraldo G, Gómez AM, Mora L, et al. Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin. *Colomb Med (Cali)*. 2016 Jun 30;47(2):100–4. PMID: 27546932; PMCID: PMC4975130. Accessed February 26, 2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975130/>
11. De S. Somatic mosaicism in healthy human tissues. *Trends Genet*. 2011 Jun;27(6):217–23. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.03.002> Epub 2011 Apr 14. PMID: 21496937.
12. Yadav VK, DeGregori J, De S. The landscape of somatic mutations in protein coding genes in apparently benign human tissues carries signatures of relaxed purifying selection. *Nucleic Acids Res*. 2016 Mar 18;44(5):2075–84. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw086> Epub 2016 Feb 15. PMID: 26883632; PMCID: PMC4797307.
13. McGregor-Schuerman M, Lo Fo Sang A, Bihari S, et al. A child with complementary mosaic trisomy 8 and mosaic trisomy 21; clinical description of Warkany-Down syndrome and mechanism of origin. *Eur J Med Genet*. 2020 Jun;63(6):103922. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103922> Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240827.
14. Hsu LY, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 1984 Spring;4 Spec No:97–130. <https://doi.org/10.1002/pd.1970040708> PMID: 6463035.
15. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Somatic genome variations in health and disease. *Curr Genomics*. 2010 Sep;11(6):387–96. <https://doi.org/10.2174/138920210793176065> PMID: 21358982; PMCID: PMC3018718.



НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ: ОПЫТ РНХИ ИМ. ПРОФ. А. Л. ПОЛЕНОВА

А. А. Чухловин, К. А. Самочерных, М. М. Тастанбеков,
О. А. Топоркова, М. В. Александров

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

РЕЗЮМЕ.

Эпилептические приступы, обусловленные наличием новообразований головного мозга и его оболочек, занимают значимое место среди остальных видов структурной эпилепсии. Алгоритмы применения различных видов нейрофизиологического мониторинга у пациентов, оперируемых по поводу новообразований в сочетании с наличием структурной эпилепсии к настоящему времени недостаточно четко определены. Представленное исследование ставит своей целью анализ опыта применения нейрофизиологических методов обследования при структурной эпилепсии у пациентов нейроонкологического профиля, прооперированных в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: анализ опыта применения интраоперационного мониторинга при структурной эпилепсии у пациентов нейроонкологического профиля, прооперированных в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, для дальнейшего повышения эффективности хирургического лечения данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследована группа из 241 пациента в возрасте от 18 до 75 лет, проходивших нейрохирургическое лечение по поводу новообразований головного мозга и его оболочек, ассоциированных с наличием структурной эпилепсии в 2018–2021 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследование показало необходимость применения полимодального нейрофизиологического мониторинга при наличии эпилептогенного фокуса. При его локализации вне функционально значимых зон — применяются электроэнцефалография и электрокортикография, (выполнено у 38,4 % пациентов с внутримозговыми новообразованиями и у 76,7 % с конвекситами менингиомами), а в случае его расположения в области функционально значимых зон, необходимо выполнение моторного картирования (проведено у 61,6 % пациентов с внутримозговыми новообразованиями и 23,3 % пациентов с конвекситами менингиомами). Также в работе показано, что интраоперационная электрокортикография имеет чувствительность 61 %, что в два раза превышает чувствительность интраоперационной электроэнцефалографии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейрохирургия, неврология, структурная эпилепсия, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, электрокортикография, электроэнцефалография, Видео-ЭЭГ мониторинг.

Для цитирования: Чухловин А. А., Самочерных К. А., Тастанбеков М. М., Топоркова О. А., Александров М. В. Нейрофизиологическое обеспечение хирургического лечения структурной эпилепсии: опыт РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):112–117

NEUROPHYSIOLOGICAL SUPPORT OF SURGICAL TREATMENT IN STRUCTURAL EPILEPSY: EXPERIENCE OF POLENOV NEUROSURGICAL INSTITUTE

A. A. Chukhlovin, K. A. Samochernykh, M. M. Tastanbekov, O. A. Toporkova, M. V. Alexandrov

“Polenov Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre”, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY. Epileptic seizures caused by neoplasms of brain and its meninges play a significant role among other types of structural epilepsy. The algorithms of using different neurophysiological monitoring tools in the patients operated for neoplasms associated with structural epilepsy, are poorly determined so far. The present study is aimed for evaluation of our experience with applications of neurophysiological examination tools in structural epilepsy in the patients with neuro-oncological disorders subjected to surgical treatment at A. L. Polenov Neurosurgical Institute.

PURPOSE: to evaluate experience of neurophysiological support during surgery treatment of structural epilepsy aiming for increased efficiency of surgical treatment of this disorder.

MATERIALS AND METHODS. We have examined 241 patients 18 to 75 years old, subjected to neurosurgical treatment due to malignancies of brain and meninges associated with symptoms of structural epilepsy over 2018–2021.

RESULTS. The study has shown a need for polymodal neurophysiological monitoring in cases of proven epileptogenic foci. Electroencephalography and electrocorticography are used when epileptogenic focus is located beyond functionally significant areas (performed in 38.4 % of intracerebral neoplasias, and in 76.7 % of convexital meningiomas). Meanwhile,

motor cortical mapping is required if the focus is located within functionally significant areas (for 61.6 % of the patients with brain neoplasias, and 23.3 %, with convexital meningioma). We have also shown that, in terms of removing epileptogenic focus, intraoperative electrocorticography proved to be as sensitive as 61 %, thus two-fold exceeding diagnostic sensitivity of electroencephalography performed during the surgical invasion.

KEY WORDS: Neurosurgery, neurology, structural epilepsy, intraoperative neurophysiological monitoring, electrocorticography, electroencephalography, Video-EEG monitoring.

For citation: Chukhlovina A. A., Samochernykh K. A., Tastanbekov M. M., Toporkova O. A., Alexandrov M. V. Neurophysiological support of surgical treatment in structural epilepsy: experience of Polenov neurosurgical institute. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2022;14(1-2):112–117

Введение.

Эпилепсия является широко распространенным в мире заболеванием, встречающимся у 65 миллионов людей [1].

Как впервые было показано английским неврологом Джексоном Хьюлингом в его работе 1882 г. почти любая опухоль мозга в процессе своего развития приводит к появлению эпилептических приступов и развитию структурной эпилепсии [2].

Среди факторов, чаще всего вызывающих развитие структурной эпилепсии, самыми значимыми являются: внутри- и вне мозговые опухоли, артерио-венозные мальформации, кавернозные ангиомы, фактоматозы [3,4,5].

Из всех типов новообразований головного мозга эпилепсия чаще всего встречается при нейрональных опухолях и глиомах (70–80 %), особенно у пациентов с лобно-височной и инсулярной локализацией. Отмечено также, что 20–50 % пациентов с менингиомами и 20–35 % с метастазами в головной мозг страдают от эпилептических приступов. При наличии конкордантности структурного повреждения, по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), с клинической картиной и данных нейрофизиологических исследований вероятность излечения от приступов составляет до 60–90 % [6,7,8]. Вероятность освобождения пациента от приступов в послеоперационном периоде напрямую связана и с радикальностью удаления новообразования. Радикальная резекция увеличивает риск инвалидизации пациента за счёт повреждения во время операции функционально значимых зон головного мозга. В такой ситуации особую важность приобретает адекватный выбор методик применяемого в ходе хирургического вмешательства интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОМ). ИОМ является одним из элементов нейрофизиологического обеспечения высокотехнологической нейрохирургической помощи [9]. Концепция нейрофизиологического обеспечения подразумевает единый комплекс клинико-инструментальных исследований, выполняемых на дооперационном этапе, полимодальный интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, а также динамическое наблюдение за функциональным состоянием центральной нервной системы в послеоперационном периоде [10].

Одной из основных задач обследования больных с опухоль-ассоциированной эпилепсией на предопе-

рационном этапе является локализация эпилептического очага. С этой целью применяются неинвазивные методы исследования (электроэнцефалография, длительный видео-ЭЭГ мониторинг), а в сложных случаях при отсутствии явных эпилептических стигматов — инвазивный мониторинг биоэлектрической активности коры и глубоких структур головного мозга [11]. В ходе предоперационного видео-ЭЭГ-мониторинга регистрируется интериктальная эпилептиформная активность и иктальные эпизоды — всё это, в сочетании с данными нейровизуализации, позволяет уточнить локализацию эпилептического очага по отношению к выявленному структурному дефекту головного мозга [12]. Далее, непосредственно в ходе операции, применяется мультимодальный интраоперационный мониторинг — регистрация электрокортикограммы (ЭКГ) в сочетании со скальповой электроэнцефалографией (ЭЭГ). При вовлечении в эпилептическую систему глубоких структур выполняется субкортикография (ЭСКГ). Выполнение комплексного нейрофизиологического исследования с большой долей вероятности позволяет верифицировать расположение эпилептического очага и определить объем резекции [13]. При расположении опухоли в опасной близости к функционально значимым зонам коры головного мозга для контроля двигательных функций одновременно выполняется прямая стимуляция корковых и субкортикальных зон, дополненная электромиографией (ЭНМГ), транскраниальной электростимуляцией (ТЭС), регистрацией соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) [14].

Цель работы:

Проанализировать опыт интраоперационного мониторинга нейрохирургических операций при удалении новообразований головного мозга с опухоль-ассоциированной структурной эпилепсией для дальнейшего повышения эффективности хирургического лечения.

Материалы и методы

Основу исследования составил анализ медико-статистических данных, характеризующих работу клиники РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова) за 2018–2021 гг. Проанализированы применявшиеся виды нейрофизиологического ИОМ, их эффективность в зависимости от локализации опухоли при хирургической резекции новообразований головного мозга и его оболочек.

Таблица 1. Объем интраоперационных нейрофизиологических исследований при хирургическом лечении опухолей головного мозга, ассоциированных с структурной эпилепсией

Table 1. The volume of intraoperative neurophysiological studies in the surgical treatment of brain tumors associated with structural epilepsy

Локализация новообразования	Расположение эпилептического очага вне ФЗЗ, методики	Расположение эпилептического очага в пределах ФЗЗ, методики		Всего
	ЭЭГ, ЭКоГ	ЭЭГ, ЭКоГ, МК, ТЭС,	Операции с пробуждением	
Внутричерепные новообразования	81 (38,4 %)	119 (56,4 %)	11 (5,2 %)	211
Конвекситальные менингиомы	23 (76,7 %)	7 (23,3 %)	—	30
Всего	104	126	11	241

Результаты и их обсуждение

В течение 2018–2021 гг в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, (филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова), был прооперирован 241 пациент с новообразованиями головного мозга, ассоциированными с наличием структурной эпилепсии. Возраст пациентов составил от 18 до 75 лет, количество мужчин в данной группе составило 112, женщин — 129.

Все обследованные и прооперированные пациенты с структурной эпилепсией были разделены на две группы: с наличием внутричерепных объёмных образований (211 человек) и конвекситальными менингиомами (30 человек). Как следует из табл. 1, в группе больных, прооперированных по поводу внутричерепных новообразований в 81 случае (38,4 %) эпилептический очаг располагался вне функционально значимой зоны (ФЗЗ). В группе пациентов с конвекситальными менингиомами в 23 случаях (76,7 %) опухоль располагалась вне проекции ФЗЗ. При такой локализации опухоли задачей ИОМ была верификация эпилептического очага. С этой целью использовалась интраоперационная регистрация ЭЭГ и ЭКоГ.

У 119 (56,4 %) пациентов с внутричерепными новообразованиями и у 7 (23,3 %) человек с менингиомами эпилептический очаг был расположен в непосредственной близости или в пределах ФЗЗ, что потребовало дополнительного применения моторного картирования. В 11 (5,2 %) случаях у пациентов с внутричерепными новообразованиями вследствие расположения структурного дефекта в области центра речи потребовалась операция с пробуждением и выполнением речевого картирования.

Одна из задач нейрохирургического лечения новообразований, ассоциированных со структурной эпилепсией — резекция эпилептического очага. Для его локализации применяется регистрация ЭКоГ, которая дополняется ЭЭГ для реконструкции структурно-функциональной организации эпилептической системы. На рисунке 1 представлен фрагмент интраоперационной скальповой ЭЭГ и ЭКоГ (зарегистрированной с 8-ми контактного грид-электрода, установленного в области правой височной доли), показывающий наличие эпилептических разрядов на ЭКоГ, в то время, как на ЭЭГ регистрируется лишь неспецифическая патологическая активность.

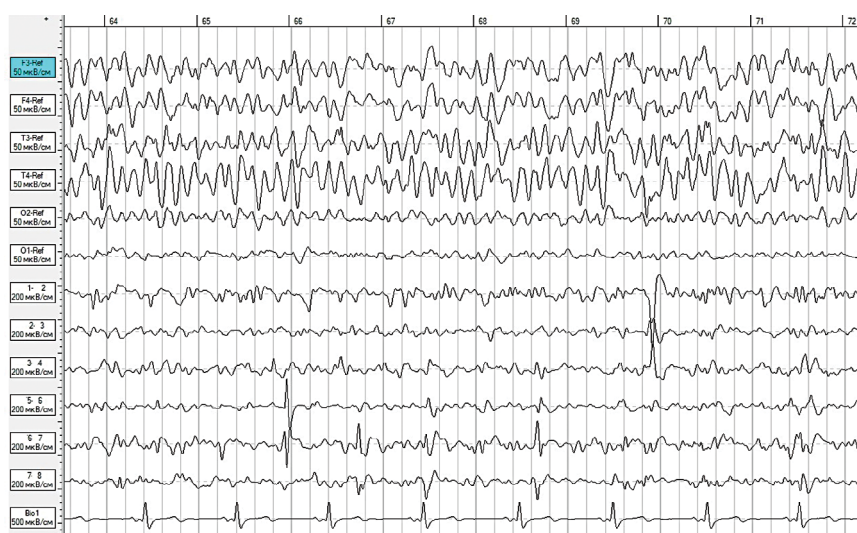


Рисунок 1. Пациентка Т., 42 г. Интраоперационный мониторинг: сравнение эпилептической активности, регистрируемой на ЭЭГ и ЭКоГ.

Figure 1. Patient T., 42 years old. Intraoperative monitoring: comparison of epileptic activity recorded on the EEG and ECoG.

Таблица 2. Чувствительность интраоперационной ЭЭГ и ЭКоГ при локализации очагов эпилептической активности.**Table 2. Sensitivity of intraoperative EEG and EcoG in the localization of foci of epileptic activity.**

	Зарегистрирован очаг эпилептической активности	Эпилептическая активность не зарегистрирована	Всего	Чувствительность метода
Интраопераионная ЭКоГ	106	71	177	60 %
Интраоперационная ЭЭГ	55	120	175	31 %

Таким образом, типичные разряды эпилептической активности, зарегистрированные на ЭКоГ, на ЭЭГ могут визуализироваться в искаженном виде, что затрудняет верификацию эпилептогенного очага.

Как представлено в таблице 2, группе из 175 пациентов, которым выполнялась интраоперационная ЭЭГ, очаг эпилептической активности был зарегистрирован лишь в 55 случаях. Чувствительность интраоперационной ЭЭГ составляет 31 %. Регистрация интраоперационной ЭКоГ позволила в 106 случаях локализовать очаг эпилептической активности. Чувствительность ЭКоГ составила 60 %. Необходимо отметить, что сравнение чувствительности методов в рамках интраоперационного обследования выполнялось при оценке интериктальной активности.

Таким образом, при выявлении эпилептической активности в условиях оперативного вмешательства, метод ЭКоГ показывает чувствительность почти в два раза выше, чем скальповая ЭЭГ у пациентов со структурной эпилепсией.

Одной из важнейших проблем при резекции эпилептического очага является объем резекции, то есть необходимый и достаточный объем резекции для освобождения пациента от эпилептических приступов. С точки зрения нейрофизиологических методов данную проблему формируют две составляющие: во-первых, выраженность эпилептиформной активности, ее индекс, мощность в перифокальной зоне на пререзекционной ЭКоГ, во-вторых, остающаяся неопределенной диагностическая значимость пострезекционной ЭКоГ. Регистрация на пострезекционной ЭКоГ устойчивой эпилептиформной активности в зоне, окружающей ложе удаленной опухоли, может отражать феномен «пострезекционной экзальтации», а могут свидетельствовать о сохранении остаточных фокусов эпилептической активности в близлежащих зонах коры. В результате на сегодняшний день нет убедительных корреляций между вероятностью благоприятного исхода резективных операций и результатами пострезекционной ЭКоГ.

В случаях развития жизнеугрожающих состояний в результате опухолевого роста, удаление новообразования является приоритетным и нейрофизиологическая локализация эпилептического фокуса может носить лишь сопроводительный характер или же вовсе не проводиться.

Совершенно очевидно, что эпилептические фокусы не подлежат резекции, если они локализованы в проекции ФЗЗ. Данные проявления эпилептической

активности подлежат в дальнейшем консервативной терапии противоэпилептическими препаратами под контролем видео-ЭЭГ мониторинга.

При расположении опухоли в непосредственной близости к функционально значимым речевым, двигательным и сенсорным зонам коры, помимо методик ЭЭГ и ЭКоГ полимодальный ИОМ необходимо дополнять прямым стимуляционным картированием. Использование картирования позволяет в подавляющем большинстве случаев избежать критического нарушения двигательных, речевых и сенсорных функций, снижая риск инвалидизации пациента, что также было показано в наших более ранних работах [14].

Важным аспектом выполнения нейрофизиологического ИОМ является вид применяемого анестезиологического пособия. Как известно, анестетики с ГАМК-позитивным действием (например, пропофол, тиопентал) способны приводить к преобладанию активности бета-диапазона на ЭКоГ, а высокая доза ингаляционного анестетика при общем наркозе способна вызвать развитие паттерна «вспышка-подавление». Указанное влияние данных препаратов значительно затруднит верификацию эпилептического очага интраоперационно, а также значительно осложнит проведение моторного картирования.

Таким образом, задачами хирургического лечения новообразований головного мозга, ассоциированными со структурной эпилепсией являются, во-первых, максимально возможная по степени радикальности резекция новообразования, во-вторых, деструкция эпилептической системы. Для современной нейрохирургии объем оперативного вмешательства по-прежнему лимитируется принципом «физиологической дозволенности» по Н.Н. Бурденко. Следовательно, алгоритмы выбора методик полимодального ИОМ при хирургическом лечении опухоли-ассоциированной структурной эпилепсии определяются вовлеченностью ФЗЗ в эпилептическую систему (табл. 3).

Вероятной перспективой развития нейрофизиологического обеспечения хирургии внутримозговых новообразований, по нашему мнению, является более активное проведение такой категории больных экстраоперационного картирования ФЗЗ при выполнении инвазивного продолженного мониторинга биоэлектрической активности головного мозга. Одним из оснований служит средняя диагностическая эффективность интраоперационных методов исследования.

Таблица 3. Алгоритм выбора модальностей интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при хирургической резекции опухолей, ассоциированных со структурной эпилепсией [10].

Table 3. Algorithm for selecting modalities of intraoperative neurophysiological monitoring during surgical resection of tumors associated with structural epilepsy [10].

Задачи ИОМ		Методики	Особенности общей анестезии
Локализация эпилептического очага	Кора	ЭКоГ	Предпочтительно выполнение ингаляционной анестезии
	Глубокие структуры	ЭСубКоГ	
	Реконструкция эпилептической системы	ЭЭГ	
	Режекция артефактов	ЭКГ	
Картирование функционально значимых зон		Картирование моторной коры, субкортикальных трактов	Внутривенная анестезия, введение миорелаксантов короткого действия на этапе вводного наркоза
		Картирование речевых зон, субкортикальных трактов	«Краниотомия в сознании»

Выполнение экстраоперационного картирования в рамках подготовки пациента к нейрохирургическому вмешательству в отличие от проведения картирования с пробуждением пациента, позволяет более тонко оценить результаты тестов. Экстраоперационное картирование свободно от ограничений, накладываемых условиями операционной. Больные находятся в ясном продуктивном сознании, не подвержены седативному действию компонентов общей анестезии.

Заключение.

Полимодальный нейрофизиологический ИОМ является неотъемлемым элементом высокотехнологичного нейрохирургического лечения больных с опухолями головного мозга, ассоциированными со структурной эпилепсией. Набор методик, в первую очередь, зависит от локализации патологического очага. В случае расположения новообразования вне ФЗЗ методиками выбора являются ЭЭГ и ЭКоГ. Опыт РНХИ показывает, что при внутримозговых новообразованиях доля таких пациентов не превышает 40 %.

При локализации опухоли в области ФЗЗ нейрофизиологическое обеспечение в обязательном порядке должно включать методики прямого стимуляционного картирования. Выполненный анализ показывает, что картирование двигательных зон было проведено в 56 % случаев. Краниотомия в сознании с картированием слухоречевых зон составила 5 % оперативных вмешательств.

Результаты приведенного исследования также показывают, что интраоперационное применение ЭКоГ повышает вероятность точной локализации эпилеп-

тического очага в два раза по сравнению с регистрацией ЭЭГ (чувствительность метода составила 60 % против 31 %).

Таким образом, обоснованный выбор комплекса интраоперационных методик нейрофизиологического обеспечения позволяет верифицировать эпилептический очаг и выполнить его резекцию с минимальным риском повреждения функционально значимых зон и инвалидизации 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.

ORCID авторов/ORCID of authors:

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

Чухловин Александр Алексеевич/Chukhlov A. A.
<https://orcid.org/0000-0003-2840-3365>

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

Александров Михаил Всеволодович/Alexandrov M. V.
<https://orcid.org/0000-0002-9935-3249>

Топоркова Ольга Александровна/Toporkova O. A.
<https://orcid.org/0000-0003-1522-0850>

Литература/References

1. М. Р. Маматханов, В. Р. Касумов, А. К. Куралбаев, Е. А. Гохман., С. В. Кравцова. Хирургическое лечение эпилепсии и его результаты — Вестник новых медицинских технологий — Т24, № 2 — с. 44-53-2017 г. [Surgical treatment of epilepsy and its results — M. R. Mamatkhanov, V. R. Kasumov, A. K. Kuralbaev, E. A. Gokhman., S. V. Kravtsova, Journal of new medical technologies — 2017 — V. 24, № 2 — P. 44–53] DOI: 10.12737/article_5947cd56962196.53541882
2. Slegers, R.J., Blumcke, I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *acta neuropathol commun* 8, 27 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00904-x>
3. Крылов В. В., Рак В. А., Токарев А. С., Синкин М. В., Трифонов И. С., Евдокимова О. Л., Степанов В. Н., Рожнова Е. Н., Койнаш Г. В. Стереотаксическая радиохирургия в комплексном лечении пациентов с эпилепсией, ассоциированной с различными структурными поражениями головного мозга. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021;10(1):73–82. [Krylov V. V., Rak V. A., Tokarev A. S., Sinkin M. V., Trifonov I. S., Yevdokimova O. L., et al. Stereotactic Radiosurgery in the Complex Treatment of Patients With Epilepsy Associated With Various Structural Brain Lesions. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(1):73–82.] <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-73-82> (in Russ.)
4. Асатрян Э. А., Абрамов К. Б., Тадевасян А. Р., Лебедев К. Э., Маматханов М. Р., Касумов В. Р., Даллакян Н. О., Шершевер А. С., Чмутин Г. Е., Акшулаков С. К., Орлов Ю. А., Хачатрян В. А. Современные проблемы хирургии эпилепсии. Вестник психиатрии, неврологии и нейрохирургии, 2017; 3. С. 36–48. [Asatryan A. R., Abramov K. B., Tadevosyan A. R., Lebedev K. E., Mamatkhanov M. R., Kasumov V. R., Dallakyan N. O., Shershever A. S., Chmutin G. E., Akshulakov S. K., Orlov Yu. A., Khachatryan W. A. Current issues of epilepsy surgery. *Vestnik nevrologii psikiatrii i neyrokhirurgii*. № 3 2017. 2017; 3. С. 36–48]
5. Одинцова Г. В., Куралбаев А. К., Нездоровина В. Г., Абрамов К. Б., Павловская М. Е., Телегина А. А., Берснев В. П. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (2): 4149. [Odintsova G. V., Kuralbaev A. K., Nezdorovina V. G., Abramov K. B., Pavlovskaya M. E., Telegina A. A., Bersnev V. P. Surgical treatment of temporal epilepsy: problems and effectiveness (a clinical case). *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (2): 41–49.] doi: 10.17749/2077–8333.2017.9.2.041–049.
6. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol*. 2020;20(1):4–14. doi:10.1136/practneurol-2019-002192
7. Englot DJ. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:68–74. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29414561; PMCID: PMC5845806. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.041.
8. М. В. Александров, А. Ю. Улитин, В. П. Берснев, М. Е. Павловская, К. Б. Абрамов, Н. Б. Архипова. Структурно-функциональная организация эпилептического очага — Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова — 2017 — № 2. С. 5–9. [M. V. Alexandrov, A. Yu. Ulitin, M. E. Pavlovskaya, V. P. Bersnev, K. B. Abramov, N. B. Arkhipova. Structural and functional organisation of epileptic focus — *Russian Neurosurgical Journal named after professor A. L. Polenov* — 2017 — № 2. С. 5–9.] eLIBRARY ID: 41261144
9. К. К. Куканов, М. М. Тастанбеков, В. Е. Олюшин, С. В. Пустовой. Хирургическое лечение пациентов с менингиомами области большого затылочного отверстия: ближайшие и отдалённые результаты. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. — 2017. — Т. 9. — № 1. — С. 36–42. [The foramen magnum meningiomas: results of surgical and radio surgical treatment — Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Olyushin V. E., Pustovoy S. V. — 2017. — Т. 9. — № 1. — С. 36–42.] eLIBRARY ID: 41260938
10. Александров М. В. Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии, СПб, Стратегия будущего, 2019 г., с. 114 [Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery, manual edited by Alexandrov M. V., Strategy of future, SPb, 2019, s. 114]
11. Могилев А. Г. Значение интраоперационного электрофизиологического мониторинга при выборе тактики нейрохирургического лечения симптоматической эпилепсии. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. — 2012. — № 10(129), вып. 18/2. -С. 159–166. [Mogilev A. G. Value of intraoperative electrophysiological monitoring for choice tactics for neurosurgical treatment of symptomatic epilepsy — 2012. — № 10(129), вып. 18/2. -С. 159–166.] ссылка: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/16737>
12. Александров М. В., Чухловин А. А. Видео-ЭЭГ-мониторинг: Стратегия будущего. СПб., 2017; [Alexandrov M. V., Chukhlovin A. A., Video-EEG monitoring. Strategy of future. SPb., 2017]
13. Асатрян Э. А., Абрамов К. Б., Маматханов М. Р., Лебедев К. Э., Ефимцев А. Ю., Забродская Ю. М., Себедев К. И., Рыжкова Д. В., Труфанов Г. Е., Хачатрян В. А. Диагностика и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей со структурными изменениями головного мозга. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 40–50. [Asatryan E. A., Abramov K. B., Mamatkhanov M. R., Lebedev K. E., Efimtsev A. Y., Zabrodskaya Yu. M., Sebelev K. I., Ryzhkova D. V., Trufanov G. E., Khachatryan W. A. Diagnostics and long-term outcomes after surgical treatment of epilepsy in children with structural brain changes. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017; 9 (1): 40–50] doi:10.17749/2077–8333.2017.9.1.040–050.
14. Александров М. В., Улитин А. Ю., Черный В. С., Топоркова О. А. Интраоперационный мониторинг как элемент системы нейрофизиологического обеспечения высокотехнологичной нейрохирургической помощи. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2018. — Т. 10. — № 2. — С. 92–98. [Alexandrov M. V., Ulitin A. Yu., Chernyi V. S., Toporkova O. A. Intraoperative neuromonitoring as an element of neurophysiological support system high-tech neurosurgical care. *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2018;10(2):92–98.] doi: 10.17816/mechnikov201810292–98



КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОРЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРИВЕНТРИКУЛОСТОМИИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СТЕНОЗЕ ВОДОПРОВОДА МОЗГА

К. В. Шевченко, В. Н. Шиманский, С. В. Танияшин,
М. В. Колычева, В. К. Пошатаев, В. В. Карнаухов, К. Д. Соложенцева,
И. О. Кугушев, Т. Ю. Безбородова

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ. Гидроцефалия вследствие стеноза водопровода мозга является самой частой формой окклюзионной гидроцефалии. По некоторым данным до 75 % случаев причина возникновения окклюзии остается неясной. Эндоскопическая тривентрикулостомия является высоко эффективной малоинвазивной методикой лечения. На практике, оценка эффективности проведенной операции часто вызывает затруднения в виду несоответствия клинических проявлений и нейрорентгенологической семиотики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить клинические и рентгенологические результаты лечения пациентов с идиопатической обструкцией водопровода мозга, а также выявить взаимосвязи между динамикой неврологической симптоматики и изменениями нейровизуализационных характеристик в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С октября 2011 по март 2021 гг. в Центре нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко прошли хирургическое лечение 290 пациентов, соответствующих критериям идиопатической гидроцефалии взрослых: появление симптомов во взрослом возрасте и отсутствие указаний на этиологию гидроцефалии, а также врожденную гидроцефалию. Из них у 113 (40 %) была обнаружена обструкция водопровода мозга. Возраст пациентов варьировал от 18 до 77 лет, в среднем составил $42 \pm 16,7$ лет, незначительно преобладали мужчины (50,5 %). Основные симптомы заболевания были головные боли (76 %), нарушение походки (64 %), снижение памяти на текущие события (56 %), головокружения (33 %), недержание мочи (33 %) и тошнота (22 %). Функциональное состояние пациентов до операции было оценено по шкалам Kiefer и Rankin и составило $6,43 \pm 3,2$ (0–19) баллов и $2,26 \pm 0,88$ (0–5) баллов соответственно. МРТ головного мозга всех пациентов были оценены на предмет размеров желудочков мозга, состояния водопровода мозга, конвекситальных и базальных ликворных пространств, наличия перивентрикулярного отека, размеров турецкого седла и положения миндалин мозжечка.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наличие вентральной дислокации преамиллярной мембраны, компрессии конвекситальных субарахноидальных пространств, перивентрикулярного повышения сигнала достоверно связаны с более тяжелым состоянием пациентов ($p < 0,05$). В 88,5 % случаях была выполнена эндоскопическая тривентрикулостомия, в остальных 11,5 % — вентрикулоперитонеальное шунтирование. У 70 % пациентов после эндоскопической операции симптомы полностью регрессировали, в 25 % — значительное улучшение состояния. Среднее значение по шкалам Kiefer и Rankin после операции составило $0,96 \pm 1,82$ (0–13) и $0,52 \pm 0,76$ (0–4) баллов соответственно. После ликворошунтирующей операции у 50 % наблюдался полный регресс симптомов и у 50 % — значительное улучшение состояния. Почти в 60 % случаев после операции отмечалось уменьшение размеров желудочков мозга. Улучшение состояния пациентов достоверно связано с уменьшением размеров желудочков, увеличением просвета конвекситальных ликворных пространств и нормализацией положения преамиллярной мембраны ($p < 0,05$). Репозиция миндалин мозжечка в полость черепа произошла у 62,5 % пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уменьшение размеров желудочковой системы после операции коррелируют с улучшением состояния, но отмечаются далеко не у всех пациентов. Важными факторами являются устранение градиента давления и увеличение выраженности конвекситальных ликворных пространств. Каждый из них отдельно и по совокупности приводит к регрессу симптомов гидроцефалии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроцефалия, идиопатическая гидроцефалия, обструктивная гидроцефалия, окклюзионная гидроцефалия, стеноз водопровода, эндоскопическая тривентрикулостомия, вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Для цитирования: Шевченко К. В., Шиманский В. Н., Танияшин С. В., Колычева М. В., Пошатаев В. К., Карнаухов В. В., Соложенцева К. Д., Кугушев И. О., Безбородова Т. Ю. Клинические и нейрорентгенологические признаки эффективности эндоскопической тривентрикулостомии при идиопатическом стенозе водопровода мозга. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):118–126

CLINICAL AND RADIOLOGICAL SINGS OF EFFICIENCY OF ENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOSTOMY IN IDIOPATHIC AQUEDUCTAL STENOSIS

K. V. Shevchenko, V. N. Shimansky, S. V. Tanyashin, M. V. Kolycheva, V. K. Poshataev, V. V. Karnaukhov,
K. D. Solozhentseva, I. O. Kugushev, T. U. Bezborodova

Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Neurosurgery named after
Academician N. N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Aqueductal stenosis is the most common form of obstructive hydrocephalus. About 75 % of cases the cause of occlusion is unknown. Endoscopic third ventriculostomy is a highly effective minimally invasive surgical technique. In practice, the assessment of the effectiveness of the surgery performed often causes difficulties due to the discrepancy between dynamics of the clinical symptoms and radiological picture.

PURPOSE OF THE STUDY: to assess the clinical and radiological results of treatment of patients with idiopathic obstruction of the aqueduct of cerebri and to identify the relationship between the dynamics of neurological symptoms and changes of radiological characteristics in the postoperative period.

MATERIALS AND METHODS. From October 2011 to March 2021 at the Burdenko neurosurgical Institute 290 patients were operated. They met the criteria for adult idiopathic hydrocephalus: the onset of symptoms in adulthood and no indications for the etiology of hydrocephalus, as well as congenital hydrocephalus. In 113 (40 %) cases aqueductal stenosis was identified. The age of patients ranged from 18 to 77 years, averaged 42 ± 16.7 years, there were slightly more men (50.5 %). The main symptoms of the disease were headaches (76 %), gait disturbance (64 %), memory loss (56 %), dizziness (33 %), urinary incontinence (33 %) and nausea (22 %). The condition of patients before surgery was evaluated by the Kiefer and Rankin scales and amounted to 6.43 ± 3.2 (0–19) points and 2.26 ± 0.88 (0–5) points, respectively. Brain MRI of all patients was analyzed for the size of the cerebral ventricles, the condition of the cerebral aqueduct, convexital and basal cerebrospinal fluid spaces, periventricular edema, the size of the sella turcica and the position of the cerebellar tonsils.

RESULTS. The ventral dislocation of the premamillary membrane, compression of the convexital subarachnoid spaces, and hyperintensive periventricular signal are significantly associated with a more severe condition of patients ($p < 0.05$). In 88.5 % cases endoscopic triventriculostomy was performed, other 11.5 % cases — ventriculoperitoneal shunting. In 70 % of patients after endoscopic surgery the symptoms completely regressed, in 25 % cases a significant improvement in the condition was noted. The average meaning of the Kiefer and Rankin scales after surgery was 0.96 ± 1.82 (0–13) and 0.52 ± 0.76 (0–4) points, respectively. After shunt-surgery 50 % patients had a complete regression of symptoms and 50 % had a significant improvement in their condition. Approximately 60 % of cases after surgery had a decrease in the size of the ventricles of the brain. The improvement in the condition of patients was significantly associated with a decrease in the size of the ventricles, an increase of the convexital subarachnoid spaces, and normal position of the premamillary membrane ($p < 0.05$). Reposition of the cerebellar tonsils into the cranial cavity occurred in 62.5 % of patients.

CONCLUSION. Decrease of the size of the ventricles after surgery significantly associated with an improvement of the condition of the patients, but is not observed in all cases. The elimination of the pressure gradient and an increase of convexital subarachnoid spaces are the most important factors for the patients. Each of them individually and collectively leads to a regression of the symptoms of hydrocephalus.

KEY WORDS: hydrocephalus, idiopathic hydrocephalus, obstructive hydrocephalus, occlusive hydrocephalus, aqueductal stenosis, endoscopic third ventriculostomy, ventriculoperitoneal shunting.

For citation: Shevchenko K. V., Shimansky V. N., Tanyashin S. V., Kolycheva M. V., Poshataev V. K., Karnaukhov V. V., Solozhentseva K. D., Kugushev I. O., Bezborodova T. U. Clinical and radiological sings of efficiency of endoscopic third ventriculostomy in idiopathic aqueductal stenosis. *The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov*. 2022;14(1-2):118–126

Список сокращений:

ВД — вентральная дислокация

ВМ — водопровод мозга

ВПШ — вентрикулоперитонеальное шунтирование

ВЧГ — внутричерепная гипертензия

ИОВМ — идиопатическая окклюзия водопровода мозга

ЛШО — ликворошунтирующая операция

МЖП — межжелудочковая перегородка

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПММ — преамиллярная мембрана

САП-ЗЧЯ — субарахноидальное пространство задней черепной ямки

САП-К — конвексимальное субарахноидальное пространство

ФК-МРТ — фазово-контрастная МРТ

ЭТВ — эндоскопическая тривентрикулостомия

Введение. Под гидроцефалией понимается увеличение объема желудочков в результате расстройства ликвороциркуляции. [1, 2] Гидроцефалия может быть осложнением черепно-мозговой травмы, внутричерепного кровоизлияния, а также возникать при на-

личии опухоли, пороков развития нервной системы. При отсутствии анамнестических указаний на причину гидроцефалии, она считается идиопатической. [1, 2] Среди окклюзионных форм гидроцефалии, гидроцефалия из-за обструкции водопровода мозга (ВМ) является самой частой. [3]

У 24,6–75 % пациентов с обструкцией водопровода его этиология неизвестна. [4, 5] В остальных случаях причина формирования обструкции водопровода может быть следующей:

1) Генетическая причина. В 1949 г. Bickers и Adams, а в 1961 г. Edwards описали X-сцепленный генетический синдром, который характеризуется врожденной гидроцефалией вследствие стеноза водопровода мозга, отведением большого пальца и спастическим тетрапарезом (синдром Биккера-Адамса-Эдвардса);

2) Инфекционно-воспалительная причина: бактериальный менингит или токсоплазмоз;

3) Кровоизлияние с распространением крови в желудочковую систему, в том числе после черепно-мозговой травмы;

4) Интоксикации и дефицит веществ. В экспериментах на животных доказано сочетание введения салицилатов матери и развитие стеноза водопровода у потомства. Существует корреляция между недостатком витаминов А, В и фолиевой кислоты и частотой развития данной формы гидроцефалии;

5) Сочетание с пороками центральной нервной системы, такими как мальформация Киари I и II типов, spina bifida, затылочное энцефалоцеле, мальформация Денди-Уокера, полимикрогирия;

6) Функциональный стеноз водопровода мозга. Впервые было описано Raimondi с соавт. на пациентах, которым была выполнена ликворошунтирующая операция (ЛШО) по поводу мальформации Денди-Уокера;

7) Венозная гипертензия. Повышение давления в венозной системе (особенно в верхнем сагиттальном синусе) приводит к снижению эластичности мозга, в ответ на что может происходить закрытие водопровода мозга. Эта ситуация более характерна для пациентов среднего и старшего возраста и названа «идиопатическим стенозом водопровода с поздним началом» («late onset idiopathic aqueductal stenosis», или LIAS);

8) Опухолевый стеноз водопровода мозга. Наиболее часто приходится дифференцировать с идиопатической обструкцией водопровода. Глиомы четверохолмной пластинки, опухоли пинеальной области и среднего мозга могут вызывать прогрессирующий стеноз водопровода и симптоматику гидроцефалии, при этом наблюдается очаговых симптомов;

9) Пороки развития сосудов. [3, 5–8]

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга является основным методом диагностики идиопатической гидроцефалии, и в том числе, вследствие обструкции водопровода мозга (ИОВМ). Для

ИОВМ характерно расширение боковых и III желудочков головного мозга, а также расширение ВМ, отсутствие признаков движения ликвора по ВМ. [3, 4, 9, 10, 11]

Согласно гистопатологической классификации Russell, неопухолевый стеноз водопровода бывает четырех типов:

1) Стеноз. Просвет водопровода сужен или облитерирован, а эпендима выстилает его просвет без формирования глиоза окружающей нервной ткани;

2) Форкинг (от англ. «fork» — вилка). При этом водопровод разделен на два или более отдельных канала. Эти каналы могут связываться друг с другом, могут открываться в полость желудочков по отдельности или заканчиваться вслепую. При этом просвет водопровода мозга уменьшается и по нему нарушается ламинарный поток ликвора;

3) Формирование перегородки, или мембраны. В этом случае просвет водопровода полностью или частично перекрыт мембраной, представленной глиальной тканью;

4) Глиоз. Глиоз водопровода характеризуется пролиферацией и гиперпродукцией глиальных клеток и глиальных волокон. Данный тип обструкции чаще возникает после попадания крови в желудочки мозга, нейроинфекции. [3, 5]

К концу 1990-х гг. эндоскопическая операция стала основным методом лечения пациентов с гидроцефалией при обструкции ВМ неинфекционной этиологии. [12–18] Подчеркивается, что такие больные являются идеальными кандидатами для эндоскопической тривентрикулостомии (ЭТВ). [13, 14, 16, 19]. Однако, эффективность операции составляет порядка 80 % и значительная часть пациентов нуждается в проведении ЛШО. [3, 4, 9, 15, 20–23]

На практике, оценка эффективности оперативного лечения пациентов с ИОВМ часто вызывает затруднения в виду несоответствия клинических проявлений и нейрорентгенологической семиотики.

Целью исследования была оценка клинических и нейрорентгенологических результатов лечения пациентов с ИОВМ, а также выявление взаимосвязи между динамикой неврологической симптоматики и изменениями МР-характеристик в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В период с октября 2011 по март 2021 гг. в Центре нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко прошли лечение 290 пациентов, соответствующих критериям идиопатической гидроцефалии взрослых: (1) появление симптомов во взрослом возрасте, (2) отсутствие указаний на этиологию гидроцефалии и врожденную гидроцефалию. В исследование включались пациенты, ранее не проходившие лечение по поводу интракраниальной патологии и гидроцефалии за пределами Центра нейрохирургии. База данных проспективно пополнялась в течение всего периода набора материала. Из 290 пациентов у 113 (40 %) была диагностирована ИОВМ.

Возраст пациентов варьировал от 18 до 77 лет, в среднем составил $42 \pm 16,7$ лет. В гендерном соотношении преобладали мужчины (50,5 %).

Клиническая картина заболевания была представлена головными болями (76 %), нарушением походки (64 %), снижением памяти на текущие события (56 %), головокружениями (33 %), недержанием мочи (33 %), тошнотой (22 %), нарушением координации движений и зрения (по 17 %), рвотой (9 %), шумом в ушах (8 %), синкопальными состояниями (7 %), эпилептическими приступами (6 %), нарушением менструального цикла (4 %), пирамидным гемипарезом (3 %), тремором рук (2 %). Полная триада Хакима-Адамса наблюдалась у 12 % пациентов. Признаки внутричерепной гипертензии (ВЧГ) на глазном дне были обнаружены у 15 % пациентов.

Оценка по шкалам Kiefer и Rankin до операции показала средние значения $6,43 \pm 3,2$ (0–19) баллов и $2,26 \pm 0,88$ (0–5) баллов соответственно.

МРТ пациентов, выполненные к моменту госпитализации в Центр нейрохирургии, были проанализированы на предмет состояния различных отделов ликворопроводящих путей головного мозга и изменения положения анатомических структур.

Боковые желудочки считали расширенными, если отношение передних и задних рогов (FOHR) было равно или превышало 0,4 [24], или индекс Evans был более 0,29.

Об ИОВМ говорили при наличии расширения боковых и III желудочков в сочетании с:

- 1) наличием видимых мембран в просвете ВМ на сагиттальных томограммах в режиме FIESTA;
- 2) стенозом просвета ВМ утолщенной четверохолмной пластинкой;
- 3) отсутствию опухоли при проведении МРТ с парамагнетиком и гиперинтенсивного сигнала в режиме FLAIR;
- 4) отсутствию движения ликвора в ВМ по данным изображений, чувствительных к току ликвора (T2 3DCUBE, фазово-контрастная (ФК-МРТ));
- 5) гиперпульсации ликвора по данным ФК-МРТ в случае расширения боковых и III желудочков в сочетании с наличием артефакта от пульсации ликвора в ВМ;
- 6) вентральная дислокация преамиллярной мембраны (ВД ПММ). Этот признак оценивали по сагиттальным МРТ, предпочтительно в режиме МР-цистернографии. Нормальным положение ПММ признается в случае, если она находится на линии, соединяющей мамиллярные тела и зрительный перекрест (хиазму).

Конвексимальные субарахноидальные пространства (САП-К) считали компримированными, если в режиме T2 над извилинами не визуализировался ликвор, в остальных случаях считалось, что они прослеживаются. Субарахноидальные пространства задней черепной ямки (САП-ЗЧЯ) оценивали визуально, не пользуясь объективными параметрами в виду их отсутствия.

Третий желудочек считался расширенным при значении индекса III желудочка (TVWT) более 0,048. Четвертый желудочек считался расширенным при значении индекса IV желудочка (FVWT) более 0,14 и / или передне-заднего размера (FVWAP) более 11,91 мм.

Фиксировалось наличие перивентрикулярного свечения в режимах T2/FLAIR, а также наличие изменений сигнала в этих режимах в подкорковых узлах, белом веществе головного мозга.

Размеры турецкого седла считались увеличенными при значении передне-заднего размера более 15 мм, а высоты — более 13 мм.

ВМ считался нормальным при отсутствии у пациента расширения III желудочка и наличии артефакта от пульсации ликвора в нем. ВМ был нормальным или широким рострально, или же определялся стеноз его просвета (сочетание тривентрикулярной гидроцефалии, наличия артефакта от пульсации ликвора по ВМ и гиперпульсация ликвора в ВМ по ФК-МРТ).

Миндалины мозжечка признавались дистопированными в случае опущения их края ниже линии Mc Ray.

Общие нейрорентгенологические признаки ИОВМ представлены на рисунке 1.

Функциональное состояние пациентов в дооперационном периоде и в периоде послеоперационного наблюдения оценивалось по шкалам Kiefer и Rankin.

Пациентам выполнялось оперативное лечение в виде ЭТВ или ЛШО.

Для сравнения встречаемости качественных признаков использовали точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Для сравнения групп по количественным параметрам использовали критерий Манн-Уитни (двусторонний вариант). За уровень статистической значимости приняли значение $p < 0,05$. Средние значения в тексте представлены как «медиана», «стандартное отклонение», «минимум» и «максимум».

Результаты.

Нейровизуализационные данные до операции.

Боковые желудочки были расширены у всех 113 (100 %) пациентов.

Значение индексов Evans, FOHR, FHR и BCR составило $0,36 \pm 0,07$ (0,24–0,85), $0,5 \pm 0,06$ (0,38–0,7), $0,44 \pm 0,08$ (0,29–0,87), $0,27 \pm 0,06$ (0,13–0,69). Значение ни одного из индексов не коррелирует с тяжестью состояния пациентов ($p > 0,05$).

Отсутствие артефакта от пульсации ликвора по ВМ определялось у 99,1 %. Исключение составил 1 пациент с неполным стенозом ВМ, где проходимость была сохранена, но при ФК-МРТ были выявлены признаки стеноза ВМ.

Тип обструкции ВМ не имел значения в определении тактики лечения, в связи с этим частота каждого из них не устанавливалась.

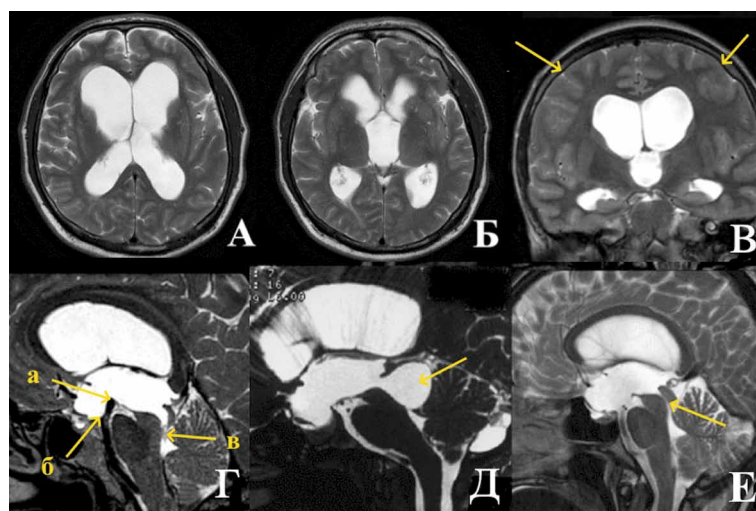


Рисунок 1. Общие характеристики МРТ головного мозга пациентов с идиопатической обструкцией водопровода мозга до операции.

А — аксиальная томограмма в T2: расширение боковых желудочков. Б — аксиальная томограмма в T2, демонстрирующая расширение III желудочка. В — фронтальная томограмма в T2: компрессия САП-К (указано стрелками). Г — сагиттальная томограмма в T2 3D CUBE: показывает контакт основной артерии с дном III желудочка (а), ВД ПММ (б), отсутствие артефакта от пульсации ликвора в ВМ (в). Д — расширение заднего кармана III желудочка и ростральных отделов ВМ (указано стрелкой), миндалины мозжечка дистопированы. Е — томограмма, показывающая стеноз просвета водопровода без его полной обструкции.

Figure 1. Common characteristics of brain MRI of patients with idiopathic aqueductal stenosis before surgery.

А — axial T2: enlargement of lateral ventricles. Б — axial T2: enlargement of the III ventricle. В — frontal T2: compression of convexital subarachnoid spaces (narrows). Г — sagittal T2 3D CUBE: contact basilar artery with premamillar membrane (a), ventral dislocation of the premamillar membrane (b), absence of the “flow void” in the aqueduct (v). Д — enlargement of the recessus posterior of the III ventricle and rostral part of the aqueduct (narrow). Е — tomogramm is indicated for incomplete aqueductal stenosis.

ВД ПММ была зафиксирована у 97 (85 %) пациентов. Нормальное положение ПММ имела у 11 (9,7 %) больных. В 4 случаях (3,5 %) наличие ВД ПММ было под сомнением. Степень ее прогиба никак не градировалась, поскольку это не имело значения для определения тактики лечения. ВД ПММ достоверно связана с более тяжелым состоянием пациентов и большим многообразием симптомов ($p = 0,032$).

САП-К были компримированы у 79 (69,9 %), прослеживались у 31 (27,4 %), по 1 (по 0,9 %) было расширение пространств и DESH-симптом (диспропорциональное расширение субарахноидальных пространств). Компрессия САП-К достоверно связано с худшим состоянием пациентов до операции ($p = 0,024$).

Третий желудочек был расширен у всех пациентов, TVWT составил $0,13 \pm 0,02$ (0,07–0,23). Расширение IV желудочка (FVWT) наблюдалось у 42 (37,1 %). Все пациенты, имевшие расширение IV желудочка, были старше 60 лет или имели хроническую длительно существующую гидроцефалию, т. е. имели признаки атрофии (уменьшения объема мозгового вещества). Функциональное состояние пациентов не зависит от размеров III и IV желудочков до операции ($p = 0,074$).

САП-ЗЧЯ были нормальными у 100 (88,5 %), расширены у 1 (0,9 %) и компримированы у 12 (10,6 %) больных. Статистически значимой связи между этим параметром и клиническим состоянием пациентов не было выявлено.

Наличие перивентрикулярного свечения в режимах T2/FLAIR, а также наличие изменений сигнала в этих режимах в подкорковых узлах, белом веществе головного мозга встречалось у 46 (40,7 %) пациентов. Наличие этого признака достоверно связано с более тяжелым состоянием пациентов в дооперационном периоде ($p = 0,003$).

Увеличение размеров турецкого седла чаще отмечалось у 34 (30 %), что достоверно сочеталось с хроническим длительным анамнезом заболевания ($p = 0,037$).

ВМ был широкий только рострально у 107 (94,7 %), в остальных случаях он был нормальных размеров или сужен. Опускание миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие наблюдалось у 11 (9,7 %) пациентов. Эти показатели достоверно не отражались на функциональном состоянии пациентов.

Хирургическое лечение

У 100 (88,5 %) пациентов была выполнена ЭТВ. В 20 (18,2 %) случаях в межжелудочковой перегородке (МЖП) имелись естественно сформированные дефекты, что говорило о длительном развитии гидроцефалии. В 24 (21,6 %) случаев под ПММ были обнаружены единичные редкие арахноидальные трабекулы, а в 5 (4,5 %) — множественные трабекулы. В остальных 70,4 % случаев ликворные пространства вдоль вентральной поверхности ствола были свободны. В 8 (7 %) случаях была короткая ПММ, а в 3 (2,6 %) — основная артерия вклинивалась в дно III желудочка,

что создало технические сложности в проведении операции, но ЭТВ была произведена. Никакой из интраоперационных параметров достоверно не влиял на степень регресса симптомов после операции ($p > 0,05$). Летальных исходов не отмечалось.

Осложнение в виде массивного кровоизлияния в желудочковую систему в результате ранения вены межжелудочковой перегородки произошло в 1 случае. На фоне наружного вентрикулярного дренажа в течение 21 дня кровь лизировалась, ликвор санировался и ЭТВ была произведена.

Наличие дефектов МЖП, истончение ПММ достоверно зависели от длительности анамнеза и показателя TVWT ($p = 0,001$, $p = 0,002$ соответственно).

У большинства пациентов (88 %) в послеоперационном периоде в течение 1 года отмечалось улучшение состояния по шкалам Kiefer и Rankin. В 70 % случаев симптомы полностью регрессировали. Улучшение состояния наблюдалось у 25 % пациентов. Стабилизация состояния и отсутствие прогрессии заболевания зафиксированы в 4 % случаев, а прогрессирование болезни — у 1 %. Среднее значение по шкалам Kiefer и Rankin в анамнезе было $0,96 \pm 1,82$ (0–13) и $0,52 \pm 0,76$ (0–4) баллов соответственно.

Повторная ЭТВ в связи с закрытием вентрикулостомы была выполнена у 3 % пациентов.

Послеоперационное состояние пациентов по шкалам Kiefer и Rankin достоверно не зависело от значения по этим шкалам до операции ($p = 0,078$). Наблюдалась прямая зависимость между длительностью анамнеза заболевания и степенью восстановления функционального состояния пациентов ($p = 0,015$). Значение индексов желудочков мозга не влияло на регресс симптомов после операции (все значения $p > 0,05$).

У всех пациентов, кому вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ), было выполнено в качестве первичной операции (10 %), было отмечено улучшение состояния: полный регресс симптомов (50 %) и улучшение состояния (50 %).

Нейрорентгенологические данные после операции

У пациентов после ЭТВ в катamnестическом наблюдении уменьшение размеров боковых желудочков было зафиксировано у 58 % пациентов, а III желудочка — у 84 % пациентов. Нормализация выраженности САП-К наблюдалась у 83 % больных. По сагиттальным срезам в режиме FIESTA ПММ вернулась в нормальное положение, а форма III желудочка нормализовалась во всех случаях. В ПММ определялся дефект у всех пациентов. Артефакт от пульсации на сагиттальных срезах в T2 наблюдался во всех случаях функционирующей стомы. Расширенная ростральная часть водопровода мозга уменьшилась во всех случаях. Томограммы с признаками эффективности ЭТВ представлены на рисунке 2.

Улучшение функционального состояния пациентов достоверно связано с уменьшением размеров желудочков мозга, увеличением просвета САП-К и нормализацией положения ПММ ($p = 0,003$, $p = 0,015$, $p < 0,001$ соответственно).

У пациентов, у которых на дооперационных МРТ головного мозга наблюдалось опущение миндалин мозжечка ниже линии Мак Рея (8 %), в 5 (62,5 %) случаях после операции структуры мозжечка вернулись в нормальное положение или выраженность этих изменений стала меньше. При этом симптомы со стороны кранио-вертебрального перехода полностью регрессировали во всех случаях.

После ЛШО у всех пациентов отмечалась положительная динамика нейровизуализационных данных, аналогичная таковой после ЭТВ.

Обсуждение.

Гидроцефалия вследствие обструкции ВМ является самой изученной и частой из всех форм гидроцефалии. [3, 5] Ее причинами являются опухоли pineальной области, четверохолмной пластинки и среднего мозга, формирование глиоза после внутричерепного кровоизлияния, либо инфекционного процесса. При отсутствии в анамнезе указаний

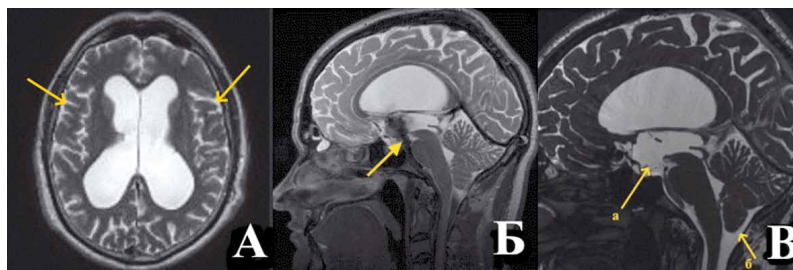


Рисунок 2. Общие характеристики МРТ головного мозга пациентов с идиопатической обструкцией водопровода мозга после операции. А — аксиальная томограмма в T2: желудочки мозга по-прежнему расширены, но стали четко выражены САП-К (указано стрелками). Б — сагиттальная томограмма в T23D CUBE: артефакт от пульсации ликвора по вентрикулостоме (указано стрелкой). В — сагиттальная томограмма в режиме FIESTA: дефект в ПММ (а), миндалины мозжечка репонировались в полость черепа (б).

Figure 2. Common characteristics of brain MRI of patients with idiopathic aqueductal stenosis after surgery. A — axial T2: the lateral ventricles of the brain are still enlarged, but convexital subarachnoid spaces have become clearly defined (narrowed). B — sagittal T23D CUBE: “flow void” in ventriculostoma (arrow). C — sagittal FIESTA: stoma of the third ventricle (a), tonsils of the cerebellum are repositioned into the skull (b).

на внутричерепную патологию, гидроцефалия считается идиопатической. [1, 2]

Существует несколько форм стеноза ВМ: истинный стеноз, форкинг, мембрана и глиоз. Глиоз обычно встречается после кровоизлияния или инфекционного процесса [3, 5], остальные три формы стеноза характерны для идиопатической гидроцефалии [3, 5, 25, 26]. По сути, форма стеноза не имеет значения, поскольку оперативное лечение направлено не на ликвидацию обструктивного процесса, а на создание альтернативного пути ликвороциркуляции при помощи перфорации дна III желудочка. Более важно знание этиологии заболевания. Известно, что после черепно-мозговой травмы, кровоизлияния или воспалительного процесса, помимо обструкции ликворных путей, возникает нарушение резорбции ликвора. Следовательно, эндоскопическая операция, направленная на нормализацию ликвороциркуляции, в значительной доле случаев неэффективна.

Клиническая картина гидроцефалии при ИОВМ многообразна. Достоверно известно, что для молодых пациентов (до 60 лет) более характерны общемозговые и гипертензионные симптомы [3, 27], при этом, что элементы триады Хакима-Адамса выражены в легкой степени, либо отсутствуют. У пациентов старше 60 лет напротив: не встречаются признаки внутричерепной гипертензии и превалирует выраженная симптоматика нормотензивной гидроцефалии.

Сочетание расширения боковых и III желудочков мозга с признаками обструкции ВМ и ВД ПММ надежно предсказывают эффективность ЭТВ. [28] Наиболее важно положение ПММ, поскольку ее ВД свидетельствует о наличии градиента давления между различными отделами ликворной системы — одного из ключевых признаков, определяющих симптоматику.

В литературе подчеркивается, что пациенты с обструкцией ВМ являются идеальными кандидатами для ЭТВ. [13, 14, 16] В ходе операции под ПММ не обнаруживалось препятствий ликворооттоку, или определялись единичные или множественные арахноидальные трабекулы, не препятствующие току ликвора. Это позволяет утверждать, что манипуляции при ИОВМ можно ограничить перфорацией ПММ и подлежащего листка мембраны Лилли-Киста. [3, 29]

О функционировании вентрикулостомы после операции достоверно свидетельствует артефакт от пульсации ликвора сквозь ПММ в Т2 и наличие в ней дефекта в режиме цистернографии. [30] Эти признаки являются ключевыми в оценке эффективности проведенной операции и в определении тактики лечения при сохранении клинических проявлений.

Уменьшение размеров боковых и III желудочков головного мозга встречается в большом количестве случаев. Однако, в общей группе оно не коррелирует с клиническим состоянием пациентов. Устранение градиента давления, т.е. нормализация положения ПММ достоверно связана с клиническим улучше-

нием у пациентов, также, как и восстановление нормальной выраженности САП-К.

Отсутствие градиента давления между III желудочком и цистернами основания задней черепной ямки (нормальное положение ПММ) в сочетании с симптомами гидроцефалии свидетельствует о том, что заболевание протекает по типу нормотензивной гидроцефалии, и ЭТВ вряд ли будет эффективна. В этих случаях следует выполнять ЛШО без проведения пробы с эвакуацией ликвора, в определении показаний к операции опираться только на клинические проявления и рентгенологическую картину.

Таким образом, определяющим моментом в лечении пациентов с обструктивной гидроцефалией, а в частности, с ИОВМ, является не достижение нормальных размеров желудочков мозга, а устранения градиента давления и восстановление комплаенса внутричерепных взаимоотношений и, как следствие, восстановление адекватной перфузии мозговой ткани, которая нарушается при окклюзионной гидроцефалии. Рентгенологически это характеризуется нормализацией выраженности САП, подтягиванием миндалин мозжечка в полость черепа при их опущении на дооперационном этапе. Низкий риск осложнений ЭТВ позволяет рекомендовать выполнение операции в качестве профилактической у пациентов с ИОВМ при отсутствии явных клинических проявлений.

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

ORCID авторов/ORCID of authors:

Шевченко Кирилл Викторович / Shevchenko Kirill Victorovich — <https://orcid.org/0000-0003-3732-6664>

Шиманский Вадим Николаевич / Shimansky Vadim Nikolaevich — <https://orcid.org/0000-0002-3816-847X>

Таняшин Сергей Владимирович / Tanyashin Sergey Vladimirovich — <https://orcid.org/0000-0001-8351-5074>

Кольчева Мария Владимировна / Kolycheva Mariya Vladimirovna — <https://orcid.org/0000-0002-7741-6616>

Повшатаев Владимир Кириллович / Poshataev Vladimir Kirillovich — <https://orcid.org/0000-0002-3279-3733>

Карнаухов Василий Витальевич / Karnaukhov Vasily Vitalevich — <https://orcid.org/0000-0002-2581-8648>

Соложенцева Кристина Дмитриевна / Solozhentseva Kristina Dmitrievna — <https://orcid.org/0000-0001-9984-9327>

Кугушев Иван Олегович / Kugushev Ivan Olegovich — <https://orcid.org/0000-0001-8542-0060>

Безбородова Татьяна Юрьевна / Bezborodova Tatyana Urievna — <https://orcid.org/0000-0003-2490-1682>

Литература/References

- Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H; Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurologia Medico-Chirurgica* (Tokyo). 2012;52(11):775–809. PubMed PMID: 23183074. DOI: 10.2176/nmc.52.775
- Mori K, Shimada J, Kurisaka M, Sato K, Watanabe K. Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. *Brain and Development*. 1995 Sep-Oct;17(5):338–48. DOI: 10.1016/0387-7604(95)00070-r
- Cinalli G, Spennato P, Nastro A, Allberti F, Trischitta V, Ruggiero C, Mirone G, Cianciulli E. Hydrocephalus in aqueductal stenosis. *Child's Nervous System*. 2011;27:1621–1642. DOI: 10.1007/s00381-011-1546-2
- Гаврилов ГВ, Черевилло ВЮ, Легздайн МА, Свистов ДВ. Лечение окклюзионной гидроцефалии. *Нейрохирургия*, 2010(2):52–57. [Gavrilov GV, Cherebillo VYu, Legzdain MA, Svistov DV. Treatment of obstructive hydrocephalus. *Russian Journal of Neurosurgery* 2010(2):52–57. (In Russ.).]
- Jellinger G. Anatomopathology of nontumoral aqueductal stenosis. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 1986;30:1–16.
- Cinalli G, Spennato P, Del Basso De Caro ML, Buonocore MC (2004) Hydrocephalus and Dandy–Walker malformation. In: Cinalli C, Maixner WJ, Sainte-Rose C. *Pediatric hydrocephalus*. Springer, Milan. 2004:259–277.
- Bateman GA (2007) Magnetic resonance imaging quantification of compliance and collateral flow in late-onset idiopathic aqueductal stenosis: venous pathophysiology revisited. *J Neurosurg*. 2007;107:951–958.
- Vulcu S, Eickele L, Cinalli G, Wagner W, Oertel J. Long-term results of endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis. *J Neurosurg* 2015;123:1456–1462.
- Гаврилов ГВ, Черевилло ВЮ, Легздайн МА, Свистов ДВ. Результаты лечения окклюзионной гидроцефалии методом эндоскопической тривентрикулоцистерностомии. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*, 2009;19(1):19–29. [Gavrilov GV, Cherebillo VYu, Legzdain MA, Svistov DV. [Results of treatment of obstructive hydrocephalus by endoscopic third ventriculostomy]. *Neirokhirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta*. 2009;19(1):19–29. (In Russ.).]
- Brunelle F. Modern imaging of hydrocephalus. *Pediatric hydrocephalus*. 2004:79–93.
- McConachie. The CISS sequence in the pre-operative assessment of neuroendoscopic third ventriculostomy. *Pediatric hydrocephalus*. 2004:405–410.
- Brockmeyer D, Abtin K, Carey L, Walker M. Endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis. *Pediatric Neurosurgery*. 1998;28:236–240. DOI: 10.1159/000028657
- Cinalli G, Sainte-Rose C, Simon I, Lot G, Sgouros S. Sylvian aqueduct syndrome and global rostral midbrain dysfunction associated to shunt malfunction. *Journal of Neurosurgery*. 1999;90:227–236. DOI: 10.3171/jns.1999.90.2.0227
- Cinalli G, Sainte-Rose C, Chumas P, Zerah M, Brunelle F, Lot G, Pierre-Kahn A, Renier D. Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children. *Journal of Neurosurgery*. 1999;90:448–454/ DOI: 10.3171/jns.1999.90.3.0448
- Goumnerova LC, Frim D. Treatment of hydrocephalus with third ventriculostomy: outcome and CSF flow patterns. *Pediatric Neurosurgery*. 1997;27:149–152. DOI: 10.1159/000121242
- Hellwig D, Grotenhuis JA, Tirakotai W, Riegel T, Schulte DM, Bauer BL, Bertalanffy H. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus. *Neurosurgical Review*. 2005;28:1–34. DOI: 10.1007/s10143-004-0365-2
- Hopf NJ, Grunert P, Fries G, Resch KD, Perneczky A. Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery*. 1999;44:795–804. DOI: 10.1097/00006123-199904000-00062
- Teo C. Third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus: experience with more than 120 cases. Minimally invasive techniques for neurosurgery. 1998:73–76. DOI: 10.1007/978-3-642-58731-3_11
- Tisell M, Almstrom O, Stephensen H, Tullberg M, Wikkelsö C. How effective is endoscopic third ventriculostomy in treating adult hydrocephalus caused by primary aqueductal stenosis? *Neurosurgery*. 2000;46(1):104–10; discussion 10–11.
- Гаврилов ГВ, Черевилло ВЮ, Легздайн МА, Свистов ДВ. Сравнительный анализ лечения окклюзионной гидроцефалии. *Российский нейрохирургический журнал имени проф. А. Л. Поленова*, 2009;1(3):50–60. [Gavrilov GV, Cherebillo VYu, Legzdain MA, Svistov DV. Comparative analysis of treatment of obstructive hydrocephalus. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A L Polenova*, 2009;1(3):50–60. (In Russ.).]
- Cinalli G, Cappabianca P, de Falco R, Spennato P, Cianciulli E, Cavallo LM, Esposito F, Ruggiero C, Maggi G, de Divitiis E. Current state and future development of intracranial neuroendoscopic surgery. *Expert Review of Medical Devices*. 2005;2:351–373.
- Kim S-K, Wang K-C, Cho B-K. Surgical outcome of pediatric hydrocephalus treated by endoscopic III ventriculostomy: prognostic factors and interpretation of postoperative neuroimaging. *Child's Nervous System*. 2000;16:161–169. DOI: 10.1007/s003810050485
- Tisell M, Edsbacke M, Stephenson H, Czosnyka M, Wikkelsö. Elastance correlates with outcome after endoscopic third ventriculostomy in adults with hydrocephalus caused by primary aqueductal stenosis. *Neurosurgery*. 2002;50:70–77. DOI: 10.1097/00006123-200201000-00013
- O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, Tuli S, Clarke M. Frontal and occipital horn ratio: A linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatric Neurosurgery*. 1998 Nov;29(5):245–9. DOI: 10.1159/000028730
- Russell DS. Observations on the pathology of hydrocephalus. *Ulster Medical Journal*. 1949 May;18(1):107–108
- Turnbull IM, Drake CG. Membranous occlusion of the aqueduct of Sylvius. *Journal of Neurosurgery*. 1966;24:24–33.
- Шевченко КВ, Шиманский ВН, Тяняшин СВ, Колычева МВ, Пошатаев ВК, Карнаухов ВВ, Соложенцева КД, Афандиев РМ. Идиопатическая гидроцефалия взрослых: современное состояние проблемы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(1):20–33. DOI: 10.20333/2500136-2021-1-20-33. [Shevchenko KV, Shimansky VN, Tanyashin SV, Kolycheva MV, Poshataev VK, Karnaukhov VV, Solozhentseva KD, Afandiev RM. Adult idiopathic hydrocephalus: current state of the problem. *Siberian Medical Review*. 2021;(1):20–33. DOI: 10.20333/2500136-2021-1-20-33. (In Russ.).]

28. Dlouhy BJ, Capuano AW, Madhavan K, Torner JC, Greenlee JD. Preoperative third ventricular bowing as a predictor of endoscopic third ventriculostomy success. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2012 Feb;9(2):182–90. DOI: 10.3171/2011.11.PEDS 11495.
29. Di Rocco C, Cinalli G, Massimi L, Spennato P, Cianciulli E, Tamburrini G. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus in pediatric patients. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. 2006;31:119–219. DOI: 10.1007/3–211–32234–5_4
30. Коршунов АЕ, Шахнович АР, Меликян АГ, Арутюнов НВ, Кудрявцев ИЮ. Ликвородинамика при хронической обструктивной гидроцефалии до и после успешной эндоскопической вентрикулостомии III желудочка. *Журнал Вопросы Нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. 2008(4):17–23. [Korshunov AE, Shakhnovich AR, Melikyan AG, Arutiunov NV, Kudriavtsev IYu. Cerebrospinal fluid dynamics in chronic obstructive hydrocephalus before and after successful endoscopic third ventriculostomy]. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N N Burdenko*. 2008 Oct-Dec;(4):17–23. (In Russ.).]



ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОПОТОЧНЫХ ЭКСТРА-ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А. В. Щербинин, А. И. Кискаев, Т. В. Сергеева, Т. В. Захматова

СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ. У пациентов с окклюзией ВСА в острейшем периоде ишемического инсульта при неэффективности методов эндоваскулярной реваскуляризации, операция ЭИКА остается методом резерва и может улучшить результаты лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: улучшить результаты хирургического лечения пациентов с симптомной окклюзией ВСА с помощью ЭИКА между ПВА и М4-М3 ветвями в остром периоде ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 8 пациентов в возрасте от 55 до 75 лет, выполнены ЭИКА в интервале первых 5–14 дней от начала инсульта. Перед и после операции оценивали скорость кровотока по М1 с помощью ТКДГ, обширность ишемии по ASPECTS и по КТ-П, неврологический статус и исходы по NIHSS и mRS. Проведен анализ клинической симптоматики, ближайших послеоперационных осложнений и исходов лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анастомозы были проходимы во всех случаях. По СКТ в 2 случаях после операции выявлено увеличение очагов ишемии на 10 % без нарастания неврологической симптоматики. У пациента с обширной полушарной пенумброй на 3и сутки после операции развился полусферный инсульт с геморрагической трансформацией и латеральным смещением срединных структур, что потребовало выполнения экстренной декомпрессивной трепанации черепа. Через трое суток после операции у другого пациента на фоне нестабильной гемодинамики из-за ОКС выявлен новый очаг ишемии в противоположном полушарии и в подкорковых ганглиях со стороны анастомоза. В одном случае потребовалась реоперация в связи с острой субдуральной гематомой на третьи сутки после ЭИКА. При ТКДС к 14 суткам кровотока по М1 сегменту СМА со стороны анастомоза в 75 % случаев достигал возрастной нормы (54 ± 5 см/с). В 2-х случаях в связи с соматическими осложнениями были зарегистрированы летальные исходы. В 5 случаях пациенты были выписаны с незначительными улучшениями в неврологическом статусе на 1–2 балла по NIHSS (7–6) и в одном случае без динамики. При оценке исходов лечения по mRS, в 5 случаях состояние соответствовало 1–2 балла, в одном 4 баллам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выполнение операции ЭИКА в остром периоде инсульта не приводит к быстрому регрессу неврологической симптоматики и преследует профилактическую цель снижения риска повторного инсульта. Течение операций в этот период инсульта сильно зависит от изменений центральной гемодинамики и перфузионного давления, может осложняться увеличением зон ишемии, что следует учитывать при данном методе лечения. Низкопоточный ЭИКА с корковыми артериями является вспомогательным источником коллатерального кровотока, не оказывая значимого протективного действия в остром периоде инсульта при уменьшении перфузионного давления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, экстра-интракраниальный анастомоз, пенумбра, окклюзия внутренней сонной артерии.

Для цитирования: Щербинин А. В., Кискаев А. И., Сергеева Т. В., Захматова Т. В. Первый опыт применения низкопоточных экстра-интракраниальных анастомозов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(1-2): 127–132

FIRST EXPERIENCE OF LOW-FLOW EXTRA-INTRACRANIAL BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

A. V. Scherbinin, A. I. Kiskaev, T. V. Sergeeva, T. V. Zahmatova

Hospital named after St. Elizaveta, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY. Low flow EC–IC bypass is the operation of reserve, which can approve recovery for patients with occlusion of ICA and failure of endovascular revascularization methods in acute phase of ischemic insult. The **PURPOSE OF THE STUDY** was improvement of treatment results of patients with ICA occlusion and acute ischemic insult with help of early EC–IC bypass between external temporal artery and M4 brunches.

MATERIALS AND METHODS. 8 patients (7 man and 1 women) 55–75 years age, were treated with EC–IC bypass in first 5–14 days of acute ischemic insult. Doppler M1 flow assessment, ASPECTS score, penumbra zone changes, NIHSS and mRS scores were compared before and 1 month after surgery.

RESULTS. All anastomoses were patent. In 2 cases 10 % enlargement of ischemic area were seen the next day after surgery without neurological worsening. One patient with wide penumbra zone have shown malignant hemisphere ischemia at the third day after surgery, and required emergent hemisphere decompression. In other case, the new ischemic areas were seen in the basal ganglia and contralateral hemisphere after the acute myocardial infarction onset at the second postoperation day. One acute subdural hematoma emergent evacuation was performed in one case. The M1 flow was normalized at the 14 day after operation in 75 % of patients. Two deaths were registered because of somatic pathology progression. 5 patients were released from the hospital with slight improvement up to 6–7 points in NIHSS score. mRS were 1–2 points in 5 cases, and 4 points in one.

CONCLUSION. Early EC–IC bypass in acute ischemic insult doesn't lead to quickly neurological recovery of patient. Low-flow EC–IC bypass with M4 branches is the additional source of collateral blood flow, and gives no meaningful protection of cerebral parenchyma in case of cerebral perfusion pressure drop during acute ischemic insult.

KEY WORDS: ischemic stroke, extra-intracranial bypass, penumbra, internal carotid artery occlusion.

For citation: Scherbinin A. V., Kiskaev A. I., Sergeeva T. V., Zahmatova T. V. First experience of low-flow extra-intracranial bypass surgery in patients with acute ischemic stroke. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):127–132

Список сокращений:

ПВА — поверхностная височная артерия,
СМА — средняя мозговая артерия,
ВСА — внутренняя сонная артерия,
ЭИКА — экстра-интракраниальный анастомоз,
ТКДС — транскраниальное дуплексное сканирование,
ТАМХ — усредненная во времени максимальная скорость кровотока,
СКТ — спиральная компьютерная томография,
ПКТ — перфузионная компьютерная томография,
ОКС — острый коронарный синдром.

Введение. Несмотря на успешное развитие методов эндоваскулярной реваскуляризации головного мозга в острейшем периоде ишемического инсульта, у большого числа пациентов с симптомной окклюзией ВСА эти методы оказываются неэффективными [1, 2]. Данные пациенты обычно продолжают получать исключительно консервативную терапию. По данным Komatani H., риск повторного инсульта у этих пациентов колеблется от 4 до 11 % в течении первого года [3].

Основываясь на многочисленных публикациях, посвященных применению экстра-интракраниального анастомоза в остром периоде ишемического инсульта как зарубежных [4,5,6,7], так и отечественных авторов [8, 9, 10] в нашей клинике был разработан и утвержден алгоритм отбора пациентов для выполнения данной операции.

Цель работы — улучшить результатов хирургического лечения пациентов с симптомной окклюзией ВСА с помощью экстра-интракраниального анастомоза в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. После одобрения локальным этическим комитетом, с июля 2021 года по октябрь 2021 года было выполнено 8 операций пациентам в возрасте от 55 до 75 лет с острой окклюзией ВСА и ишемическим инсультом в бассейне её кровоснабжения. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Критериями отбора пациентов для выполнения ЭИКА были: клиническая картина инсульта в бассейне ВСА с выраженностью не менее 4 баллов по NIHSS, объем зоны некроза вещества головного мозга по шкале ASPECTS не менее 7 баллов, признаки окклюзии ВСА на стороне инсульта, подтвержденные с помощью дуплексного сканирования и КТ-ангиографии, наличие зоны пенумбры в большом полушарии головного мозга на стороне окклюзированной ВСА с возможным очагом некроза не более 30 % пенумбры или 30 мл по данным ПКТ, отсутствие флюктуирующего неврологического дефицита и геморрагической трансформации на момент выполнения операции, возраст не более 75 лет, значение индекса mRS не более 2 баллов до эпизода инсульта [8,10]. Во всех случаях оформлялось информированное согласие. Пациентам проводилось транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) с изменением скорости кровотока в СМА, критериями для отбора было гемодинамически значимое снижение скорости кровотока в M1 сегменте СМА на стороне инсульта. Стандартные методы лечения (тромболитическая терапия или тромбоэкстракция) были неэффективны или противопоказаны.

Проанализированы ближайшие послеоперационные осложнения и их причины у 8 пациентов, оперированных в интервале 5–14 дней от первых симптомов инсульта. Проведена оценка клинической картины и ближайшие исходы лечения пациентов в течении 1 месяца. Сформулированы предварительные выводы о эффективности данного метода, обсуждены показания и критерии отбора пациентов для выполнения ЭИКА.

Результаты. У всех пациентов имела место хронические окклюзии ВСА. В 2 случаях отмечена сопутствующая субокклюзия противоположной ВСА.

Операции выполнялись в первые 5–14 дней после инсульта. Объем пораженного мозгового вещества до операции оценивался по СКТ в соответствии с критериями ASPECTS. В 4 случаях при поступлении ASPECTS соответствовал 10 баллам, в 3 случаях

Таблица 1. Результаты до- и послеоперационных обследований и исходы лечения 8 пациентов после ЭИКА в остром периоде ишемического инсульта.
Table 1. Dates of 8 patients before and after EC-IC bypass in early period of ischemic insult.

№	пол	возраст	NIHSS при поступлении/выписке	ASPECTS до операции	ПКТ до операции	Дни операция после инсульта	Место анастомоза	Новые ишемические очаги после операции	Осложнения	TAMX анастомоз и M1 после операции (см/с)	Исходы mRS
1	м	60	8 /смерть	9	ядро 10%	8	M4 височная	7 сутки – в противоположном полушарии и в подкорковых ганглиях с этой же стороны	3 сутки – острый коронарный синдром	2-е сутки: шунт 43	смерть от осложнений
2	м	55	9/7	9	ядро 10%	12	M4 височная	1 сутки – расширение зон инсульта	нет	2-е сутки: лМ1 – 22, пМ1 – 114, шунт 22. 14 сутки: лМ2 70, шунт – 45	2
3	м	75	8/7	10	пенумбра	14	M4 височная и теменная	14 сутки – новый инсульт в правой лобной доле	2-е сутки – субдуральная гематома (удаление)	6 сут: пМ1 – 40, лМ1 – 80, Шунт 28 14 сутки: лМ1 – 92, пМ1 – 66, шунт – 42	4
4	м	54	4 /4	10	пенумбра	7	M4 височной доли	нет	нет	не делали	1
5	ж	69	9/7	9	не проводили	11	M3 височная	нет	7-е сутки – гиперперфузионный синдром	2 сут: шунт – 15, п М1 – 35 10 сут: л М1 – 116 п М1 60, шунт – 55	2
6	м	61	7/5	9	Пенумбра, ядро 20%	15	M4 височная	1-е сутки – расширение зон инсульта с геморрагическим пропитыванием	нет	8 сутки: шунт – 44, пМ1 – 33 л М1 – 40	2
7	м	68	7/7	10	пенумбра	10	M4 лобная	нет	нет	лМ1 – 52 пМ1 – 80 Шунт – 41	1
8	м	70	9 /смерть	8	Пенумбра, ядро 30%	5	M4 височная	1-е сутки – увеличение размеров ишемии на 50% 3-и сутки – полушарный инсульт с геморрагическим пропитыванием	наружная декомпрессия, ТЭЛА	не делали	смерть от осложнений

— 9 и в одном — 8 баллам. При проведении ПКТ головного мозга зона пенумбры в пораженном полушарии была выявлена у всех пациентов, в 3 случаях выявлялись очаги некроза, составляющие от 5 до 30 % объема пенумбры.

Оценка неврологического статуса при поступлении и перед операцией по шкале NIHSS у 5 пациентов было 9 баллов, 2х — 7 баллов и 4 балла у одного. Перед операцией значимого увеличения или уменьшения неврологического дефицита не наблюдалось.

При выполнении ТКДС у всех пациентов отмечено гемодинамически значимое снижение линейной скорости кровотока (ТАМХ) в СМА на стороне инсульта с межполушарной асимметрией кровотока от 40 % до 50 %.

Перед операцией все пациенты получали терапию аспирином 100 мг/сут.

Во всех случаях выполнения ЭИКА качестве сосуда донора использовались ветви ПВА. Анастомоз формировали по типу конец-в-бок: в 6 случаях с М4 ветвями височной доли, в одном с теменной и с височной ветвями М4, и в одном случае с М3 ветвью височной доли дистальнее места ее субокклюзии по данным ангиографии и интраоперационного ультразвукового исследования. Длительность операций составила в среднем 4 часа, а время наложения анастомоза и пережатия коркового сосуда — 13 ± 5 минут. Использовалась техника непрерывного шва при формировании анастомоза с применением атравматичной иглы с нитью 9/0.

После выполнения операции всем пациентам выполняли СКТ головного мозга, КТ-ангиографию церебральных сосудов и ТКДС, в ряде случаев ПКТ. Состоятельность анастомозов подтверждена у всех пациентов.

По данным СКТ головного мозга в 2 случаях выявлено увеличение дооперационных очагов некроза вещества мозга на 10 % без нарастания неврологической симптоматики.

В одном случае, зона ишемических повреждений на первые сутки увеличилась с 30 % до 50 %, а на 3 сутки захватило всю зону кровоснабжения бассейна СМА с геморрагической трансформацией и смещением срединных структур, что потребовало выполнения экстренной декомпрессивной трепанации черепа.

При оценке скорости кровотока с помощью ТКДС в послеоперационном периоде к 3 суткам средняя скорость кровотока (ТАМХ) в анастомозе составляла в среднем 27 см/с (25 ± 6 см/с), к 14 суткам увеличивалась до 42 ± 8 см/с.

При оценке изменения скорости кровотока по М1 сегменту СМА со стороны анастомоза в 3х случаях к 14 суткам скорость увеличивалась до нормативных значений (54 ± 5 см/с), в 3х случаях прирост оказался гемодинамически незначимым и сохранялась межполушарная асимметрия кровотока.

В одном случае после наложения анастомоза на М3 сегмент СМА дистальнее зоны его субокклюзии показатель ТАМХ был выше физиологической

нормы (116 см/с) и наблюдался синдром гиперперфузии, регрессировавший на фоне консервативной терапии.

Неврологический статус в раннем послеоперационном периоде оставался без изменения в 7 случаях. В одном случае при развитии полушарного инсульта на 3 сутки после операции отмечено нарастание симптоматики до 26 баллов NIHSS. На 14–30 сутки в 5 случаях значимой динамики неврологической симптоматики не выявлено. В 2х случаях — при увеличении зоны ишемии и появлении дополнительных очагов инсульта в другом полушарии — отмечено нарастание неврологической симптоматики до 26 баллов, в одном случае после нарастания неврологической симптоматики, связанного с развитием острой субдуральной гематомы, после ее удаления наблюдалось восстановление неврологического дефицита до предоперационного уровня (NIHSS 9).

На 3 сутки в одном случае развился эпизод фибрилляции предсердий и острый коронарный синдром, приведший к нестабильной гемодинамике. При СКТ головного мозга на 7 сутки — выявлен вновь появившийся очаг ишемии в противоположном полушарии и в подкорковых ганглиях со стороны анастомоза.

Из хирургических осложнений следует отметить развитие острой субдуральной гематомы на 2 сутки, потребовавшей хирургического лечения. Пациент выписан на 17 сутки без нарастания неврологического дефицита в сравнении с предоперационным периодом.

В 2-х случаях в связи с прогрессированием ишемии в послеоперационном периоде и присоединением внутрибрюшной пневмонии были зарегистрированы летальные исходы.

В 5 случаях пациенты были вписаны с незначительными улучшениями в неврологическом статусе на 1–2 балла по NIHSS (7–6) и в одном случае без динамики. При оценке исходов лечения по mRS, то в 5 случаях состояние соответствовало 1–2 балла по mRS, в одном 4 баллам и в 2х — 6 баллов (смерть). При сравнении состояния до операции и после по mRS — значимого улучшения не выявлено.

Обсуждение.

В 10–20 % случаев причиной развития ишемического инсульта является атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий [11]. В наблюдениях Choi J. 2014 [1], Gocmen R. 2018 [2] успешная реканализация с помощью внутривенного тромболизиса и внутрисосудистых манипуляций в остром периоде инсульта при атеросклеротической окклюзии ВСА составила всего 36,4 %, а стентирование и ангиопластики при атеросклеротических типах инсультов имеют высокую вероятность рецидива [12].

Предпосылками для эффективного использования низкочастотных экстра-интракраниальных анастомозов в случае атеросклеротических инсультов, является то, что при этом типе инсульта срыв компенсации кровоснабжения головного мозга возникает на фоне длительного и постепенного сужения

просвета магистральных мозговых артерий атеросклеротической бляшкой, за время которого обычно формируется система коллатерального кровообращения. Учитывая имеющиеся дополнительные коллатеральные сети, использование экстракраниальных сосудов с низкой или средней объемной скоростью кровотока (20–60 мл/мин) для доставки в зону ишемии дополнительного объема крови в острейшем и остром периоде инсульта, может быть достаточным для восстановления еще жизнеспособной, но ишемизированной мозговой ткани (зоны пенумбры), уменьшению неврологического дефицита и улучшению исход заболевания [7].

Авторы большинства публикаций, свидетельствующих о высокой эффективности и относительной безопасности выполнения экстра-интракраниальных микроанастомозов в остром периоде ишемического инсульта, указывают, что риски развития повторных инсультов значительно выше при выполнении данной операции в остром периоде, чем в отдаленном периоде [13]. Причины этого мало изучены. Возможно, это связано с тем, что в остром периоде инсульта максимально «открываются» корковые коллатерали для компенсации недостатка магистрального кровотока, и, зачастую, дополнительный поток крови в корковые сосуды по шунту может привести к развитию конкурентного тока и расширению зоны ишемии [18]. Косвенным подтверждением такой гипотезы может быть доплерографическое снижение линейной скорости кровотока по анастомозу сразу после операции с его возрастанием через 2 недели, зарегистрированное у нескольких наших пациентов и подтверждаемое результатами исследования Wang G. 2020 [17]. Неблагоприятным фактором для страдающего мозгового кровотока может оказаться колебания системного артериального давления в момент индукции и выхода из операционного наркоза. Снижение системного давления во время операционного наркоза и в послеоперационном периоде неизбежно приведет к снижению перфузионного давления и расширению зоны ишемии, что произошло у 2-х наших пациентов, когда в результате развития острого коронарного синдрома и пароксизма фибрилляции предсердия перфузионное давление резко снизилось, что привело к появлению дополнительных зоны ишемии не только со стороны окклюзии, но и в противоположном полушарии. Данное наблюдение подтверждает то, что экстра-интракраниальный низкопоточный корковый анастомоз чаще всего не способен мгновенно глобально повлиять на кровоснабжение всего полушария, и служит исключительно вспомогательным источником коллатерального кровотока, не оказывая значимого протективного действия при уменьшении перфузионного давления. В дальнейшем анастомоз действительно приводит к повышению ранее сниженного мозгового кровотока в пораженном полушарии, что доказано работами Neff K. 2004 [14], Schaller B. 2007 [15]. Наложение анастомоза более проксимально (M2-M3 ветви СМА), по данным П. Чечулова [9], оказывает более

ощутимый эффект на течение инсульта в виде более раннего регресса неврологической симптоматики и уменьшении частоты послеоперационных инсультов в ближайшие 30 дней.

Противоречивы имеющиеся данные о зависимости регресса неврологической симптоматики в раннем периоде инсульта от сроков выполнения операции. В исследовании операцию выполняли в остром периоде инсульта (от 5 до 14 дней). Для того, чтобы убедиться в отсутствии «инсульта в ходу», повторно проводили ПКТ перед операциями. Данные литературы и результаты проведенной работы свидетельствуют, что выполнение операции в такие сроки после инсульта заведомо снижает ее эффективность, и не позволяет ожидать быстрого регресса неврологической симптоматики. На ранние послеоперационные результаты операций в большей степени влияют изменения системной гемодинамики, чем при выполнении подобных операций в холодном периоде инсульта и могут привести к более частым вторичным ишемическим осложнениям [13].

Заключение. 1. С целью улучшения исхода инсульта и быстрого восстановления неврологической симптоматики следует стремиться выполнить операцию как можно раньше — оптимально в первые 24 часа после инсульта. Однако необходимо избегать выполнения операции в случае «инсульта в ходу», неврологическая симптоматика должна быть стабильной как минимум в течении 6 часов.

2. Следует избегать создания «конкурентного» кровотока в месте наложения анастомоза. Поэтому создание ЭИКА должно проводиться пациентам с гемодинамически значимым снижением кровотока на стороне окклюзии ВСА, подтвержденным результатами ТКДС и ПКТ.

3. Если зона пенумбры по результатам ПКТ выходит за пределы бассейна СМА и переходит на другое полушарие или на зону кровоснабжения ПА, это может быть показателем высокого риска повторного гемодинамического инсульта во время и после операции. Зона некроза мозгового вещества не должна быть более 30 % площади пенумбры или 30 см³.

4. Рекомендуется накладывать анастомоз, ориентируя ток крови по сосуду-донору в проксимальном направлении. Для этого оптимально использовать более крупные по диаметру корковые сосуды. При достаточной скорости кровотока по ПВА, сопоставимой со скоростью кровотока в M2 сегменте СМА, желательно выполнить анастомоз как можно более проксимально к M1 сегменту. При этом требуется избегать развития синдрома «обкрадывания».

5. Необходимо поддерживать адекватное перфузионное давление. Не допускать снижения среднего артериального давления ниже индивидуальной нормы во время операции и послеоперационном периоде. Стремиться уменьшить общее время операции и анестезии, совершенствовать техническое выполнение этапов операции путем отработки навыков в лабораториях.

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:

Щербинин Антон Владимирович/Shcherbinin Anton Vladimirovich <https://orcid.org/0000-0003-1870-1270>

Кискаев Айгази Исламович/Kiskaev Aigazi Islamovich <https://orcid.org/0000-0002-6936-3040>

Сергеева Татьяна Васильевна/Sergeeva Tatyana Vasylevna <https://orcid.org/0000-0003-2949-6268>

Захматова Татьяна Владимировна/Zahmatova Tatyana Vladimirovna <https://orcid.org/0000-0001-8253-2382>

Литература/References

- Choi J, Lee J, Lee T. Emergent Recanalization with Stenting for Acute Stroke due to Athero-Thrombotic Occlusion of the Cervical Internal Carotid Artery: A Single Center Experience. J. Korean Neurosurg Soc. 2014; Jun.; 55(6): 313–20. PMID: 25237426 DOI: 10.3340/jkns.2014.55.6.313
- Gocmen R, Arsava E, Oguз K. et al. Atherosclerotic intracranial internal carotid artery calcification and intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. Atherosclerosis. 2018; Mar.; 270: 89–94. PMID: 29407893 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.035
- Komatani H, Okamoto Y, Aoki T, Noguchi K, Morioka M. Long-term Prognosis after Extracranial-intracranial Bypass Surgery for Symptomatic Cerebrovascular Occlusive Disease. Kurume Med J. 2018 Feb 26;64(1.2):1–4. doi: 10.2739/ikumemedj.MS 6400016. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28603158.
- Burkhardt J, Winklhofer S, Fierstra J. Emergency Extracranial-Intracranial Bypass to Revascularize Salvageable Brain Tissue in Acute Ischemic Stroke Patients. World Neurosurg. 2018; Jan. (109):476–485. PMID: 29032219 DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.005
- Lee C., Kim C., Lee C. et al. Urgent Bypass Surgery Following Failed Endovascular Treatment in Acute Symptomatic Stroke Patient With MCA Occlusion. Neurologist.; 2017; Jan.; (22); № 1:14–17. PMID: 28009766 DOI: 10.1097/NRL.0000000000000086
- Horiuchi T., Nitta J., Ishizaka S. et al. Emergency EC–IC bypass for symptomatic atherosclerotic ischemic stroke. Neurosurgical Review. 2013; 36: 559–565. PMID: 23821132 DOI: 10.1007/s10143-013-0487-5
- Park H., Kim S., Nah H., et al. Patient Selection and Clinical Efficacy of Urgent Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery Bypass in Acute Ischemic Stroke Using Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques. Oper Neurosurg. 2017; Oct. 1; 13(5): 552–559. PMID: 28922885 DOI: 10.1093/ons/orx041
- Лукьянчиков В. А., Удодов Е. В., Полунина Н. А. и др. Возможности хирургической коррекции тромбоза внутренней сонной артерии у пациентов с острым ишемическим инсультом. Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017; 6(2): 110–117. [Lukyanichikov VA, Udodov EV, Polunina NA. Opportunities of surgical correction internal carotid artery thromboses in acute insult. Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2017; 6(2): 110–117. (In Russ.).] DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-110-117
- Чечулов П. В., Костеников А. Н., Беляев Д. А., и др. Экстра-интракраниальный анастомоз у пациентов с симптомной окклюзией внутренней сонной артерии в первые дни после дебюта ишемического инсульта не увеличивает количество госпитальных осложнений. Проспективное исследование. Российский нейрохирургический журнал им проф. А. Л. Поленова. 2019; 11(3): 44–50. [Chechulov PV, Kostenikov AN, Belyaev DA, etc. Extracranial-intracranial bypass in patients with acute symptomatic occlusion of internal carotid artery doesn't increase hospital morbidity or mortality. Prospective study. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov 2019; 11(3): 44–50. (In Russ.).]
- Крылов В. В., Лукьянчиков В. А., Полунина Н. А. и др. Хирургическая реваскуляризация головного мозга у пациентов с острым ишемическим инсультом. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020; 26(2): 124–131. [Krilov VV, Lukyanichikov VA, Polunina NA. Surgical revascularization of the brain in patients with acute ischaemic stroke. Angiol Sosud Khir. 2020; 26(2): 124–131. (In Russ.).] doi: 10.33529/ANGIO2020207.
- Chen P, Gao S, Wang Y, et al. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. CNS Neurosci Ther. 2012; Jun.; 18(6): 452–6. PMID: 22268862 DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x
- Arsava E, Helenius J, Avery R. Assessment of the Predictive Validity of Etiologic Stroke Classification. JAMA Neurol. 2017; Apr.; 74(4): 419–428. PMID: 28241214. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5815
- Rice C., Cho S., Taqui A., et al. Early versus Delayed Extracranial-Intracranial Bypass Surgery in Symptomatic Atherosclerotic Occlusion. Neurosurgery. 2019; Nov 1; 85(5): 656–663. DOI: 10.1093/neuros/nyy411. PMID: 30239897
- Neff KW, Horn P, Dinter D, Vajkoczy P, Schmiedek P, Düber C. Extracranial-intracranial arterial bypass surgery improves total brain blood supply in selected symptomatic patients with unilateral internal carotid artery occlusion and insufficient collateralization. Neuroradiology. 2004 Sep; 46(9): 730–7. doi: 10.1007/s00234-004-1252-9. PMID: 15289958.
- Schaller B. Extracranial-intracranial bypass surgery to reduce the risk of haemodynamic stroke in cerebroocclusive atherosclerotic disease of the anterior cerebral circulation — a systematic review. Neurol Neurochir Pol. 2007 Sep-Oct; 41(5): 457–71. PMID: 18033646.
- Januszewski J, Beecher JS, Chalif DJ, Dehdashti AR. Flow-based evaluation of cerebral revascularization using near-infrared indocyanine green videoangiography. Neurosurg Focus. 2014 Feb; 36(2): E14. doi: 10.3171/2013.12.FOCUS 13473. PMID: 24484252.
- Wang G, Zhang X, Wang B, Wen Y, Chen S, Liu J, Ke B, Wu H, Zhang G, Li M, Zhang S, Ji L, Li Y, Qi S, Feng W. Flow evaluation of STA-MCA bypass using quantitative ultrasonography: An alternative to standard angiography for follow up of bypass graft. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020 Sep; 29(9): 105000. PMID: 32807419.
- Cooperberg EB, Rudenev IN, Lavrentev AV, Yarusovsky MB, Tutova MG, Haidashev AE. Evaluation of haemodynamic effects of extracranial-intracranial arterial bypass in unilateral internal carotid artery occlusion. Cardiovasc Surg. 1993 Dec; 1(6): 704–8. PMID: 7915627.



ГЕНОМНАЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИАГНОЗА К НАУЧНО-ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ

И. Ю. Юров^{1,2,3}, С. Г. Ворсанова^{1,2}, Ю. Б. Юров^{1,2}

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва,

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва,

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ. Достижения в области медицинской геномики позволили предложить концептуально новые подходы к пониманию механизмов заболеваний мозга. Использование технологий геномной медицины предоставляет принципиально новые возможности идентификации генетических причин эпилепсии. Определение молекулярных и клеточных процессов, приводящих к эпилептическим расстройствам, легло в основу такого нового направления биомедицины, как геномная эпилептология. В настоящее время геномная эпилептология является актуальной и перспективной областью молекулярной медицины. Открытия в рамках данного направления будут крайне полезны для научно-обоснованной терапии и реабилитации этого социально значимого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геном, медицинская геномика, персонализированная медицина, реабилитация, терапия, эпилепсия, эпилептология.

Для цитирования: Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Геномная эпилептология: от молекулярного диагноза к научно-обоснованной терапии и реабилитации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):133–135

GENOMIC EPILEPTOLOGY: FROM MOLECULAR DIAGNOSIS TO SCIENCE-BASED THERAPY AND REHABILITATION

I. Y. Iourov^{1,2,3}, S. G. Vorsanova^{1,2}, Y. B. Yurov^{1,2}

¹Mental Health Research Center, Moscow,

²Academician Y. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Medical University, Moscow,

³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

SUMMARY. Achievements in medical genomics have allowed to propose conceptually new approaches towards understanding mechanisms for brain diseases. The applications of genome medicine technologies provide new opportunities for identification of genetic causes of epilepsy. Uncovering molecular and cellular processes leading to epileptic disorders has underlain a new biomedical direction, genomic epileptology. Currently, genomic epileptology is an actual and promising area of molecular medicine. Discoveries in this area would be useful for developing science-based therapy and rehabilitation of this devastating disease.

KEY WORDS: genome, medical genomics, personalized medicine, rehabilitation, therapy, epilepsy, epileptology.

For citation: Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Genomic epileptology: from molecular diagnosis to science-based therapy and rehabilitation. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):133–135

В настоящее время имеется большой массив данных относительно различных генетических причин эпилептических расстройств. Генные мутации, хромосомные аномалии, эпигенетические изменения, вариации числа копий последовательности ДНК (copy number variations или CNV) систематически ассоциировались с эпилепсией [1]. Более того, генетические изменения при эпилептических расстройствах часто проявляются в мозаичной форме (соматический мозаицизм) [2]. Фактически, как и при ряде других за-

болеваний центральной нервной системы (психических и нейродегенеративных болезней), генные и/или хромосомные мутации наблюдаются исключительно в тех областях головного мозга, которые подвержены патологическим изменениям [2,3]. В связи с этим, возникает необходимость в специфическом дизайне геномных исследований, целью которых является поиск молекулярных и клеточных основ эпилепсии, с учетом возможного наличия мозаичных форм генных и хромосомных мутаций, включая CNV.

Другой генетической (эпигенетической) причиной эпилепсии может быть частичная унипарентальная дисомия, затрагивающая импринтированные участки генома (хромосом). Феномен геномного импринтинга связан с тем, что в определенных участках хромосом экспрессия генов зависит от их родительского происхождения. Наличие генов на разных гомологичных хромосомах, имеющих одинаковое родительское происхождение, может приводить к таким известным заболеваниям, как синдромы Ангельмана, Прадера-Вилли и Беквита-Видемана. Если затронут небольшой импринтированный участок хромосомы, то клинические проявления синдрома будут стертыми. Тем не менее, эпилептиформные проявления наблюдаются у индивидуумов с подобными эпигенетическими изменениями [4]. Учитывая их частоту среди детей с умственной отсталостью, аутистическими и эпилептическими расстройствами (~5 %), анализ эпигеномных вариаций должен входить в исследования, проводимые для поиска молекулярных причин эпилепсии. Подобные вариации могут быть обнаружены, в основном, с использованием цитогеномных технологий сканирования генома.

Геномная (хромосомная) нестабильность также может быть ассоциирована с эпилепсией. Принимая во внимание динамичную природу нестабильности гнома, её уровни могут быть снижены за счёт экзогенного влияния (терапии), приводя, таким образом, к улучшению состояния пациента. Геномная/хромосомная нестабильность выявляется у не менее, чем 7 % детей с умственной отсталостью, аутистическими и эпилептическими расстройствами [5]. Соответственно, имеется также необходимость учитывать фактор нестабильности генома при исследованиях механизмов эпилептиформных проявлений.

Современную медицинскую геномику невозможно представить без биоинформатических технологий или методов системного анализа последствий геномных вариаций [6,7]. Применение биоинформатического анализа в отдельных случаях позволяет предложить научно-обоснованную терапию и реабилитацию генетически обусловленных заболеваний, которые до настоящего времени считаются неизлечимыми (например, при хромосомных аномалиях) [8]. Интерпретационные технологии с применением системного анализа уже заняли достойное место в различных исследованиях, проводимых в рамках медицинской геномики [9,10]. Однако, при эпилептических расстройствах подобная методология применяется достаточно редко. Поскольку эффективность геномных исследований, демонстрирующих возможности терапии и реабилитации при тяжёлых геенетически обусловленных болезнях [7–10], использование биоинформатических технологий (мето-

дов системного анализа) видится необходимым при идентификации молекулярных и клеточных механизмов эпилепсии.

Суммируя данные относительно возможностей молекулярно-генетических и цитогеномных методов изучения генома, а также принимая во внимание их возможную роль в эпилептологии, можно сформулировать новое направление в современной биомедицине — геномную эпилептологию. Исследования, проводимые в рамках данного направления, ставят своей целью изучение механизмов эпилептических расстройств с помощью методов медицинской геномики, включающих в себя сканирование генома с целью определения генных и хромосомных мутаций (включая CNV и эпигеномные вариации), поиск геномных вариаций и нестабильности в соматических клетках (анализ соматического мозаицизма), системный анализ последствий геномной патологии для успешных научно-обоснованной терапии и реабилитации. Обоснованно предположить, что открытия в области геномной эпилептологии лягут в основу системы оказания помощи пациентам, страдающим эпилептическими расстройствами. Определение процессов-кандидатов эпилепсии на основе геномных данных, а также понимание возможного экзогенного воздействия для коррекции этих процессов должны коренным образом улучшить качество жизни индивидуумов с эпилептическими расстройствами. На сегодняшний день мы находимся на начальной стадии разработки стратегии и тактики геномной эпилептологии, которая, несомненно, займёт достойное место в биомедицине в самом ближайшем будущем.

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

Финансирование. Исследования геномных вариаций и нестабильности в лабораториях авторов поддержаны Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6 и Госзаданием Минздрава России № 121031000238–1. **Financing.** Studies of genomic variations and instability in the authors' laboratories were supported by the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia No. АААА-А19-119040490101-6 and the State Assignment of the Ministry of Health of Russia No. 121031000238–1.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Юров Иван Юрьевич/Iourov Ivan Yurievich
<https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>

Ворсанова Светлана Григорьевна/Vorsanova Svetlana Grigorevna
<https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>

Юров Юрий Борисович/Yurov Yuri Borisovich
<https://orcid.org/0000-0002-9251-2286>

Литература/References

1. Белоусова Е. Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; Спецвыпуск 1:4–8. [Belousova E. D. Genetics of Epilepsy: What for and how to examine children with epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;6(1S):4–8. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8>
2. Ye Z., McQuillan L., Poduri A., Green T. E., Matsumoto N., Mefford H. C., Scheffer I. E., Berkovic S. F., Hildebrand M. S. Somatic mutation: The hidden genetics of brain malformations and focal epilepsies. *Epilepsy Res.* 2019; 155:106161. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.106161>
3. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Куринная О. С., Зеленова М. А., Васин К. С., Юров Ю. Б. Причины и последствия геномной нестабильности при психических и нейродегенеративных заболеваниях. Молекулярная биология. 2021;55(1):42–53. [Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Kurinnaia O. S., Zelenova M. A., Vasin K. S., Yurov Y. B. Causes and consequences of genome instability in psychiatric and neurodegenerative diseases. *Molecular biology.* 2021;55(1):42–53. (In Russ.).] <https://doi.org/10.31857/S0026898421010158>
4. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Korostelev S. A., Zelenova M. A., Yurov Y. B. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. *Mol Cytogenet.* 2015;8:77. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0182-z>
5. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B., Zelenova M. A., Kurinnaia O. S., Vasin K. S., Kutsev S. I. The cytogenomic «theory of everything»: chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8328. <https://doi.org/10.3390/ijms21218328>
6. Benson M. Clinical implications of omics and systems medicine: focus on predictive and individualized treatment. *J. Intern. Med.* 2016;279(3):229–240. <https://doi.org/10.1111/joim.12412>
7. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Systems cytogenomics: are we ready yet? *Curr Genomics.* 2021;22(2):75–78. <https://doi.org/10.2174/1389202922666210219112419>
8. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Voinova V. Y., Yurov Y. B. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Mol Cytogenet.* 2015;8:82. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0185-9>
9. Rosenthal S. B., Willsey H. R., Xu Y., Mei Y., Dea J., Wang S., Curtis C., Sempou E., Khokha M. K., Chi N. C., Willsey A. J., Fisch K. M., Ideker T. A convergent molecular network underlying autism and congenital heart disease. *Cell Syst.* 2021;12(11):1094–1107.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.07.009>
10. Zheng F., Kelly M. R., Ramms D. J., Heintschel M. L., Tao K., Tutuncuoglu B., Lee J. J., Ono K., Foussard H., Chen M., Herrington K. A., Silva E., Liu S. N., Chen J., Churas C., Wilson N., Kratz A., Pillich R. T., Patel D. N., Park J., Kuenzi B., Yu M. K., Licon K., Pratt D., Kreisberg J. F., Kim M., Swaney D. L., Nan X., Fraley S. I., Gutkind J. S., Krogan N. J., Ideker T. Interpretation of cancer mutations using a multiscale map of protein systems. *Science.* 2021;374(6563): eabf3067. <https://doi.org/10.1126/science.abf3067>



СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ В КЛЕТКАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ПОИСК МЕХАНИЗМОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ НАУЧНО-ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

И. Ю. Юров^{1,2,3}, С. Г. Ворсанова^{1,2}, О. С. Куринная^{1,2}, М. А. Зеленова^{1,2},
К. С. Васин^{1,2}, Ю. Б. Юров^{1,2}

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва,

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика

Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва,

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ. За последние два десятилетия было продемонстрировано, что геномная патология в виде хромосомных и генных мутаций, а также геномной и хромосомной нестабильности затрагивает непосредственно клетки головного мозга. Подобные формы тканевого мозаицизма (геномная патология ограниченная тканями мозга) могут причиной широкого спектра заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Для использования результатов этих исследований с целью разработки научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации тяжелых заболеваний мозга имеется необходимость получения знаний относительно причин и последствий геномных вариаций в клетках ЦНС. Наиболее перспективными в данном контексте являются методы системного анализа последствий геномной вариабельности. Позволяя определять процессы-кандидаты заболеваний мозга и предрасположенность к нестабильности генома в определенных тканях, эти методы дают беспрецедентные возможности для молекулярной терапии и научно-обоснованной реабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: головной мозг, геномные вариации, нейрореабилитации, системный анализ, хромосомный мозаицизм.

Для цитирования: Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Куринная О. С., Зеленова М. А., Васин К. С., Юров Ю. Б. Системный анализ геномной патологии в клетках центральной нервной системы: поиск механизмов заболеваний головного мозга для научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):136–138

SYSTEM ANALYSIS OF GENOMIC PATHOLOGY IN THE CELLS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: UNCOVERING MECHANISMS OF BRAIN DISEASES FOR SCIENCE-BASED THERAPY AND NEUROREHABILITATION

I. Y. Iourov^{1,2,3}, S. G. Vorsanova^{1,2}, O. S. Kurinnaia^{1,2}, M. A. Zelenova^{1,2}, K. S. Vasin^{1,2}, Y. B. Yurov^{1,2}

¹Mental Health Research Center, Moscow,

²Academician Y. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Medical University, Moscow,

³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

SUMMARY. During the last two decades, it has been demonstrated that genomic pathology manifesting as chromosome and gene mutations as well as genomic and chromosomal instability affects directly the brain. These forms of tissular mosaicism (mosaicism confined to the brain) may cause the wide spectrum of central nervous system (CNS) diseases. To use the results of such studies for developing science-based therapy and neurorehabilitation of severe brain diseases, there is a need for acquiring knowledge about causes and consequences of genomic variations in CNS cells. The most promising methods in this context are system analyses of genomic instability. Uncovering candidate processes for brain diseases and tissue-specific susceptibility to genome instability, these methods give opportunity for molecular therapy and science-based neurorehabilitation.

KEY WORDS: brain, genome variations, neurorehabilitation, system analysis, chromosomal mosaicism.

For citation: Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Kurinnaia O. S., Zelenova M. A., Vasin K. S., Yurov Y. B. System analysis of genomic pathology in the cells of the central nervous system: uncovering mechanisms of brain diseases for science-based therapy and neurorehabilitation. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):136–138

Благодаря достижениям в области медицинской геномики и молекулярной цитогенетики (цитогеномики) стало возможным изучение варибельности генома в клетках центральной нервной системы (ЦНС). В результате подобных исследований было обнаружено, что соматические хромосомные и генные мутации могут селективно поражать клетки головного мозга, являясь ключевым элементом патогенетического каскада многих нейродегенеративных и нервно-психических заболеваний [1–3]. Важно отметить, что эти вариации генома, в основном, проявляются в виде соматического мозаицизма и хромосомной/геномной нестабильности. Особого внимания заслуживает высокая варибельность уровней (пропорций аномальных/нормальных клеток) мозаицизма и нестабильности в онтогенезе, за счёт которой существует возможность внешнего воздействия на пораженные клеточные популяции с целью снижения числа клеток с геномной патологией. Это позволит улучшить качество жизни пациентов, снизить риски осложнений, повысить нейропротективный потенциал, затормозить процессы старения ЦНС, сопровождающиеся снижением функциональности мозга [4–6]. Тем не менее, реализация идеи об экзогенном контроле уровней геномной нестабильности и мозаицизма для научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации требует особого методического арсенала технологий, которые позволяют оценить причины этих форм генетической варибельности (например, предрасположенность к геномной нестабильности), а также их функциональные последствия на молекулярном и клеточном уровнях.

Системный анализ стал крайне важной частью современной медицинской геномики (системной геномики). Принципиально новые данные, получаемые за счет исследований в области системной геномики, изменили наше представление о причинах генетически обусловленных заболеваний мозга. За счёт анализа функциональных последствий геномных вариаций (аннотирование изменения генома в соответствии с онтологической или функциональной особенностью затронутого гена) становится возможным определить предрасположенность к геномной нестабильности, а также идентифицировать процессы-кандидаты патологических изменений в тканях ЦНС [7]. Фактически, речь идёт о пост-геномных технологиях, которые основаны на системном анализе последствий изменения генома на эпигенетическом, протеомном и метаболомном уровнях [8]. Использование подобных методов в значительной степени способствует интерпретации больших массивов цитогеномных данных [9], позволяя идентифицировать кластеры процессов-кандидатов, которые могут быть скорректированы с помощью лекарственной терапии или нейрореабилитационных процедур [7, 8, 10].

Соматический мозаицизм и геномная нестабильность, поражающие клетки ЦНС, достаточно распространённый механизм болезней мозга. Спектр заболеваний ЦНС, ассоциированных с подобными

формами варибельности генома, крайне широк и включает в себя нейродегенеративные заболевания с поздней и ранней манифестацией (например, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, атаксия-телеангиэктазия), психические расстройства (шизофрения, аутизм) и эпилепсию [10–12]. Несмотря на это, фундаментальные исследования варибельности генома клеток ЦНС требуют значительного расширения с целью анализа геномной и хромосомной нестабильности в поражённых областях мозга при нейродегенеративных болезнях и эпилептических расстройствах. Более того, системный анализ геномной патологии в клетках ЦНС проводится достаточно редко, не позволяя перейти от дескриптивных исследований, демонстрирующих наличие или отсутствие генетических нарушений в клетках мозга, к разработкам научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации.

Решение задачи использования данных фундаментальных исследований геномных вариаций и нестабильности в клетках ЦНС для разработки научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации, как уже отмечалось, должно основываться на методологии системной геномики. Во-первых, требуются наличие массива данных относительно варибельности генома на межиндивидуальном и межклеточном уровнях. Системный анализ этих массивов позволит идентифицировать предрасположенность к геномной нестабильности, мониторинг которой может осуществляться с помощью исследований клеток тканей, доступных для исследования (например, лимфоциты периферической крови, фибробласты кожи, постоперационный биологический материал). Во-вторых, системный анализ массивов геномных данных позволяет идентифицировать метаболические процессы-кандидаты, изменённые из-за геномной нестабильности и/или соматического мозаицизма. Научно-обоснованная терапия и нейрореабилитация при успешном применении системного анализа геномных данных должна быть направлена на экзогенную коррекцию процессов, нарушенных за счёт геномных вариаций и нестабильности. Эффективность подобных процедур напрямую зависит от квалификации исследователей в области системного анализа геномных данных и клинических специалистов, использующих полученные данные для улучшения качества жизни пациента.

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

Финансирование. Исследования в лабораториях авторов поддержаны Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6 и Госзаданием Минздрава России № 121031000238-1.

Financing. Research in the laboratories of the authors was supported by the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia No. АААА-А19-119040490101-6 and the State Assignment of the Ministry of Health of Russia No. 121031000238-1.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Юров Иван Юрьевич/Iourov Ivan Yurievich

<https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>

Ворсанова Светлана Григорьевна/Vorsanova Svetlana

Grigorevna <https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>

Куринная Оксана Сергеевна/Kurinnaya Oksana Sergeevna

<https://orcid.org/0000-0002-7087-3929>

Зеленова Мария Александровна/Zelenova Maria

Alexandrovna <https://orcid.org/0000-0001-7458-5396>

Васин Кирилл Сергеевич/Vasin Kirill Sergeevich

<https://orcid.org/0000-0002-2799-3706>

Юров Юрий Борисович/Yurov Yuri Borisovich

<https://orcid.org/0000-0002-9251-2286>**Литература/References**

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. *Curr Genomics*. 2012; 13(6):477–488. <https://doi.org/10.2174/138920212802510439>
2. Rohrbach S., Siddoway B., Liu C. S., Chun J. Genomic mosaicism in the developing and adult brain. *Dev Neurobiol*. 2018;78(11):1026–1048. <https://doi.org/10.1002/dneu.22626>
3. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Chromosome instability in the neurodegenerating brain. *Front Genet*. 2019;10:892. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00892>
4. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging. *Mol Cytogenet*. 2020;13:16. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00488-0>
5. Iourov I.Y., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kutsev S.I. Chromosome instability, aging and brain diseases. *Cells*. 2021;10(5):1256. <https://doi.org/10.3390/cells10051256>
6. Dai X., Guo X. Decoding and rejuvenating human ageing genomes: Lessons from mosaic chromosomal alterations. *Ageing Res Rev*. 2021;68:101342. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101342>
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Pathway-based classification of genetic diseases. *Mol Cytogenet*. 2019;12:4. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0418-4>
8. Iourov I.Y. Cytopostgenomics: What is it and how does it work? *Curr Genomics*. 2019;20(2):77–78.
9. Heng H.H., Horne S. D., Chaudhry S., Regan S. M., Liu G., Abdallah B. Y., Ye C. J. A postgenomic perspective on molecular cytogenetics. *Curr Genomics*. 2018;19(3):227–239. <https://doi.org/10.2174/1389202918666170717145716>
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kutsev S.I. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. *Genes*. 2019;10(5):379. <https://doi.org/10.3390/genes10050379>
11. Costantino I., Nicodemus J., Chun J. Genomic mosaicism formed by somatic variation in the aging and diseased brain. *Genes*. 2021;12(7):1071. <https://doi.org/10.3390/genes12071071>
12. Miller M.B., Reed H. C., Walsh C. A. Brain somatic mutation in aging and Alzheimer's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2021;22:239–256. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-121520-081242>



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕБЕНКА С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ

Э.М. Ахмадуллина^{1,2}, А.М. Некрасова^{1,2}, Р.А. Бодрова²

¹ГТАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, Россия

²КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ. Артериовенозная мальформация — это достаточно часто встречающийся порок развития сосудов головного мозга — в среднем 1 на 100000. Одним из наиболее опасных осложнений является кровоизлияние, которое может привести к летальному исходу. Одной из важнейших задач здравоохранения является совершенствование оказания медицинской помощи, в том числе реабилитационной, для снижения инвалидизации пациентов и связанных с этим экономических потерь. Раннее начало реабилитации повышает уровень реабилитационного потенциала и реабилитационного прогноза. В статье приводится клинический случай пациента А., 2011 г.р., который получает этапную реабилитацию начиная со вторых суток после кровоизлияния (декабрь 2019 года). На каждом этапе мультидисциплинарной бригадой разрабатывались реабилитационные цели, в соответствии с которыми строился реабилитационный план. В состав мультидисциплинарной бригады вошли: реаниматолог, нейрохирург, невролог, врачи-реабилитологи, офтальмолог, ортопед, логопед, эрготерапевт, массажист, инструктор по лечебной физической культуре. В результате командной работы были достигнуты все поставленные краткосрочные и долгосрочные цели. На сегодняшний день результатом работы мультидисциплинарной бригады стало то, что ребенку вернулись все утраченные навыки (речь, навыки самообслуживания, ходьба), готовится в будущем году вернуться к обучению в школе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериовенозная мальформация, головной мозг, кровоизлияние, реабилитация, мультидисциплинарная бригада.

Для цитирования: Ахмадуллина Э.М., Некрасова А.М., Бодрова Р.А. Клинический случай комплексной реабилитации ребенка с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне артериовенозной мальформации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2022;14(1-2):139–142

A CLINICAL CASE OF COMPLEX REHABILITATION OF A CHILD WITH A STROKE ON THE BACKGROUND OF ARTERIOVENOUS MALFORMATION

E. M. Akhmadullina^{1,2}, A. M. Nekrasova^{1,2}, R. A. Bodrova²

¹Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia

SUMMARY. Arteriovenous malformation is a fairly common malformation of the cerebral vessels — an average of 1 in 100,000. One of the most dangerous complications is hemorrhage, which can be fatal. One of the most important tasks of health care is to improve the provision of medical care, including rehabilitation, to reduce the disability of patients and the associated economic losses. The early start of rehabilitation increases the level of rehabilitation potential and rehabilitation prognosis. The article presents a clinical case of patient A., born in 2011, who receives staged rehabilitation starting from the second day after hemorrhage (December 2019). At each stage, the multidisciplinary team (MDB) developed rehabilitation goals, in accordance with which a rehabilitation plan was built. The MDB included: resuscitator, neurosurgeon, neurologist, rehabilitation doctors, ophthalmologist, orthopedist, speech therapist, occupational therapist, massage therapist, physical therapy instructor. As a result of teamwork, all the short-term and long-term goals were achieved. To date, the result of the work of the MDB is that all the lost skills (speech, self-service skills, walking) have returned to the child, and they are preparing to return to school next year.

KEY WORDS: arteriovenous malformation, brain, hemorrhage, rehabilitation, multidisciplinary team.

For citation: Akhmadullina E. M., Nekrasova A. M., Bodrova R. A. A clinical case of complex rehabilitation of a child with a stroke on the background of arteriovenous malformation. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):139–142

Актуальность. Артериовенозные мальформации (АВМ) головного мозга являются самой частой врожденной патологией развития сосудов головного мозга и представляют собой клубки, образованные вследствие беспорядочного переплетения патологических сосудов (артерии и вены). Частота встречаемости данного порока от 0,89 до 1,24 на 100 тыс. населения в год. Кровоизлияние является наиболее частым проявлением артериовенозных мальформаций. По разным данным, оно может привести к летальному исходу в 15 % — 29 % случаев, и к появлению нового неврологического дефицита более чем в 50 % случаев.

Одной из важнейших задач здравоохранения является совершенствование оказания медицинской помощи, в том числе реабилитационной помощи, для снижения инвалидизации пациентов и связанных с этим экономических потерь. Ранее начало реабилитации повышает уровень реабилитационного потенциала и реабилитационного прогноза.

Цель работы: описание клинического случая пациента детского возраста с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне АВМ, получившего раннюю комплексную реабилитацию.

Материалы и методы. Пациент А., 2011 г.р., 24.12.2019 г. на фоне полного благополучия почувствовал себя плохо, отмечалась головная боль, общая слабость, рвота. Был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в детскую инфекционную больницу, откуда направлен в приемный покой ДРКБ г. Казани. В ДРКБ осмотрен педиатром, нейрохирургом, но учитывая наличие гипертермии в момент осмотра, наличия лейкоцитоза в анализах крови, ригидности затылочных мышц для исключения воспалительного генеза заболевания повторно направлен в детскую инфекционную больницу (ДИБ).

25.12.2019 г. в ДИБе выполнена люмбальная пункция, обнаружена кровь в ликворе. Появились судороги, потеря сознания. Доставлен бригадой СМП в приемный покой ДРКБ в сопровождении врача реаниматолога. Проведено РКТ головного мозга, на котором выявлено внутримозговое кровоизлияние в левое полушарие, ВЖК. При настоящем исследовании нельзя достоверно исключить наличие венозной дисплазии, АВМ.

По экстренным показаниям выполнены операции: наложение наружного дренажа переднего рога левого бокового желудочка с датчиком ИСР, левосторонняя лобно-теменно-височная декомпрессивная краниэктомия с сохранением костного лоскута, был наложен вентрикулоперитонеальный шунт.

В отделение реанимации со вторых суток после кровоизлияния была привлечена команда реабилитологов.

Через неделю после возникновения ОНМК у пациента появился судорожный синдром, был назначен препарат вальпроевой кислоты в дозе 30 мг/кг/сут. Состояние ухудшилось развитием вентрикулита, в связи с чем внутренний катетер был переведен в наружный дренаж. С целью решения вопроса о даль-

нейшей тактике проведена телеконсультация с ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко» г. Москва. Рекомендована имплантация ВПШ после санации ликвора, проведение церебральной ангиографии по стабилизации состояния.

Состояние пациента оставалось крайне тяжелым, на 28 день заболевания было установлено, что помимо судорог появились дистонические атаки, был назначен Клоназепам в дозе 0,5 мг/кг/сут. Непрерывно проводился мониторинг жизненных показателей, продолжалась коррекция противосудорожной терапии (наращивалась вальпроевая кислота и клоназепам), проводилась этапная вертикализация в функциональной кровати.

На 34 сутки заболевания проведена нейрохирургическая операция по установке программируемого вентрикулоперитонеального шунта.

30.01.2020 г. проведена церебральная ангиография: Гиповаскуляризация в бассейне левой средне-мозговой артерии в проекции теменной доли головного мозга.

Нарастали синдромы спастичности и дистонические атаки, было решено провести 03.02.2020 г. ботулинотерапию ботулотоксином тип А под УЗИ-контролем, выполнено ортезирование конечностей низкотемпературным термопластиком, увеличена доза Клоназепама до 1,5 мг/сут, далее проводилась титрация дозы каждые три дня по 0,5 мг до 2 мг/сут.

11.02.2020 г. переведен из отделения реанимации в отделение медицинской реабилитации.

Статус при переводе. Состояние тяжелое, стабильное. Температура тела 36,6 °С. Телосложение правильное, конституция нормостенического типа. Рост 139 см, вес 23 кг. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности, чистые. Слизистые оболочки бледно-розового цвета, умеренной влажности, чистые. Подкожно-жировая клетчатка снижена, распределение равномерное. Лимфатические узлы не увеличены. Мускулатура развита по возрасту, асимметрии мышц не наблюдается. Дыхание самостоятельное. В легких дыхание проводится по всем легочным полям, физиологическое. Хрипов нет. ЧД — 22 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 100 уд./мин. Живот округлой формы, симметричный, мягкий. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены. На манипуляции вегетативная реакция — гипергидроз, учащение дыхания и сердцебиения. В контакт не вступает. Полностью зависим в повседневной активности. Питание через назогастральный зонд. Симптом минимального проявления сознания «-». Трепанационное отверстие слева прикрыто кожным лоскутом, лоскут мягкий, не напряжен. Вентрикулоперитонеальный шунт справа. Со стороны черепных нервов: лёгкая анизокория S>D. Фотореакция живая, равная. Strabismus divergens. Взгляд не фиксирует. Лицо симметричное. Глоточные и небные рефлексы живые. Язык по средней линии. Спастико-дистонический тетрапарез. Дистонические атаки. Сухожильные рефлексы высо-

кие, без убедительной разницы сторон. Менингеальные знаки отрицательные.

Проведена комплексная оценка реабилитационного потенциала по шкалам:

PedNISS — 42 балла,

MASA — 72 балла,

Edacs — V,

Функциональная оценка состояния равновесия с использованием шкалы баланса Берга — 0 баллов,

Индекс ходьбы Хаузера — 9,

Индекс мобильности Ривермид — 0 баллов,

Тест функциональной независимости (FIM) — 18 баллов.

Мультидисциплинарной бригадой (МДБ) разработан следующий план реабилитации:

1. Физическая терапия: индивидуальная кинезиотерапия, этапная вертикализация, постуральный тренинг, суставная гимнастика, стимуляция опорной афферентации на иммитаторе подошвенной ходьбы «Корвит»;
2. Транскраниальная магнитная стимуляция;
3. Компрессионный трикотаж на нижние конечности с целью профилактики тромбозов;
4. Кинезиотейпирование;
5. Избирательный массаж общий;
6. Интермиттирующая катетеризация;
7. Ортезирование нижних конечностей;
8. Оценка нутритивного статуса с последующей коррекцией;
9. Психологическое сопровождение;
10. Занятия с логопедом, разглатывание;
11. Эрготерапия.

При переводе на 27 день госпитализации из отделения реабилитации в отделение нейрохирургии (для проведения пластики дефекта черепа) были достигнуты все реабилитационные цели. Ребенок кушает через рот 2 чайных ложки пюреобразной еды, скорректирован дистонический синдром, снизился мышечный гипертонус, увеличился объем движений в голеностопных суставах, периодически начал следить за движущимися предметами, вступает в эмоциональный контакт с мамой.

11.03.2020 г. выполнена операция — Менингоэнцефалолиз, аутопластика гигантского дефекта черепа в левой лобно-теменно-височной области.

Для продолжения II этапа реабилитации пациент переведен из отделения нейрохирургии в отделение медицинской реабилитации. В связи с длительным отсутствием самостоятельного приема пищи через рот, 20.03.2020 г. установлена бамперная гастростома. По данным видеофлюороскопии акта глотания не было установлено факта заброса в дыхательные пути бариевой смеси. На данном этапе в реабилитационный план входили: постуральный тренинг, вертикализация, индивидуальная кинезотерапия, стимуляция опорной афферентации на иммитаторе подошвенной ходьбы «Корвит», занятия с логопедом, занятия с психологом, хромотерапия по центральной

методике зеленым спектром, парафино-озокеритовые аппликации на нижние конечности, ингаляции с пульмикортом. В течение месяца снижена доза Клоназепама до 1 мг/сут, продолжал получать препарат Вальпроевой кислоты.

17.04.2020 г. А. выписан из больницы домой. Неврологический статус при выписке. Состояние тяжелое по функциональному дефициту, стабильное. На осмотр недифференцированная реакция — напрягает конечности, красные вегетативные пятна на теле, монотонный плач без слез. Активному зрительному и речевому контакту недоступен. Полностью зависим в повседневной активности. Питание через рот и гастростому. Симптом минимального проявления сознания «+». Двигательная активность резко снижена. Лежа на спине и при вертикализации поворачивает редко голову. Вентрикулоперитонеальный шунт справа. Со стороны черепных нервов: легкая анизокория S>D. Фотореакция живая, равная. Strabismus divergens. Взгляд непродолжительный и непостоянно фиксирует. Лицо симметричное. Глоточные и небные рефлексы живые. Язык по средней линии. Мышечный тонус повышен в конечностях грубее слева. Конtrakтуры голеностопных суставов. Верхние конечности: правая рука согнута в локтевом суставе, левая выпрямлена; нижние конечности: выпрямлены грубее слева. Тетрапарез. Сухожильные рефлексы высокие, без убедительной разницы сторон. Менингеальные знаки отрицательные.

В августе 2020 г. А. начал полностью получать пищу через рот, удалена гастростомическая трубка. К медикаментозной терапии добавлены Леводопа. 250 мг/сут и Коэнзим Q10.

28.08.2020 г. выполнена ахиллопластика по Диффенбаху-Баеру с обеих сторон.

В сентябре 2020 г. А. начал выполнять (открывает и закрывает глаза, двигает язычком, сжимает пальцы), на односложный вопрос отвечает «да». Со слов мамы, активно говорит отдельные слова («мама», «папа», «привет», «да», «нет»). Смеется в голос, плачет со слезами. Поворачивает голову, смотрит на маму, поднимает плечи, фиксирует взгляд, следит за предметом.

Через месяц после снятия гипсовых повязок (декабрь 2020 г.) начал заниматься на локомоторном комплексе с расширенной биологической обратной связью Locomat Pro pediatric. Угол максимального тыльного сгибания правой стопы 90 градусов, подошвенного сгибания 149 градусов; угол тыльного сгибания левой стопы 88 градусов, подошвенного сгибания 146 градусов. Индекс Хаузера 6.

22.12.2020 г. на осмотре офтальмологом выставлен диагноз: нисходящая атрофия ЗН, расходящееся косоглазие. Рекомендовано: попеременная окклюзия 1:1 строго, не смотреть двумя глазами, упражнения для глаз.

В марте 2021 г. начал ходить большую часть времени без поддержки и ходунков.

23.07.2021 г. выполнена операция: ОИ-Рецессия наружной прямой мышцы.

В результате проведенных реабилитационных мероприятий пациент А., 2011 г.р. за 22 месяца достиг всех поставленных краткосрочных и долгосрочных целей: в сознании, развернутая речь, голос тихий, рассказывает стихи, поет песни, читает, пишет, рисует, выполняет математические вычисления, кушает и пьет самостоятельно, выполняет навыки гигиены, ходит самостоятельно по улице, проявляет заботу о близких.

Оценка по шкалам:

PedNISS — 6 баллов,

Edacs — II,

MASA — 199 баллов,

Функциональная оценка состояния равновесия

с использованием шкалы баланса Берга — 51 балл,

Индекс ходьбы Хаузера — 3,

Индекс мобильности Ривермид — 12 баллов,

Тест функциональной независимости (FIM) —

125 баллов.

Заключение. Данный клинический случай отражает возможность достижения поставленных реабилитационных целей в результате слаженной работы мультидисциплинарной команды на каждом этапе реабилитации.

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:

Ахмадуллина Эльза Махматовна/ Akhmadullina Elsa Makhmutovna

<https://orcid.org/0000-0003-2399-9729>

Некрасова Анна Михайловна/ Nekrasova Anna Mikhailovna

<https://orcid.org/0000-0001-8632-6236>

Бодрова Резеда Ахметовна/ Bodrova Rezeda Akhmetovna

<https://orcid.org/0000-0003-3540-0162>

Литература/References

1. Boulouis G, Blauwblomme T, Hak JF, Benichi S, Kirton A, Meyer P, Cheignard M, Tournier-Lasserre E, Mackay MT, Chabrier S, Cordonnier C, Kossorotoff M, Naggara O. Nontraumatic Pediatric Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3654–3661. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025783>.
2. Chávez CL, Yáñez G, Catroppa C, Rojas S, Escartin E, Hearps SJ, García A. Adolescents with vascular frontal lesion: A neuropsychological follow up case study. *Neurocirugia (Astur)*. 2016 May-Jun; 27(3):136–43. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2015.09.001>.
3. Fabri TL, Stewart ML, Stevens SA. Informing pediatric rehabilitation: Language-based neuropsychological profile following traumatic brain injury and stroke secondary to arteriovenous malformation. *J Pediatr Rehabil Med*. 2018;11(1):15–21 <https://doi.org/10.3233/PRM-160429>.
4. Jermakowicz WJ, Weil AG, Vlasenko A, Bhatia S, Niazi TN, Cognard Type V intracranial dural arteriovenous fistula presenting in a pediatric patient with rapid, progressive myelopathy. *J Neurosurg Pediatr*. 2017 Aug;20(2):158–163. <https://doi.org/10.3171/2017.3.PEDS.16363>.
5. LoPresti MA, Giridharan N, Pyarali M, Gadgil N, Kan PT, Niedwiecki C, Lam SK. Pediatric intracranial arteriovenous malformations: Examining rehabilitation outcomes. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(1):7–15. <https://doi.org/10.3233/PRM-190609>.
6. Lu VM, Wahood W, Rinaldo L, Ahn ES, Daniels DJ. Long-term functional outcome after intervention for pediatric intracranial arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Apr;191:105707. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105707>.
7. Lv X, Jiang C, Wang J. Pediatric intracranial arteriovenous shunts: Advances in diagnosis and treatment. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Mar;25:29–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.025>.
8. Nikoubashman O, Di Rocco F, Davagnanam I, Mankad K, Zerah M, Wiesmann M. Prospective Hemorrhage Rates of Cerebral Cavernous Malformations in Children and Adolescents Based on MRI Appearance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Nov;36(11):2177–83. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4427>.
9. Rodrigues de Oliveira LF, Castro-Afonso LH, Freitas RK, Colli BO, Abud DG. De Novo Intracranial Arteriovenous Malformation-Case Report and Literature Review. *World Neurosurg*. 2020 Jun;138:349–351. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.03.109>.
10. Гольдблат Ю.В., И.Н. Бабуриной «Физиотерапия в неврологии». СПб: Наука и Техника, 2011.-560с. [Gol'dblat Yu.V., I.N. Baburin «Fizioterapiya v nevrologii». Spb: Nauka i Tekhnika, 2011.-560s. (in Russ)].
11. Загородний В., Щеглов В. Особенности артериовенозных мальформаций головного мозга у детей. Матер. 4-го съезда нейрохирургов России. М., 2006: 261 стр. [Zagorodnii V., Shcheglov V. Osobennosti arteriovenoznykh mal'formatsii golovnoy mozga u detei. Mater. 4-go s'ezda neirokhirurgov Rossii. M., 2006: 261 str. (in Russ)].
12. Иванова Н.Е., Иванова Г.Е., Кирьянова В.В., Семенова Ж.Б., Исанова В.А., Русякова И.А. и др. Нейрореабилитация в нейрохирургии. 2014. [Ivanova N.E., Ivanova G.E., Kir'yanova V.V., Semenova Zh.B., Isanova V.A., Ruslyakova I.A. i dr. Neiroreabilitatsiya v neirokhirurgii. 2014. (in Russ)].
13. Орлов М.Ю. Артериовенозные мальформации головного мозга у детей. Украинский нейрохирургический журнал, № 1, 2007: 15. [Orlov M. Yu. Arteriovenoznye mal'formatsii golovnoy mozga u detei. Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal, № 1, 2007: 15. (in Russ)].



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНТРАНЕВРАЛЬНОГО ГАНГЛИОНА МАЛОБЕРЦОВОГО НЕРВА В ДЕТСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ

А. А. Завражнова², А. П. Герасимов¹, Ю. М. Забродская¹,
М. Р. Маматханов¹, Н. Е. Иванова¹

¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

²ФГБУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Интраневральный ганглион (ИГ) является редким и малоизученным доброкачественным муцинозным поражением периферических нервов в педиатрической практике. Описан клинический случай ИГ малоберцового нерва у подростка 16 лет. На сегодняшний день самым достоверным инструментальным методом диагностики ИГ является МРТ. Наилучший результат лечения обеспечивает микрохирургическое удаление ИГ с выявлением и отсечением суставной ветви нерва.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интраневральный ганглион, общий малоберцовый нерв, дети, нейрохирургия.

Для цитирования: Завражнова А. А., Герасимов А. П., Забродская Ю. М., Маматханов М. Р., Иванова Н. Е. Клинический случай интраневрального ганглиона малоберцового нерва в детской нейрохирургии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):143–147

CLINICAL CASE OF INTRANEURAL GANGLION OF THE PERONEAL NERVE IN PEDIATRIC NEUROSURGERY

A. A. Zavrazhnova², A. P. Gerasimov¹, Yu. M. Zabrodskaia¹, M. R. Mamatkhanov¹, N. E. Ivanova¹

¹Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

²“Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

SUMMARY. Intraneural ganglion (IG) is a rare and poorly studied benign mucinous lesion within peripheral nerves in pediatric practice. We described a clinical case of IG of the peroneal nerve in a 16-year-old teenager. The most reliable instrumental method for diagnosing of IG is MRI. The best treatment result is provided by microsurgical removal of the IG with the identification and excision of the articular branch of the nerve.

KEY WORDS: intraneural ganglion, common peroneal nerve, children, neurosurgery, surgical treatment.

For citation: Zavrazhnova A. A., Gerasimov A. P., Zabrodskaia Yu. M., Mamatkhanov M. R., Ivanova N. E. Clinical case of intraneural ganglion of the peroneal nerve in pediatric neurosurgery. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):143–147

Список сокращений:

ИГ — интраневральный ганглион

МБН — малоберцовый нерв

Введение. Интраневральный ганглион (ИГ) — это доброкачественное муцинозное образование, поражающее периферические нервы. Первое описание ИГ локтевого нерва дал в 1810 французский хирург Beauchene.[1] Довольно продолжительное время ИГ считался редкой причиной периферической нейропатии, но, благодаря возрастающей доступности МРТ, стал диагностироваться все чаще. По данным J. Panwar и соавт. в 2017 г из 245 пациентов с поражением периферических нервов по МРТ-картине ИГ был обнаружен у 13 пациентов (частота составила 5,3 %) [2]. ИГ может локализоваться в любом периферическом нерве, чаще всего поражается общий

малоберцовый нерв (МБН). По данным обзора мировой литературы Desy M. и соавт. 2016 г из 645 пациентов у взрослых частота поражения МБН составляет 60,6 % (393 случая) у детей 90,5 % (76 случаев). Средний возраст детей с ИГ 12 лет, возрастной диапазон от 4 до 17 лет. [3]

Клинический случай. Пациент Т., 16 лет, в январе 2021 поступил в детское нейрохирургическое отделение № 7 ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова с жалобами на слабость в мышцах-разгибателях пальцев правой стопы и голени, онемение в области средней трети голени и внутреннего края стопы, наличие пальпируемого выпухания на наружной поверхности правой голени. Со слов пациента известно, что в марте 2020 года получил удар в наружную область правой верхней трети голени на тренировке, после беспокоил болевой синдром в области удара.

В начале мая появились жалобы на нарушение движения стопы (разгибания) и гипотрофию мышц голени. В июле 2020 на МРТ обнаружено патологическое образование правого МБН в верхней трети голени. После консервативной терапии с временным положительным эффектом визуально появилось выбухание на наружной поверхности правой голени. По данным динамического МРТ от 03.11.2020: отрицательная динамика в виде увеличения размеров кисты.

Из анамнеза жизни: Родился доношенным (4100/57). Рос и развивался по возрасту. Детские инфекции, наличие хронических, неврологических заболеваний, эпилептики отрицает.

Неврологический статус на момент госпитализации: Снижение мышечного тонуса в нижних конечностях. Снижение мышечной силы в разгибателях правой стопы и голени. Ахиллов рефлекс справа снижен. Снижение поверхностной чувствительности с уровня средней трети голени по наружной поверхности и внутренней поверхности стопы и I, II пальцев, что соответствует картине нарушения в зоне иннервации МБН. Болевой синдром при пальпации головки малоберцовой кости. В позе Ромберга неустойчив.

По данным ЭНМГ: снижение скорости проведения по моторным волокнам на уровне головки малоберцовой кости с 33 м/с до 18 м/с (норма >44 м/с). Снижение амплитуды сенсорного потенциала поверхностной и глубокой ветвей МБН с 4 мкВ до 0 мкВ (норма >4 мкВ). Иннервация m. tibialis anterior et peroneus longus без динамики, компенсирована.

УЗИ периферических нервов: признаки значительного утолщения правого МБН на уровне головки малоберцовой кости протяженностью 6 см. При повторном УЗИ отмечается увеличение площади поперечного сечения ИГ с 66 мм до 98 мм.

На МРТ мягких тканей правой голени от 14.04.2020 г. (взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях, в том числе с жироводавлением): латерально и спереди от головки правой малоберцовой кости с распространением медиально по ходу МБН с признаками его компрессии, между длинной малоберцовой и камбаловидной мышцами (по ходу сухожильных сумок) без явной связи с ними, визуализируется жидкостное образование, неправильной вытянутой формы, с четкими неровными контурами, с признаками собственной неутолщенной капсулы, размерами 1,2х0,85х5,0 см, с наличием тонких фиброзных перегородок в структуре.

При выполнении DTI MR трактографии значения фракционной анизотропии в проекции МБН до 0,23, в проекции большеберцового нерва до 0,54. Толщина нерва 0,4 см. Сигнал от него однородный, контуры ровные четкие, без нарушения целостности.

На повторных МРТ от 03.11.2020г отмечается увеличение размеров образования до 3,2х1,3х6,6 см.

В январе 2021 г. проведена операция. При интраоперационной электростимуляции проводимость

по правому МБН сохранена. Общие размеры ИГ 8,0х2,0 см. Капсула кисты рассечена вдоль нерва, выделена желтовато-зеленоватого цвета кистозная жидкость желеобразной консистенции, объемом 10 мл и отправлена на цитологическое исследование.

Под увеличением микроскопа поэтапно удалена стенка кисты. Дополнительно осуществлен невролиз и мобилизация МБН до места входа его под сухожилие длинной малоберцовой мышцы. После этого выполнен разрез через всю толщу латеральной части сухожилия длинной малоберцовой мышцы от точки, находящейся на 2–3 см краниальнее места входа ствола МБН под сухожилие длинной малоберцовой мышцы по направлению к передней поверхности голени длиной 2–3 см, отсекая латеральную часть сухожилия длинной малоберцовой мышцы. После этого отсеченная часть сухожилия отвернута медиально к передней поверхности голени и фиксирована к медиальной неотсеченной части сухожилия длинной малоберцовой мышцы 4–5 швами.

При гистологическом исследовании операционного материала выявлено, что стенка кисты представлена сообщающимися между собой множественными полостями, формирующие многокамерное образование из грубоволокнистой соединительной ткани. (рис. 1а) Полости не имеют клеточной выстилки, участками напоминают лимфатические сосуды с утолщенной гиалинизированной стенкой. (рис. 1б)

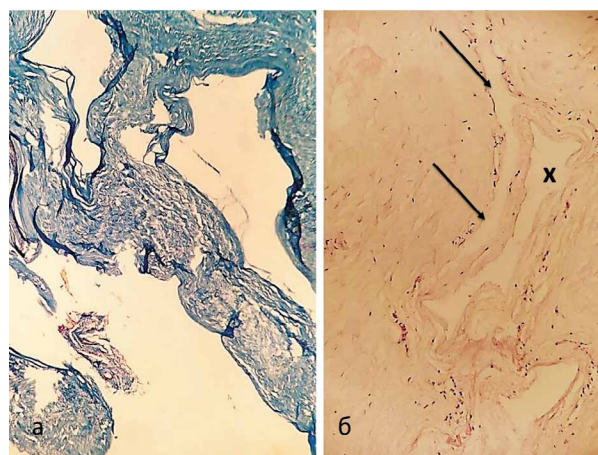


Рис. 1. Микроскопическое исследование стенки кисты.

а — Многокамерное кистозное образование из рубцовой ткани с гиалинозом. Окраска по Маллори. x100. б — лимфатические коллекторы (X) с утолщенными гиалинизированными стенками, паравазальная щель, формирующей полости (указано стрелкой), слабая лимфоцитарная инфильтрация. Окраска по Ван-Гизон. x200.

Fig. 1. Microscopic examination of the cyst wall.

а — Multi-chamber cystic formation from scar tissue with hyalinosis. Mallory staining. x100. б — lymphatic collectors (X) with thickened hyalinized walls, paravasal fissure of forming cavity (designated by arrow), poor lymphocytic infiltration. Van Gieson staining. x200.

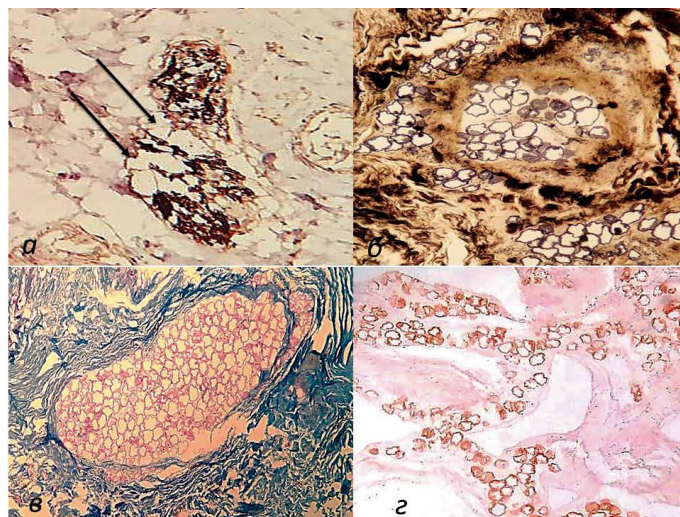


Рис. 2. Жировое перерождение нервов и соединительной ткани стенки кисты. а — замурованный в стенке кисты нервный ствол (коричневое окрашивание) с дегенерацией и очаговым замещением жировой тканью (указано стрелками). Иммуногистохимическая реакция с CD 56. x200; б — тотальная жировая дегенерация нерва. Отсутствие элементов нерва. Сохранилось очертание эпинеурия. Отмечается неспецифическое окрашивание коллагеновых волок в черный цвет. Окрашка по Шпильмейеру. x200. в — замещение жировой тканью нерва, включенного в стенку кисты. Окрашка по Маллори. x100. г — жировая трансформация соединительной ткани перегородок многокамерной кисты. Окрашка по Вейгерту. x100.

Fig. 2. Adipose degeneration of nerves and connective tissue of the cyst wall. а — nerve trunk immured in the cyst wall (brown staining) with degeneration and focal replacement with adipose tissue (designated by arrows). Immunohistochemical reaction with CD 56. x200; б — total adipose degeneration of the nerve. Absence of nerve elements. The contour of the epineurium has been saved. There is a nonspecific staining of collagen fibers in black. Shpilmeier staining. x200. в — replacement of the nerve included in the cyst wall with adipose tissue. Mallory staining. x100. д — adipose transformation of connective tissue of the septa of a multi-chamber cyst. Weigert staining. x100.

При иммуногистохимическом исследовании с CD 56 среди фиброзной ткани выявлены фрагменты мелких дегенеративно измененных нервов. Отмечено спекание волокон, стертость рисунка, глыбчатый распад и замещение нервного волокна жировой тканью (рис. 2а). Среди фиброзной ткани располагались структуры по очертанию напоминавшие поперечный срез нерва, ограниченные анулярными разрастаниями соединительной ткани, окружающие скопления адипоцитов. (рис. 2б, в) В некоторых участках наблюдалась жировая метаплазия соединительной ткани в виде скопления или беспорядочно разбросанных адипоцитов в перегородках стенки кисты (рис. 2г), трансформация грануляционной ткани в жировую за счет терминальной дифференцировки фибробластов в адипоциты.

В послеоперационном периоде наблюдалась положительная динамика — постепенное возвращение чувствительности, рана зажила первичным натяжением.

Спустя 3 месяца после операции отмечает возвращение чувствительности по ходу малоберцового нерва, полное восстановление движений в нижней конечности. Локальный статус: послеоперационный рубец, без признаков воспаления, сохраняется небольшая припухлость (скопление лимфы?), безболезненный при пальпации. Неврологический статус: сохранение онемения на небольшом участке 2х2 см на тыльной поверхности стопы.

Обсуждение. Имеются разные взгляды на этиопатогенез ИГ, представленные тремя теориями: опухолевидная, дегенеративная и суставная (синовиальная). На данный момент существенные доказательства имеет суставная теория, для которой Spinner RJ и др. выделил три постулата: 1. ИГ формируются из дефекта капсулы близлежащего сустава, благодаря которому синовиальная жидкость выходит и двигается вдоль эпинеурия суставной ветви нерва; 2. Жидкость следует по пути наименьшего сопротивления; 3. Киста формируется вследствие изменений давления вне и внутри суставной полости. [4], [5]

Травма является одним из наиболее частых факторов формирования ганглиона. К другим факторам относятся метаболические заболевания, длительный постельный режим, жесткие гипсовые повязки и фиксаторы, приводящие к длительной компрессии сустава. [6], [7]

Клинически ИГ малоберцового нерва может проявляться сенсорными расстройствами (гип-/анестезия по переднелатеральной поверхности нижней трети голени, тылу стопы и в пальцах); двигательными нарушениями (парез разной степени выраженности всех длинных разгибателей стопы и пальцев, коротких разгибателей пальцев и большого пальца, а также малоберцовых мышц (пронации стопы)); болевым синдромом; при больших размерах кисты пальпируемым образованием вдоль боковой поверхности колена в непосредственной близости от головки мало-

берцовой кости. [4], [5] Большинство пациентов имеют подострое или хроническое течение нейропатии со средней продолжительностью симптомов 12 мес. [3], [7].

Для диагностики ИГ предпочтительно использовать несколько видов инструментальных исследований, а именно ЭНМГ, УЗИ и МРТ. ЭНМГ позволяет выявить степень нарушения проводимости по нервным стволам. [4]

На УЗИ ИГ имеет вид анэхогенного объемного образования с четким ровным контуром, расположенного часто эксцентрично относительно нерва, но обязательно связанного с нервным стволом. [8]

МРТ является наиболее предпочтительным методом визуализации нерва и окружающих его мягких тканей. Выделяют три признака МРТ картины, которые высоко специфичны для ИГ:

1. «Симптом поперечного края» — горизонтальная линейная область повышенного сигнала T2 по ходу суставной ветви.

2. «Симптом перстня» — эксцентрическое смещение пучков кистой внутри эпиневрия.

3. «Хвост кисты» — связь между суставом и нервами, представляющая собой суставную ветвь (в ИГ) или «невральные ножки» (в экстраневральных ганглиях). [6], [9], [10]

Дифференциальная диагностика проводится со всеми патологическими состояниями, вызывающими моноевропатию МБН: туннельные компрессионные поражения, травмы нерва, кистозная шваннома, нейрофиброма, саркома, миксома, костнохрящевой экзостоз, экстраневральные ганглиозные кисты, а также ятрогенные повреждения. [11]

Основное лечение ИГ хирургическое. Консервативная терапия в практике применялась лишь в единичных случаях бессимптомных/малосимптомных кист и не показала свою эффективность. [3]

В нашем клиническом случае мы можем говорить о посттравматическом генезе ИГ с симптомами периферической нейропатии МБН. По данным рассмотренной нами литературы, ИГ описывают, как кисту из грубоволокнистой соединительной ткани, с или без выстилки кубовидными синовиальными клетками. [12], [13] В нашем образце клеточной выстилки выявлено не было. Также при описании гистологической картины обращает внимание жировое перерождение нервов и соединительной ткани в стенках кисты. Если рассматривать происхождение ИГ с точки зрения синовиальной теории, то согласно Spinner RJ и др.: текстура окружающих тканей, меняется с течением времени, будучи слабо связанной и пропитан-

ной муцином на ранней стадии и уплотняющейся с течением времени. [14]

При хирургическом лечении нашего пациента были выполнены ключевые моменты операции, а именно полная диссекция кисты; декомпрессия кисты эпиневромией, чтобы избежать повреждения нерва; отключение суставной ветви МБН, чтобы предотвратить рецидив ганглиона. [7], [13], [15], [16], [17], [18] Спустя 3 месяца после операции наблюдается практически полное восстановление функции МБН.

Заключение. ИГ следует лечить в первую очередь в специализированном отделении, имеющем опыт микрохирургического лечения этих поражений для отличного неврологического выздоровления с низкой частотой рецидивов. ИГ редкая причина нейропатии в педиатрической практике, о которой следует помнить при дифференциальной диагностике боли с наличием или отсутствием пальпируемого образования и двигательным или сенсорным неврологическим дефицитом. Ранняя диагностика и хирургическое лечение играют важную роль в полном восстановлении функции нерва.

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 № 121031100289–2

ORCID авторов / ORCID of authors:

Завражнова Алина Анатольевна /Zavrazhnova Alina Anatol'evna <https://orcid.org/0000-0002-6415-0222>

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

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

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

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

Литература/References

1. Spinner RJ, Vincent JF, Wolanskyj AP, Scheithauer BW Intraneural Ganglion Cyst: A 200-Year-Old Mystery Solved Clinical Anatomy 21:611–618 (2008). <https://doi.org/10.1002/ca.20709>
2. Panwar J, Mathew A, Thomas BP Cystic lesions of peripheral nerves: Are we missing the diagnosis of the intraneural ganglion cyst? World J Radiol 2017;9(5):230–44. <https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i5.230>

3. Desy NM, Wang H, Elshiekh MA, Tanaka S, Choi TW, Howe BM and Spinner RJ Intra-neural ganglion cysts: a systematic review and reinterpretation of the world's literature. *Journal of Neurosurgery* Volume 125 (2016): Issue 3 (Sep 2016): Pages 525–786. <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS.141368>.
4. Евзиков Г.Ю., Башлачев М. Г., Фарафонов А. В., Никитин С. С., Гребенев Ф. В. Интраневральный ганглион малоберцового нерва: 3 клинических случая и обзор литературы. *Нейрохирургия*. 2019;21(4):89–96. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2019-21-4-89-96> [Evzikov G. Yu., Bashlachev M. G., Farafontov A. V., Nikitin S. S., Grebenev F. V. Intra-neural ganglion of the peroneal nerve: a report of 3 cases and literature review. *Russian journal of neurosurgery*. 2019;21(4):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2019-21-4-89-96>]
5. Spinner RJ, Amrami KK, Wolanskyj AP, Desy NM, Wang H & Benarroch EE Dynamic phases of peroneal and tibial intra-neural ganglia formation: a new dimension added to the unifying articular theory. *J Neurosurg* 107:296–307, 2007 <https://doi.org/10.3171/JNS-07/08/0296>
6. Akcakaya MO, Shapira Y, Rochkind S Peroneal and Tibial Intra-neural Ganglion Cysts in Children *Pediatr Neurosurg* 2013;49:347–352 <https://doi.org/10.1159/000368838>
7. Arányi Z., Rosero M., Dévay K. Electrophysiology and ultrasonography of acute intra-neural peroneal nerve ganglion, *Clinical Neurophysiology* (2016) <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.002>
8. Салтыкова В.Г., Меркулов М. В. Ультразвуковая диагностика редких форм псевдоопухолевых образований периферических нервов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011; 3: 52–8. [Saltykova V. G., Merkulov M. V. Ultrasound diagnostics of peripheral nerves tumour like lesions. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika* Ultrasound and FunctionalDiagnostics 2011;(3):52–8. (In Russ.)].
9. Adil A, Basener C and Checketts J Intra-neural Synovial Cyst of the Common Peroneal Nerve: An Unusual Cause of Foot Drop with Four-Year Follow-Up Case Report. *Open Access Volume* 2019 Article <https://doi.org/10.1155/2019/8045252>
10. Iverson D.J. MRI detection of cysts of the knee causing common peroneal neuropathy. *Neurology* 2005;65(11):1829–31. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187098.42938.b6>
11. Lisovski V and Minderis M Intra-neural ganglion cyst: a case report and a review of the literature *Acta Med Litu*. 2019; 26(2): 147–151. <https://doi.org/10.6001/actamedica.v26i2.4036>
12. Apel PJ, Zielinski JA, Grider DJ, Brown RD, Orfield NJ Intra-neural Peroneal Ganglion Cyst Excision in a Pediatric Patient: A Case Report. *JBJS Case Connect* Jan-Mar 2020; 10(1): e0272. <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.19.00272>
13. Aprin H, Weinberg J, Lustrin ES and Abrutyn D Peroneal Nerve Palsy Due to an Intra-neural Ganglion: A Case Report of a 4 1/2-Year-Old Boy *Am J Orthop*. 2007; 36(3): E 40-E 4 <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS.141368>
14. Spinner RJ, Scheithauer BW, Amrami KK. The unifying articular (synovial) origin of intra-neural ganglia: evolution-revelation-revolution. *Neurosurgery*. 2009; 65(suppl 4): A115-A124. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000346259.84604.D4>
16. Migonis A, Murano R Jr, Stillman I. E., Iorio M, Giurini JM. A Case Report and Literature Review: Intra-neural Ganglion Cyst Causing Tarsal Tunnel Syndrome. *J Foot Ankle Surg*. 2019 Jul;58(4):795–8 <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.11.018>
17. Spinner RJ, Desy NM, Rock MG, Amrami KK. Peroneal intra-neural ganglia. Part I. Techniques for successful diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007; 22: E 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17613207/>
18. Spinner RJ, Atkinson JL, Tiel RL. Peroneal intra-neural ganglia: the importance of the articular branch. A unifying theory. *J Neurosurg*. 2003 Aug;99(2):330–43. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.2.0330>
19. Consales A., Pacetti M, Imperato A, Valle M, Cama A. Intra-neural Ganglia of the Common Peroneal Nerve in Children: Case Report and Review of the Literature *World Neurosurg*. (2016)86:510.e11–510.e <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.023>



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОНАЛЬНО-ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Б. С. Домбаанай, Д. И. Пицхелаури, Л. В. Шишкина

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, Москва

РЕЗЮМЕ.

АКТУАЛЬНОСТЬ. Смешанные нейронально-глиальные опухоли (НГО) являются редкими опухолями центральной нервной системы, которые состоят как из нейронального, так и глиального компонентов. Хирургическое лечение НГО прежде всего сосредоточено на эпилептической природе болезни. В рутинных онкологических операциях степень резекции опухоли определяется минимизацией вероятности рецидива. Оптимальная тактика хирургического лечения должна учитывать не только эпилептогенную природу заболевания, но и онкологический аспект — вероятность рецидивирования и злокачественной трансформации. Тем не менее, в настоящее время все еще остается открытым вопрос о тактике хирургического лечения НГО, до конца не сформулированы основные принципы выбора того или иного метода оперативного лечения. За последнее десятилетие в мировой литературе опубликованы единичные работы, посвященные систематическому обзору хирургического лечения НГО головного мозга. Большая часть этих работ посвящена лечению таких опухолей преимущественно у детей. В отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные хирургическому лечению НГО у взрослых. Это побудило нас к написанию данного обзора литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Несмотря на отсутствие четкой хирургической стратегии, появились первые этапы консенсуса, определяющего дифференцированный подход к хирургическому лечению НГО головного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хирургия эпилепсии; нейронально-глиальная опухоль; ганглиоглиома; дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль; опухоль.

Для цитирования: Домбаанай Б. С., Пицхелаури Д. И., Шишкина Л. В. Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей у взрослых: современное состояние проблемы и обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):148–153

SURGICAL TREATMENT OF NEURONAL-GLIAL TUMORS IN ADULTS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND LITERATURE REVIEW

B. S. Dombaanai, D. I. Pitskhelauri, L. V. Shishkina

Burdenko National Medical Research Center of neurosurgery, Moscow

SUMMARY.

RELEVANCE. Mixed neuronal-glial tumors (NGTs) are rare tumors of the central nervous system that consist of both neuronal and glial components. The surgical treatment of NGTs is primarily focused on the epileptic nature of the disease. In routine oncological operations, the degree of tumor resection is determined by minimizing the likelihood of recurrence. The optimal tactics of surgical treatment should take into account not only the epileptogenic nature of the disease, but also the oncological aspect — the likelihood of recurrence and malignant transformation. Nevertheless, at present, the question of the tactics of surgical treatment of NGTs is still open, the basic principles of choosing one or another method of surgical treatment have not been fully formulated. Over the past decade, isolated studies have been published in the literature devoted to a systematic review of the surgical treatment of the brain NGTs. Most of these works are devoted to the treatment of such tumors mainly in children. There are no publications in the Russian literature devoted to the surgical treatment of NGTs in adults. This prompted us to write this literature review.

CONCLUSION. Despite the lack of a clear surgical strategy, the first stages of consensus have emerged that defines a differentiated approach to the surgical treatment of cerebral NGTs.

KEY WORDS: epilepsy surgery; neuronal-glial tumor; ganglioglioma; dysembryoplastic neuroepithelial tumor; tumor.

For citation: Dombaanai B. S., Pitskhelauri D. I., Shishkina L. V. Surgical treatment of neuronal-glial tumors in adults: current state of the problem and literature review. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2): 148–153

Введение. Смешанные нейронально-глиальные (НГО) опухоли являются редкими опухолями центральной нервной системы, которые состоят как из нейронального, так и глиального компонентов. В соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения [1], в этой группе опухолей ЦНС представлены 9 различных типов. Однако, большая часть современной литературы, посвященная изучению роли НГО в развитии фармакорезистентной эпилепсии, фокусируется на ганглиоглиомах и дизэмбриопластических нейроэпителиальных опухолях, как наиболее распространенным видам нейронально-глиальных опухолей [2–5].

Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и ганглиоглиома преимущественно обнаруживаются у детей и подростков, редко — у взрослых. Наиболее часто НГО располагаются в височной доле головного мозга, в большинстве случаев вызывая височную эпилепсию [2–8]. Как правило, эпилептические приступы при НГО дебютируют в детском возрасте [8], но непосредственно хирургическое лечение приходится уже во взрослом периоде жизни.

Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей в настоящее время основывается на двух аспектах. Во-первых, необходимо проводить различие между НГО, связанными с одним или несколькими судорожными припадками, и НГО, связанными с фармакорезистентной эпилепсией. В отличие от большинства новообразований, цели хирургического лечения для пациентов с НГО, связанными с фармакорезистентной эпилепсией, не являются онкологическими по своей природе, а направлены в первую очередь на устранение возникающего судорожного расстройства [2]. Таким образом, оптимальная хирургическая тактика, которую следует использовать при лечении этих опухолей, направлена на улучшение исхода припадка. Во-вторых, онкологический аспект является отличительной чертой различия между хирургией эпилепсии у пациента с НГО и хирургии эпилепсии другой этиологии, например, при фокальной кортикальной дисплазии. Тем не менее, несмотря на то, что большинство НГО, согласно классификации ВОЗ, имеет первую степень злокачественности (WHO Grade I), существует риск опухолевой прогрессии и злокачественной трансформации этих опухолей. Для дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли этот риск составляет менее 1 % и немного выше у ганглиоглиомы [9–10].

Тотальное удаление опухоли также является целью, но небольшие остатки после резекции не считаются по-настоящему опасными и обычно не влияют на продолжительность жизни, так как злокачественные НГО (например, анапластическая ганглиоглиома) встречаются довольно редко [11–12].

За последнее десятилетие в мировой литературе опубликованы единичные работы, посвященные систематическому обзору хирургического лечения НГО головного мозга. Большая часть этих работ посвяще-

на лечению таких опухолей преимущественно у детей. В отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные хирургическому лечению НГО у взрослых. Это побудило нас к написанию данного обзора литературы.

Общая характеристика нейронально-глиальных опухолей головного мозга. Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) — доброкачественное нейронально-глиальное новообразование, часто встречающееся в височной доле у детей и молодых людей с эпилепсией с ранним дебютом заболевания, впервые описанный Daumas-Duport в 1988 г. [13], преимущественно с кортикальным расположением и многонодулярной архитектурой и с гистологическим признаком определенного глионейронального элемента, характеризующегося столбцами, состоящими из пучков аксонов, ориентированных перпендикулярно поверхности коры. Эти столбцы выстланы олигодендроцитоподобными клетками, встроенными в слизистый матрикс и перемежающимися с флотирующими нейронами. Если наблюдается только специфический глионейрональный элемент, диагностируется простая форма ДНЭО. Сложные варианты ДНЭО дополнительно содержат глиальные опухолевые компоненты, часто имеющие узловый вид. Наличие мутации IDH или ко-делеции 1p/19q исключает диагноз ДНЭО. Долгосрочное наблюдение после хирургического лечения показывает превосходный результат, рецидив или прогрессия крайне редки [1].

Ганглиоглиома (ГГ) представляет собой хорошо дифференцированную, медленно растущую глионейрональную опухоль, состоящую из диспластических ганглиозных клеток в сочетании с опухолевыми глиальными клетками. Впервые описана в 1926 г. Perkins [14]. ГГ преимущественно обнаруживаются в височной доле у детей и молодых людей с ранним дебютом фокальной эпилепсии. Интракорковые кистозные структуры и ограниченная область усиления коркового (и подкоркового) сигнала характерны для FLAIR и T2-взвешенной МРТ. Мутация BRAF V600E встречается примерно в 25 % ГГ, тогда как мутация IDH или комбинированная потеря хромосомных плеч 1p и 19q исключают диагноз ганглиоглиомы. Прогноз благоприятный, безрецидивная выживаемость достигает 97 % в течение 7,5 лет [1].

Большинство ГГ гистологически соответствуют первой степени по классификации ВОЗ (Grade I). Некоторые ГГ с анапластическими признаками в их глиальном компоненте, т.е. анапластические ганглиоглиомы, считаются гистологически соответствующими третьей степени по ВОЗ (Grade III). Были обсуждены критерии ВОЗ для второй степени, но окончательно они не установлены [10; 15].

Заболеваемость. Показатели заболеваемости ДНЭО варьируются в широких пределах (от 7 до 80 %) в сериях опухолей, полученных из центров хирургии эпилепсии, в зависимости от используемых гистопатологических диагностических критериев [3]. В серии из 1511 опухолей, ассоциированных

с эпилепсией, которые были рассмотрены в Немецком невропатологическом центре хирургии эпилепсии (German Neuropathological Reference Center for Epilepsy Surgery), ДНЭО составили 17,8 % опухолей у взрослых и 23,4 % у детей [16]. В другой серии, состоящей из всех нейроэпителиальных опухолей, диагностированных в одном учреждении с 1975 года, ДНЭО составили 1,2 % опухолей, диагностированных у пациентов в возрасте <20 лет и 0,2 % у пациентов в возрасте > 20 лет [17].

Согласно имеющимся данным на сегодняшний день, ганглиоглиомы и ганглиоцитомы вместе составляют примерно 0,4 % всех опухолей ЦНС и 1,3 % всех опухолей головного мозга [15; 18]. Популяционных эпидемиологических данных по ГГ нет. Возраст пациентов на момент начала заболевания колеблется от 2 месяцев до 70 лет [1].

В Российской Федерации отсутствуют статистические данные по заболеваемости нейронально-глиальными опухолями головного мозга.

Распределение по возрасту и полу. Возраст пациента при появлении симптомов является важным диагностическим критерием. Примерно в 90 % случаев первый судорожный приступ происходит в возрасте до 20 лет. Средний возраст пациентов на момент оперативного лечения по поводу эпилепсии составляет 25,8 лет. Наблюдается небольшое преобладание нейронально-глиальных опухолей у пациентов мужского пола (на долю которых приходится 52–56,7 % случаев) [1; 16].

Локализация. ДНЭО могут располагаться в любой части супратенториальной коры, преимущество в височной доле. Второе наиболее частое место локализации — лобная доля. В мета-анализе 624 случаев ДНЭО [9] 67,3 % были расположены в височной доле, 16,3 % — в лобной доле и 16,4 % — в других областях головного мозга: хвостатое ядро, боковые желудочки, прозрачная перегородка, тригоноспетальная область, средний мозг и его покрывка, а также мозжечок и ствол мозга. Встречаются также мультифокальные варианты ДНЭО [1].

ГГ могут встречаться в больших полушариях головного мозга, стволе мозга, мозжечке, спинном мозге, зрительных нервах, гипофизе и шишковидной железе. Большинство (> 70 %) ганглиоглиом обнаруживаются в височной доле [1].

Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей. Хирургическое лечение НГО прежде всего сосредоточено на эпилептической природе болезни. В рутинных онкологических операциях степень резекции опухоли определяется минимизацией вероятности рецидива. Из-за своей доброкачественной природы, после хирургического удаления НГО, как правило, не рецидивируют. Частота рецидивирования и злокачественная трансформация НГО (Grade I) варьируются от 2 до 5 % [5; 10; 15]. Таким образом, оптимальная тактика хирургического лечения должна учитывать не только эпилептогенную природу заболевания, но и онкологический аспект

— вероятность рецидивирования и злокачественной трансформации.

Тем не менее, в настоящее время все еще остается открытым вопрос о тактике хирургического лечения НГО, до конца не сформулированы основные принципы выбора того или иного метода оперативного лечения.

Хирургическое лечение НГО условно можно разделить на три вида:

1. удаление только опухоли;
2. удаление опухоли с захватом окружающего мозгового вещества;
3. удаление опухоли с дополнительной кортикэктомией для максимальной резекции всей эпилептогенной зоны (тейлорированные резекции и лобэктомии).

В то время как применение первых двух видов могут быть ориентированы и основаны на результатах предоперационной МРТ и интраоперационной визуализации опухоли, то последний включает в себя комплексный подход для создания трехмерной пространственной карты всей эпилептогенной зоны. Также большинство авторов отмечают принципиальную разницу в стратегии хирургического лечения НГО при различных локализациях. На основании этого НГО принято условно делить на темпоральные и экстратемпоральные формы.

В исследовании Cataltepe и др. [19] сравнивалась резекция только патологического очага (lesionectomy) с удалением очага плюс дополнительной резекцией коры (lesionectomy + corticectomy) при локализации НГО в височной доле — в латеральной и базальной ее частях. Мезиальные структуры височной доли резецировались в том случае, если опухоль поражала эти структуры. В тех случаях, когда мезиальные структуры были рентгенологически нормальными по внешнему виду, их сохраняли с доминантной стороны и резецировали только с недоминантной. Аналогично для опухолей неокортикальной локализации, которые находились вблизи зоны Вернике, выполнялись только резекции опухоли. Такая стратегия приводила к полному излечению от приступов у 69 % пациентов [19].

Однако в другом исследовании [20], посвященном экстратемпоральным опухолям, структурные резекции дали лучшие результаты в плане излечения от приступов, чем при, например, МР-негативной лобной эпилепсии. Но результаты были хуже, чем при операциях по поводу височной эпилепсии. Авторы полагают, что близость к функциональной коре и вероятно большая эпилептогенная зона в этих областях ограничивают полное излечение от приступов после операции [20].

Большинство авторов сходятся во мнении, что тотальное удаление опухоли приводит к лучшему исходу излечения от судорожных приступов [5; 21; 22]. Некоторые авторы утверждают, что опухоли мезиальной височной доли индуцируют судорожную активность в соседних мезиальных структурах, что требует их удаления [23–26]. Тем не менее, остаются

ся ли эти структуры эпилептогенными после удаления соседней опухоли, все еще остается неясным. Очевидно, что при наличии признаков двойной патологии по данным предоперационной МРТ, которая может наблюдаться у 50–60 % пациентов с НГО (например, опухоль, ассоциированная с ФКД), резекция мезиальных структур оправдана [27; 28]. И наоборот, никто не возражает против резекции патологического очага при неокортикальном расположении опухоли в височной доле [29].

В работе Giulioni и др. [30] резекция только патологического очага сравнивалась с так называемыми тейлоризованными резекциями для оценки частоты исходов судорожного припадка. Медиальные височные НГО обычно поражают крючок, амигдалу, энторинальную кору, а иногда и сам гиппокамп. В таких случаях предполагают, что опухоль вовлекается в более широкую эпилептогенную сеть [31; 32]. Тейлоризованные резекции включают в себя резекцию опухоли, височного полюса, гиппокампа и парагиппокампальной извилины в попытке удалить аномальную ткань, которая генерирует патологические разряды. Авторы обнаружили значительное улучшение исхода припадков у пациентов, перенесших тейлоризованную резекцию, предполагая, что при опухолях медиальной височной доли мезиальные структуры являются эпилептогенными и должны быть резецированы даже при отсутствии структурных нарушений по данным нейровизуализации [30]. В исследовании Clusmann и др. [33] 78 пациентам (из них 43 пациента с НГО), оперированным по поводу структурной мезиальной височной эпилепсии, проведены различные вариации тейлоризованной резекции, что привело к полному избавлению от приступов у 78 % пациентов. Однако, такие операции сопровождались ухудшением памяти в послеоперационном периоде [34; 35], особенно после операций на доминантной по речи стороне. С целью минимизации дефицита памяти была разработана методика множественных транссекций гиппокампа [36]. В настоящее время в мире накоплен небольшой опыт применения множественных транссекций гиппокампа, всего 145 операций [37]. Из них 6 операций проведены по поводу НГО мезиального комплекса височной доли доминантного полушария [37–39]. В этой группе больных множественные транссекции гиппокампа применялись одновременно с резекцией объемного образования медиального комплекса в тех случаях, когда после удаления опухоли эпилептиформные разряды сохранялись на гиппокампе по данным интраоперационной ЭКоГ [40]. Эффективность таких операций по данным литературы колеблется от 64,7 % до 94,7 % (Engel I) [36–38; 41–43].

Любая хирургическая стратегия сопряжена с риском осложнений и эти осложнения будут зависеть от места локализации НГО. НГО, расположенные вблизи функционально важных зон коры мозга, повышают риск развития послеоперационного неврологического дефицита. В том случае, когда невозможно провести четкое разграничение между опу-

холью и функционально значимой зоной коры мозга, интраоперационное картирование и нейрофизиологический мониторинг могут стать полезными [44]. Осложнения хирургического вмешательства при поражении мезиальной височной доли включают гемипарез, снижение памяти, дефицит полей зрения, парез глазодвигательного нерва, сенсорная афазия и повреждение сосудов в парамезенцефальной цистерне [45; 46].

Предикторы исхода хирургического лечения.

В недавнем систематическом обзоре литературы [47], посвященном результатам хирургического лечения НГО головного мозга у 910 пациентов, было показано, что наиболее высокие показатели полного избавления от приступов наблюдались у пациентов, с длительностью эпилепсии меньше одного года и которым было проведено тотальное удаление опухоли (Engel I 87 %, $p < 0.001$). Пациенты, у которых были только фокальные приступы, имели результат Engel I 87 % после удаления опухоли, по сравнению с 73 % у тех, у кого отмечались вторично генерализованные судорожные приступы до операции ($p < 0.001$). Результаты хирургического лечения существенно не различались между взрослыми пациентами и детьми; между пациентами с опухолями темпоральной локализации по сравнению с экстратемпоральной. Не было статистически значимой разницы между пациентами с ГГ и пациентами с ДНЭО. Также было показано, что использование или неиспользование интраоперационной ЭКоГ не влияло на исходы хирургического лечения [47].

Заключение

Таким образом, несмотря на отсутствие четкой хирургической стратегии, появились первые этапы консенсуса, определяющего дифференцированный подход к хирургическому лечению НГО головного мозга. Во-первых, имеются относительно убедительные доказательства того, что НГО, поражающие мезиальные структуры височной доли, требуют резекции этих структур, как на доминантной, так и на недоминантной стороне или требуют применения функционально щадящих операций, как например множественные транссекции гиппокампа. Во-вторых, есть доказательства того, что МР-интактные мезиальные структуры способствуют распространению эпилептиформности, и некоторые авторы считают, что риски резекции мезиальных структур доминантного полушария могут перевесить потенциальные выгоды. Это еще одна ситуация, когда введение глубинного электрода в гиппокамп может облегчить принятие решения о том, следует ли удалять мезиальные структуры на доминантной стороне или сохранить их. В-третьих, опухоли латеральной височной доли и экстратемпоральной локализации могут быть эффективно удалены с помощью резекции только патологического очага при условии сохранения функционально значимых зон коры головного мозга. И, наконец, радикальность удаления опухоли и продолжительность эпилепсии до операции являются наиболее важными факторами в определении исхода судорожного припадка.

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

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

ORCID авторов / ORCID of authors:

Домбаанай Байыр Сергеевич/Dombaana Baiyr Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-5887-6545>

Пицхелаури Давид Ильич/Pitskhelauri David Ilich
<https://orcid.org/0000-0003-0374-7970>

Шушкина Людмила Валентиновна/Shishkina Lyudmila
Valentinovna <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>

Литература/References

- David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC; Lyon 2016.
- Zaghloul, K. A., & Schramm, J. (2011). Surgical management of glioneuronal tumors with drug-resistant epilepsy. *Acta neurochirurgica*, 153(8), 1551–1559. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1050-1>
- Thom, M., Blümcke, I., & Aronica, E. (2012). Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 22(3), 350–379. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00582.x>
- Englot, D. J., Chang, E. F., & Vecht, C. J. (2016). Epilepsy and brain tumors. *Handbook of clinical neurology*, 134, 267–285. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>
- Luyken, C., Blümcke, I., Fimmers, R., Urbach, H., Elger, C. E., Wiestler, O. D., & Schramm, J. (2003). The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia*, 44(6), 822–830. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.56102.x>
- Aronica, E., Leenstra, S., van Veelen, C. W., van Rijen, P. C., Hulsebos, T. J., Tersmette, A. C., Yankaya, B., & Troost, D. (2001). Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery. *Epilepsy research*, 43(3), 179–191. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(00\)00208-4](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(00)00208-4)
- Campos, A. R., Clusmann, H., von Lehe, M., Niehusmann, P., Becker, A. J., Schramm, J., & Urbach, H. (2009). Simple and complex dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT) variants: clinical profile, MRI, and histopathology. *Neuroradiology*, 51(7), 433–443. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0511-1>
- Blümcke, I., & Wiestler, O. D. (2002). Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 61(7), 575–584. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.7.575>
- Thom, M., Toma, A., An, S., Martinian, L., Hadjivassiliou, G., Ratilal, B., Dean, A., McEvoy, A., Sisodiya, S. M., & Brandner, S. (2011). One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 70(10), 859–878. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182302475>
- Majores, M., von Lehe, M., Fassunke, J., Schramm, J., Becker, A. J., & Simon, M. (2008). Tumor recurrence and malignant progression of gangliogliomas. *Cancer*, 113(12), 3355–3363. <https://doi.org/10.1002/cncr.23965>
- Klimko, A., Dandes, M., Paslaru, F., & Giovani, A. (2020). Primary Anaplastic Ganglioglioma of the Temporal Lobe With Brainstem Involvement: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 12(12), e12060. <https://doi.org/10.7759/cureus.12060>
- Vlachos, N., Lampros, M. G., Zigouris, A., Voulgaris, S., & Alexiou, G. A. (2022). Anaplastic gangliogliomas of the spinal cord: a scoping review of the literature. *Neurosurgical review*, 45(1), 295–304. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01612-3>
- Daumas-Duport, C., Scheithauer, B. W., Chodkiewicz, J. P., Laws, E. R., Jr, & Vedrenne, C. (1988). Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery*, 23(5), 545–556. <https://doi.org/10.1227/00006123-198811000-00002>
- Perkins, O. C.: Gangliogliomas. *Arch Pathol Lab Med*. 1926; 2: 11–17.
- Luyken, C., Blümcke, I., Fimmers, R., Urbach, H., Wiestler, O. D., & Schramm, J. (2004). Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer*, 101(1), 146–155. <https://doi.org/10.1002/cncr.20332>
- Blumcke, I., Aronica, E., Urbach, H., Alexopoulos, A., & Gonzalez-Martinez, J. A. (2014). A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta neuropathologica*, 128(1), 39–54. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1288-9>
- Rosenberg, S., & Vieira, G. S. (1998). Tumor neuroepithelial disembioplástico. Estudo epidemiológico de uma única instituição [Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. An epidemiological study from a single institution]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 56(2), 232–236. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000200011>
- Kalyan-Raman, U. P., & Olivero, W. C. (1987). Ganglioglioma: a correlative clinicopathological and radiological study of ten surgically treated cases with follow-up. *Neurosurgery*, 20(3), 428–433. <https://doi.org/10.1227/00006123-198703000-00012>
- Cataltepe, O., Turanli, G., Yalnizoglu, D., Topçu, M., & Akalan, N. (2005). Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. *Journal of neurosurgery*, 102(3 Suppl), 280–287. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.102.3.0280>
- Delev, D., Oehl, B., Steinhoff, B. J., Nakagawa, J., Scheiwe, C., Schulze-Bonhage, A., & Zentner, J. (2019). Surgical Treatment of Extratemporal Epilepsy: Results and Prognostic Factors. *Neurosurgery*, 84(1), 242–252. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy099>
- Park, Y. S., Kim, D. S., Shim, K. W., Kim, J. H., & Choi, J. U. (2008). Factors contributing to resectability and seizure outcomes in 44 patients with ganglioglioma. *Clinical neurology and neurosurgery*, 110(7), 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.03.017>
- Chan, C. H., Bittar, R. G., Davis, G. A., Kalnins, R. M., & Fabinyi, G. C. (2006). Long-term seizure outcome following surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Journal of neurosurgery*, 104(1), 62–69. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.1.62>
- Mather, G. W., Babb, T. L., Pretorius, J. K., Melendez, M., & Lévesque, M. F. (1995). The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 21(2), 133–147. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(95\)00014-2](https://doi.org/10.1016/0920-1211(95)00014-2)
- Bauer, R., Dobesberger, J., Unterhofer, C., Unterberger, I., Walser, G., Bauer, G., Trinka, E., & Ortler, M. (2007). Outcome of adult patients with temporal lobe tumours and medically refractory focal epilepsy. *Acta neurochirurgica*, 149(12), 1211–1217. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1366-z>

25. Morioka, T., Hashiguchi, K., Nagata, S., Miyagi, Y., Yoshida, F., Shono, T., Mihara, F., Koga, H., & Sasaki, T. (2007). Additional hippocampectomy in the surgical management of intractable temporal lobe epilepsy associated with glioneuronal tumor. *Neurological research*, 29(8), 807–815. <https://doi.org/10.1179/016164107X223566>
26. Radhakrishnan, A., Abraham, M., Radhakrishnan, V. V., Sarma, S. P., & Radhakrishnan, K. (2006). Medically refractory epilepsy associated with temporal lobe ganglioglioma: characteristics and postoperative outcome. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(7), 648–654. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.10.014>
27. Cossu, M., Fuschillo, D., Brammerio, M., Galli, C., Gozzo, F., Pelliccia, V., Casaceli, G., Tassi, L., & Lo Russo, G. (2013). Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors. *Epilepsia*, 54 Suppl 9, 115–122. <https://doi.org/10.1111/epi.12455>
28. Phi, J. H., Kim, S. K., Cho, B. K., Lee, S. Y., Park, S. Y., Park, S. J., Lee, S. K., Kim, K. J., & Chung, C. K. (2009). Long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with low-grade brain tumors. *Cancer*, 115(24), 5771–5779. <https://doi.org/10.1002/cncr.24666>
29. Schramm, J., Kral, T., Grunwald, T., & Blümcke, I. (2001). Surgical treatment for neocortical temporal lobe epilepsy: clinical and surgical aspects and seizure outcome. *Journal of neurosurgery*, 94(1), 33–42. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.1.0033>
30. Giulioni, M., Rubboli, G., Marucci, G., Martinoni, M., Volpi, L., Michelucci, R., Marliani, A. F., Bisulli, F., Tinuper, P., Castana, L., Sartori, I., & Calbucci, F. (2009). Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection. *Journal of neurosurgery*, 111(6), 1275–1282. <https://doi.org/10.3171/2009.3.JNS081350>
31. Aronica, E., Redeker, S., Boer, K., Spliet, W. G., van Rijen, P. C., Gorter, J. A., & Troost, D. (2007). Inhibitory networks in epilepsy-associated gangliogliomas and in the perilesional epileptic cortex. *Epilepsy research*, 74(1), 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2006.12.002>
32. Aubert, S., Wendling, F., Regis, J., McGonigal, A., Figarella-Branger, D., Peragut, J. C., Girard, N., Chauvel, P., & Bartolomei, F. (2009). Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain: a journal of neurology*, 132(Pt 11), 3072–3086. <https://doi.org/10.1093/brain/awp242>
33. Clusmann, H., Kral, T., Fackeldey, E., Blümcke, I., Helmstaedter, C., von Oertzen, J., Urbach, H., & Schramm, J. (2004). Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(11), 1589–1596. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.024208>
34. Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual review of neuroscience*, 30, 123–152. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328>
35. Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N. J., Habel, U., Schneider, F., & Zilles, K. (2005). Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anatomy and embryology*, 210(5–6), 343–352. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0025-5>
36. Shimizu, H., Kawai, K., Sunaga, S., Sugano, H., & Yamada, T. (2006). Hippocampal transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 13(3), 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.04.020>
37. Pitshkelauri, D., Kudieva, E., Kamenetskaya, M., Kozlova, A., Vlasov, P., Dombaanai, B., Eliseeva, N., Shishkina, L., Sanikidze, A., Shults, E., Moshev, D., Pronin, I., & Melikyan, A. (2021). Multiple hippocampal transections for mesial temporal lobe epilepsy. *Surgical neurology international*, 12, 372. https://doi.org/10.25259/SNI_350_2021
38. Usami, K., Kubota, M., Kawai, K., Kunii, N., Matsuo, T., Ibayashi, K., Takahashi, M., Kamada, K., Momose, T., Aoki, S., & Saito, N. (2016). Long-term outcome and neuroradiologic changes after multiple hippocampal transection combined with multiple subpial transection or lesionectomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 57(6), 931–940. <https://doi.org/10.1111/epi.13374>
39. Marashly, A., Koop, J., Loman, M., Kim, I., Maheshwari, M., & Lew, S. M. (2020). Multiple hippocampal transections for refractory pediatric mesial temporal lobe epilepsy: seizure and neuropsychological outcomes. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 26(4), 379–388. <https://doi.org/10.3171/2020.4.PEDS.19760>
40. Ishida, W., Morino, M., Matsumoto, T., Casaos, J., Ramhmdani, S., & Lo, S. L. (2018). Hippocampal Transection Plus Tumor Resection as a Novel Surgical Treatment for Temporal Lobe Epilepsy Associated with Cerebral Cavernous Malformations. *World neurosurgery*, 119, e209–e215. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.108>
41. Uda, T., Morino, M., Ito, H., Minami, N., Hosono, A., Nagai, T., & Matsumoto, T. (2013). Transsylvian hippocampal transection for mesial temporal lobe epilepsy: surgical indications, procedure, and postoperative seizure and memory outcomes. *Journal of neurosurgery*, 119(5), 1098–1104. <https://doi.org/10.3171/2013.6.JNS.13244>
42. Girgis, F., Greil, M. E., Fastenau, P. S., Sweet, J., Lüders, H., & Miller, J. P. (2017). Resection of Temporal Neocortex During Multiple Hippocampal Transections for Mesial Temporal Lobe Epilepsy Does not Affect Seizure or Memory Outcome. *Operative neurosurgery (Hagerstown, Md.)*, 13(6), 711–717. <https://doi.org/10.1093/ons/opx031>
43. Patil, A. A., Chameczuk, A. J., & Andrews, R. V. (2016). Hippocampal Transections for Epilepsy. *Neurosurgery clinics of North America*, 27(1), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.08.013>
44. Neuloh, G., Bien, C. G., Clusmann, H., von Lehe, M., & Schramm, J. (2010). Continuous motor monitoring enhances functional preservation and seizure-free outcome in surgery for intractable focal epilepsy. *Acta neurochirurgica*, 152(8), 1307–1314. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0675-9>
45. Bauer, R., Dobesberger, J., Unterhofer, C., Unterberger, I., Walser, G., Bauer, G., Trinka, E., & Ortler, M. (2007). Outcome of adult patients with temporal lobe tumours and medically refractory focal epilepsy. *Acta neurochirurgica*, 149(12), 1211–1217. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1366-z>
46. Schramm, J., & Aliashkevich, A. F. (2007). Surgery for temporal mediobasal tumors: experience based on a series of 235 patients. *Neurosurgery*, 60(2), 285–295. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249281.69384.D7>
47. Englot, D. J., Berger, M. S., Barbaro, N. M., & Chang, E. F. (2012). Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*, 53(1), 51–57. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03269.x>

XXI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

26–28 апреля 2022 года в С.-Петербурге в гостинице «Прибалтийская» прошла традиционная XXI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Поленовские чтения», уже XXI.

Конференция прошла в гибридном формате — часть докладчиков выступала в режиме онлайн. С приветственным словом на открытии конференции выступили: генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ акад. РАН Шяхто Е. В., директор «Российского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова» — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ д. м. н., проф. РАН Самочерных К. А., директор ФГАУ «НМИЦ им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, Президент Ассоциации нейрохирургов России, чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. Усачев Д. Ю., главный нейрохирург России, советник ректора МГМСУ им. А. И. Евдокимова по развитию Университетской клиники, академик РАН, главный нейрохирург Минздрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ, профессор Крылов В. В., а также чл.-корр. НАН Белоруссии профессор Шанько Ю. Г.

Зарегистрировано 879 участников, из которых более 700 присутствовали лично, дистанционно участвовали 138 человек. Конференция проходила в течение 3-х дней, в первый и третий день были пленарные доклады и обсуждались 2 больших мультидисциплинарных проблемы — нейроонкология и функциональная и реконструктивная нейрохирургия. С пленарными докладами по актуальным проблемам нейрохирургии выступали известные ученые России и Белоруссии, было заслушано 22 пленарных доклада, по программе «нейроонкология» состоялось 10 докладов, по мультидисциплинарной программе «функциональная и реконструктивная нейрохирургия» состоялось 11 докладов.

В рамках конференции был проведен конкурс докладов молодых ученых.

После открытия конференции состоялись 2 доклада, посвященных истории нейрохирургии — 1 доклад был посвящен 150-летию со дня рождения А. Л. Поленова имя которого носит Российский нейрохирургический институт докладчик — заведующая Научным отделом «Российского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова» — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ д. м. н., проф. Иванова Н. Е., второй доклад был посвящен известному создателю классического академического института нейрохирургии Егорову Б. Г. (к 130-летию со дня рождения) докладчик — главный научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ д. м. н., проф. Лихтерман Л. Б.

В пленарных секционных заседаниях приняли участие специалисты из различных стран СНГ (Беларусь, Узбекистан, Казахстан, Таджикистан), с пленарным докладом по современным технологиям в нейрохирургии выступил Президент Ассоциации нейрохирургов Рос-

сии, чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. Усачев Д. Ю., доклад по микрохирургии сложных аневризм сосудов головного мозга сделал главный нейрохирург России, советник ректора МГМСУ им. А. И. Евдокимова по развитию Университетской клиники, академик РАН, главный нейрохирург Минздрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ, профессор Крылов В. В., доклад «Нейроонкология — современное состояние проблемы сделал» д. м. н., проф. Гуляев Д. А., доклад «Психиатрические аспекты органических заболеваний головного мозга» сделал директор ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» д. м. н., проф. Незнанов Н. Г., доклад «Методология регистрации и анализа осложнений в нейрохирургической клинике» сделал д. м. н., проф. Тяншин С. В., доклад «Патогенетическое обоснование дифференцированной терапии нарушений мозгового кровообращения» сделал д. м. н., проф. Кондратьев А. Н., доклад «Травма позвоночника и спинного мозга» сделал д. м. н. Гринь А. А. Два доклада были сделаны белорусскими коллегами «Алгоритм выбора тактики лечения при врожденных пороках развития позвоночника у детей» авторы Белецкий А. В., Жукова Т. В., Шевчук А. А., Картыжова К. В., Пустовойтов Л. М. и доклад «Использование аллогенных мезенхимальных стволовых клеток в лечении острых очаговых поражений головного мозга» авторы Шанько Ю. Г., Кульчицкий В. А., Кривенко С. И., Гончаров В. В., Новицкая В. В., Зама-ро А. С., Новикова Л. А., Комликов С. Ю., Танин А. Л., Нехай М. А., Токальчик Ю. П.

На пленарном заседании № 2 выступали с докладами д. б. н., проф. РАН, Юров И. Ю. «Геномные механизмы заболеваний центральной нервной системы: от системного анализа до терапии и реабилитации», онлайн доклады из Белоруссии «Краниотомия в сознании при различной нейрохирургической патологии: оптимизация метода и наш опыт использования» авторы Лобановская О. Н., Сидорович Р. Р., Ракоть Г. Ч., Родич А. В., Терехов В. С., Василевич Э. Н. (Беларусь), «Малоинвазивная хирургия базальной ликвореи» Станкевич С. К., Шанько Ю. Г., Журавлев В. А., Рубахов А. М. (Беларусь), «Эффективность NPWT в лечении спинальных эпидуральных абсцессов» Кубраков К. М., Корнилов А. В. (Беларусь), д. м. н. Чмутин Г. Е. «Состояние проблемы диагностики и лечения ОНМК по геморрагическому типу у детей и подростков в условиях сосудистого центра педиатрического многопрофильного стационара», к. м. н. Дмитриев А. Б. «Осложнения нейромодуляционного лечения (SCS, DBS, VNS) и как их избежать», к. м. н. Летягин Г. В. «Осложнения нейроэндоскопических операций при гидроцефалии», Чернякова Е. В. «Система тестирования пациентов на SARS-CoV-2 как мера предотвращения заноса коронавирусной инфекции в хирургический стационар. Работа центра нейрохирургии в условиях

пандемии COVID-19», Касымов А. Р. «Хирургическое лечение лицевого паралича после удаления опухолей мосто-мозжечкового угла».

С большим успехом прошел Российско-Белорусский конгресс, на котором выступали ведущие ученые России и Белоруссии с докладами посвященными актуальным проблемам нейрохирургии и смежных дисциплин. Доклады белорусских коллег были посвящены всем аспектам нейрохирургии, конгресс шел по нескольким направлениям — спинальная нейрохирургия, сосудистая нейрохирургия, нейроонкология. Белорусские коллеги представили опыт лечения сложных форм болезни Паркинсона «DBS-метод одномоментной имплантации четырех электродов в лечении сложных форм болезни Паркинсона» авторы Алексеев В. В., Сидорович Р. Р., Лихачев С. А., Буняк А. Г. (Беларусь), проблемы спинальной нейрохирургии были представлены в докладах «Болезнь оперированного позвоночника: анализ результатов и методов хирургического лечения» Василевич Э. Н., Сидорович Р. Р., Алексеев В. В. (Беларусь), «Наш опыт эндоскопической хирургии грыж поясничных межпозвонковых дисков» Сусленков П. А., Сидорович Р. Р., Василевич Э. Н., Родич А. В., Щемелев А. В., Нехай М. А. (Беларусь), «Методы диагностики и хирургического лечения пациентов детского возраста с деформациями позвоночника» Криворот К. А. (Беларусь), «Хирургическое лечение нейрогенных опухолей реберно-позвоночного угла» Бабкин А. В., Мазуренко А. Н., Матюшова Т. А. (Беларусь), «Формирование спондилодеза грудного и поясничного отделов позвоночника в условиях применения сетчатых титановых имплантатов» Герасименко М. А., Мазуренко А. Н., Сомова И. Н., Бабкин А. В., Кноте А. О., Матюшова Т. А. (Беларусь). В разделе сосудистой нейрохирургии также были представлены доклады «Хирургическое и консервативное лечение нетравматических внутримозговых гематом: за и против» Боровский А. А., Давидян А. В., Веевник Д. П., Шамкалович А. В., Коновалов П. В., Федулов А. С. (Беларусь), «Опыт хирургии кавернозных мальформаций головного мозга в Республике Беларусь» Родич А. В., Сидорович Р. Р., Шанько Ю. Г., Капацевич С. В., Сусленков П. А. (Беларусь), «Анализ результатов лечения церебральных АВМ в Республике Беларусь в 2012–2021 гг.» Капацевич С. В., Танин А. Л., Кабилов Д. А., Кисурин Е. В., Тельцов Г. В., Терехов В. С., Родич А. В., Копать А. А. (Беларусь), «Результаты эндovasкулярного лечения дуральных АВМ в Республике Беларусь» Капацевич С. В., Кабилов Д. А., Кисурин Е. В., Тельцов Г. В., Шпакевич В. П. (Беларусь), «Диссекционные поражения магистральных артерий головы: опыт эндovasкулярного лечения в Республике Беларусь» Кабилов Д. А., Сидорович Р. Р., Капацевич С. В., Кисурин Е. В., Тельцов Г. В., Шпакевич В. П., Подвойская Н. Ю. (Беларусь), «Наш опыт эндovasкулярного лечения сложных церебральных артериальных аневризм» Кисурин Е. В., Капацевич С. В., Кабилов Д. А., Тельцов Г. В., Шпакевич В. П. (Беларусь). По проблеме нейроонкологии было представлено 4 доклада: «Тактика транскраниальной эндоскопической хирургии опухолей передних отделов основания черепа» Шанько Ю. Г., Станкевич С. К., Журав-

лев В. А., Смянович В. А. (Беларусь), «Болезнь Кушинга: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению» Журавлев В. А., Шанько Ю. Г., Акмырадов С. Т. (Беларусь), «Методы профилактики послеоперационных водно-электролитных нарушений в хирургии аденом гипофиза» Журавлев В. А., Шанько Ю. Г., Акмырадов С. Т., Смянович В. А., Станкевич С. К., Танин А. Л. (Беларусь). Большое внимание уделялось также фундаментальным аспектам нейрохирургии и смежным дисциплинам — в рамках конференции состоялись симпозиум по молекулярной нейроонкологии и геномной нестабильности, в котором приняли участие известные московские генетики, круглый стол «новое в нейроонкологии» был посвящен памяти проф. Мацко Д. А.

Успехом пользовался симпозиум по искусственному интеллекту в нейрохирургии и круглый стол «нейропсихиатрия в системе нейронаук». Уже традиционно обсуждаются аддитивные технологии в нейрохирургии, состоялся круглый стол по плексиформным нейрофибромам, состоялись также традиционные секции по актуальным вопросам хирургии дегенеративно дистрофических заболеваний позвоночника, хирургии периферической нервной системы, хирургии ликвородинамических и ликворциркуляторных нарушений, актуальным вопросам нейротравмы, актуальным вопросам детской нейрохирургии, сосудистой нейрохирургии, нейроанестезиологии, нейрореанимации, нейровизуализации в нейрохирургии. Отдельно проведена секция эпилепсии и секция по нейрореабилитации в нейрохирургии, на которой присутствовала главный реабилитолог России д. м. н., проф. Иванова Г. Е.

Состоялся круглый стол по мониторингу ВЧД у пациентов нейрохирургического профиля. Всего было заслушано 178 секционных докладов. Молодые ученые выступали с докладами в рамках секционных заседаний по профилю предложенных докладов, доклады оценивались модераторами данных секций. За дни мероприятия участники смогли максимально представить накопленный опыт в различных аспектах профилактики, диагностики, лечения и реабилитации у больных нейрохирургического профиля. рассмотреть наиболее сложные аспекты нейрофизиологической диагностики, современных подходов к организации реабилитационной помощи пациентам, а также представить опыт и результаты по ведению пациентов с различными диагнозами, ориентируясь на индивидуально обоснованное лечение и профилактические мероприятия.

В рамках конференции состоялся пленум правления Ассоциации нейрохирургов России, где основным вопросом было обсуждение клинических рекомендаций по оснащению и кадровой структуре нейрохирургических отделений России, состоялся также Пленум правления ассоциации детских нейрохирургов и совещание главных детских нейрохирургов, где также обсуждались актуальные организационные вопросы.

В целом конференция прошла успешно, ждем всех в следующем году на новые «Поленовские чтения».

**Оргкомитет конференции
«Поленовские чтения»**

ИТОГИ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

1 место

1. **Лиджи-Горяев Кирилл Васильевич** «Изменение водного гомеостаза головного мозга при развитии пост-травматической церебральной ишемии: КТ-перфузионное исследование». Секция «Актуальные вопросы нейротравмы» (8 баллов, Н. Новгород)
2. **Муллагулов Тагир Рамилевич** «Исходы лечения у больных с травматическими паренхиматозными повреждениями головного мозга с использованием мониторинга внутричерепного давления». Круглый стол «Актуальные вопросы нейротравмы» (8 баллов, Москва)
3. **Трофимова Елена Витальевна** «Нейропсихологические VS нейроэпигенетические предикторы преждевременного и патологического старения». Круглый стол «Нейропсихиатрия в системе нейронаук» (10 баллов, Калининград)
4. **Домбаанай Байыр Сергеевич** «Множественные транссекции гиппокампа в лечении медиальной височной эпилепсии». Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» I заседание 1: эпилепсия (9 баллов, Москва)
5. **Ситовская Дарья Александровна** «Клеточный дисбаланс гиппокампа при фармакорезистентной эпилепсии (к вопросу о роли гиппокампа в эпилептогенезе)». Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» I заседание 1: эпилепсия (8 баллов, Санкт-Петербург)
6. **Архипова Настасья Борисовна** «Иктально-интериктальный континуум электрографической активности у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и приступами с нарушением сознания». Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» I заседание 1: эпилепсия (8 баллов, Санкт-Петербург)
7. **Грачев Никита Сергеевич** «Стентирование бокового желудочка в лечении отшнурованного височного рога бокового желудочка. Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» I заседание 3: хирургия ликвородинамических и ликвороциркуляторных нарушений (10 баллов, Москва)
8. **Песков Виктор Александрович** «Моделирование объема активированной ткани при использовании направленной глубинной стимуляции мозга». Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» II заседание 1 (10 баллов, Санкт-Петербург)
9. **Скитева Екатерина Николаевна** «Структурно-метаболический адаптационный резерв скелетных мышц с глубокой атрофией у пациентов с хроническим нарушением сознания». Круглый стол «Нейроанестезиология и нейрореанимация» (10 баллов, Санкт-Петербург)
10. **Кошман Игорь Петрович** «ВЧД-ориентированная терапия с применением ангиопротектора в раннем послеоперационном периоде удаления внутричерепных гематом». Круглый стол «Актуальные вопросы нейротравмы» (9 баллов, Омск)
11. **Вязгина Екатерина Михайловна** «Реабилитационные стратегии нейроонкологических пациентов со злокачественными опухолями головного мозга». Круглый стол «Дискуссионные вопросы нейрореабилитации в нейрохирургии» (10 баллов, Санкт-Петербург)
12. **Валиева Камилла** «Эффективность внутривенного введения высоких доз витамина С при Herpes zoster». Круглый стол «Дискуссионные вопросы нейрореабилитации в нейрохирургии» (8 баллов, Казахстан)
13. **Курзакова Ирина Олеговна** «Использование бифуркационного стента в лечении аневризм развилки базиллярной артерии. Круглый стол «Актуальные вопросы сосудистой нейрохирургии» эндоваскулярное лечение церебральных аневризм (8 баллов, Москва)
14. **Мельченко Семен Андреевич** «Хирургия опухолей, распространяющихся на пирамиду височной кости. Первый опыт». Секция «Нейроонкология» (8 баллов, Москва)
15. **Ушанов Всеслав Всеволодович** «Внутричерепная гипертензия у пациента с мозаичной трисомией по 8 хромосоме: диагностическая и хирургическая эпопея». Круглый стол «Актуальные вопросы детской нейрохирургии» (10 баллов, Санкт-Петербург)
16. **Завражнова Алина Анатольевна** «Клинический случай интраневрального ганглиона малоберцового нерва в детской нейрохирургии». Круглый стол «Актуальные вопросы детской нейрохирургии» (9 баллов, Санкт-Петербург)

2 место

1. **Галявин Сергей Игоревич** «Потенциал-зависимые натриевые каналы и их роль в этиопатогенезе эпилепсии». Круглый стол «Актуальные вопросы детской нейрохирургии» (7 баллов, Санкт-Петербург)
2. **Асриянц Светлана Валерьевна** «Эффективность и безопасность двусторонней стимуляции субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона, прооперированных в условиях общей и местной анестезии». Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» II заседание 1 (7 баллов, Москва)
3. **Петросян Давид Вазгенович** «Результаты хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии, обусловленной склерозом гиппокампа». Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» I заседание 1: эпилепсия (7 баллов, Москва)
4. **Мамонов Никита Андреевич** «Особенности венозного дренирования церебральных артериовенозных мальформаций II–IV градации». Круглый стол «Актуальные вопросы сосудистой нейрохирургии» эндоваскулярное лечение церебральных артериовенозных мальформаций, дуральных артериосинусных соустьев (7 баллов, Санкт-Петербург)
5. **Бобинов Василий Витальевич** «Рецидивы церебральных аневризм после внутрисосудистых вмешательств». Доклад молодого ученого. Круглый стол «Актуальные вопросы сосудистой нейрохирургии» эндоваскулярное лечение церебральных артериовенозных мальформаций, дуральных артериосинусных соустьев (7 баллов, Санкт-Петербург)
6. **Чехонацкий Владимир Андреевич** «Тактика хирургического лечения рецидивов грыж поясничного отдела позвоночника». секция «Актуальные вопросы хирургии дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника» (7 баллов, Москва)

3 место

1. **Башков Арсений Александрович** «Опыт реиннервации мимических мышц после удаления больших и гигантских вестибулярных шванном». Секция «Нейроонкология» (5 баллов, Красноярск)
2. **Воинов Никита Евгеньевич** «Эпидемиология и предикторы длительной выживаемости у больных первичной глиобластомой». Секция «Нейроонкология» (5 баллов, Санкт-Петербург)
3. **Банникова Валентина Дмитриевна** «Особенности сочетанного протекания эпилепсии и COVID-19». Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» I заседание 1: эпилепсия (5 баллов, Санкт-Петербург)
4. **Мусабеков Исламбек** «Ретроспективный клинический анализ микроваскулярной декомпрессии при гемифациальном спазме в серии из 150 случаев». Круглый стол «Дискуссионные вопросы функциональной нейрохирургии» II заседание 1 (5 баллов, Казахстан)

РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИМ. ПРОФЕССОРА А.Л. ПОЛЕНОВА

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция Российского нейрохирургического журнала им. профессора А. Л. Поленова предъявляет к авторам требования, соответствующие международным правилам построения публикаций:

1. РЕДАКЦИОННАЯ ЭТИКА И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.

Статья должна быть подписана всеми авторами, с указанием наличия или отсутствия конфликта интересов (на бланке учреждения). Конфликт интересов не является препятствием к рассмотрению работы, и при наличии обязательно должен быть указан. Если научный руководитель работы не входит в число авторов, необходима его виза. В направлении следует указать, является ли статья фрагментом диссертационной работы.

Статья должна быть подписана всеми авторами.

Запрещается направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятия решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления (см. выше).

В журнале имеются следующие разделы:

- 1) передовые и редакционные статьи;
- 2) оригинальные статьи;
- 3) обзоры и лекции;
- 4) клинические случаи;
- 5) дискуссии;
- 6) исторические очерки;
- 7) клинические рекомендации;
- 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- 9) юбилеи.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые являются оптимальным для журнала.

Информированное согласие.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Права человека и животных.

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. ОТПРАВКА СТАТЕЙ

Материалы следует направлять в адрес редакции: ФГУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова», 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12
Тел./факс: (812) 273-85-52, 273-81-34

Электронные версии направлять по электронной почте:

e-mail: russianneurosurgicaljournal@gmail.com,
контактное лицо — Куканов Константин.

Редакция осуществляет переписку с авторами по электронной почте.

5. ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ

Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc,

docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис-1, Рис-2а, Рис-2b и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку zip или rar.

В тексте статьи подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение, а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале.

Подписи к рисункам, примечания, обозначения на рисунке обязательно присылаются на русском и английском языках!

6. ТРЕБОВАНИЯ К ТЕКСТУ СТАТЬИ

Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля кроме левого шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

ОБЪЕМ статей не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице, включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилию автора; 3) затем ученая степень, звание и должность; 4) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 5) полный адрес учреждения, город, страну, почтовый индекс.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BSI (British Standards Institution). В отношении организации(й) необходимо, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать ко-

ординаты ответственного автора (адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции). Обязательно указывать идентификатор ORCID для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

ORCID — это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. На сегодняшний день это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов. Для корректности предоставляемых сведений мы рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (аннотации)

Авторское резюме к статье является основным источником информации для отечественных и зарубежных информационных систем и баз данных, индексирующих журнал. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов.

Структурированное резюме

Структурированное авторское резюме является обязательным элементом статьи, содержащей результаты научного исследования, экспериментального, квази-экспериментального или основанного на систематическом анализе и обобщении ранее полученных эмпирических данных. Кроме того, структурированное резюме позволяет более эффективно представить статью и повышает ее «видимость» в международных базах данных, что во многом определяет ее последующую цитируемость.

Структурированное резюме должно включать пять обязательных разделов, отражающих хронологический порядок проведения исследования: Обоснование, Цель, Методы, Результаты и Заключение.

МЕТОДЫ — этот раздел аннотации, который содержит краткую информацию: 1) об объектах исследования (здоровые, больные, данные), 2) о наличии группы сравнения, 3) критериях включения в сравниваемые группы, 4) о наличии и характеристиках вмешательства, 5) о месте проведения исследования 6) и его продолжительности, 7) об исходах (параметрах оценки результата исследования, соответствующего его главной цели)

с 8) описанием способов их оценки. Необходимость упоминания в тексте использованных статистических программ и статистических критериев будет определяться редакцией в индивидуальном порядке.

РЕЗУЛЬТАТЫ — раздел должен содержать краткое описание объектов исследования (число включенных в исследование, завершивших его, наиболее существенные характеристики участников) с оценкой исходов исследования, относящихся к его цели. Допускается представление результатов исследования в ограниченном числе подгрупп (не более 2–3), сформированных, например, с учетом пола, возраста, важных характеристик болезни. При наличии данных о нежелательных явлениях, связанных с медицинским вмешательством, их упоминание обязательно. Результаты статистического анализа (величина *p*) должны быть представлены с точностью до третьего знака после запятой. При анализе многокритериальных взаимосвязей (самый простой вариант — одна зависимая переменная и несколько независимых) представление результатов многофакторного анализа является обязательным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ — краткое (1–3 предложения) обобщение результатов исследования, относящихся к его главной (первичной) цели.

Общий объем структурированного резюме не должен превышать 250 слов. В тексте резюме не должно присутствовать торговое наименование средства медицинского назначения.

Рандомизированное исследование

Резюме статьи, содержащей результаты рандомизированного исследования, должно быть подготовлено с учетом рекомендаций группы CONSORT и содержать следующие разделы:

- ДИЗАЙН исследования
- МЕТОДЫ
 - участники исследования
 - описание вмешательства
 - цель или гипотеза исследования
 - исходы
 - описание процедуры рандомизации
 - описание процедуры маскирования (если таковая проводилась)
- РЕЗУЛЬТАТЫ
 - указание числа рандомизированных
 - указание числа участников, данные которых включены в анализ
 - анализ исходов, относящихся к первичной конечной точке исследования
 - анализ нежелательных эффектов
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ
 - Номер исследования (при регистрации, например, на *clinicaltrials.com*)
 - Источник финансирования

Систематический обзор

Резюме статьи, содержащей результаты систематического обзора, должно быть подготовлено с учетом рекомендаций группы PRISMA (для обзора рандомизированных исследований) и содержать следующие разделы:

- ЦЕЛЬ исследования
- МЕТОДЫ
 - критерии включения исследований
 - источники информации
 - методы оценки систематической ошибки
- РЕЗУЛЬТАТЫ
 - описание релевантных исследований
 - обобщение их результатов
 - описание эффекта с анализом чувствительности
- ОБСУЖДЕНИЕ
 - анализ сильных и слабых сторон полученного доказательства (согласованность, точность, обобщаемость, риск систематической ошибки)
 - интерпретация результата
- Источник финансирования
- Номер исследования (при регистрации, например, на *clinicaltrials.com*).

Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, по возможности не повторять термины заглавия, использовать термины из текста статьи, а также термины, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, которые позволят облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы.

8. ОФОРМЛЕНИЕ ТАБЛИЦ: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

Подписи и все текстовые данные обязательно присылаются на русском и английском языках!

9. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ СПИСКИ составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus, библиографические списки

(References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое написание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования.

1. Журнальные статьи.

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>, далее следуют выходные данные — год, том, номер,

страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.).

Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация.

При наличии URL источник оформляется следующим образом:

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (*AMA style*, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Просим обратить внимание на единственно правильное оформление ссылки doi:

Пример: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Не допускается использование вариантов с «doi:», «dx.doi.org» и т.п. В теле ссылки используется только знак дефиса.

После ссылки doi и URL (*http*) не ставится точка!

10. На отдельной странице:

в оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов:

- Концепция и дизайн исследования
- Сбор и обработка материала
- Статистическая обработка данных
- Написание текста
- Редактирование

**РОССИЙСКИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**
имени профессора А. Л. Поленова

Том XIV, № 1-2, 2022

ISSN 2071-2693

Индекс журнала по каталогу агентства «Роспечать» — 88749

**Интернет-версия журнала:
<https://polenovjournal.ru>**

АДРЕС РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЬСТВА:

**Редакция: Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова –
филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12
Тел./факс: (812) 273-85-52, 273-81-34, e-mail: russianneurosurgicaljournal@gmail.com**

**Издательство: ООО «Семинары, Конференции и Форумы»,
195213, г. Санкт-Петербург, пр. Шаумяна, д. 50, лит. А
Тел.: (812) 339-89-70, e-mail: conference@scaf-spb.ru, www.scaf-spb.ru
Технический редактор: Халтурина И. Л.**

Подписано в печать 11.05.2022

Формат 60х90 1/8, бумага мелованная, печать офсетная, усл. печ. л. 10, тираж 250 экз.

**ОТПЕЧАТАНО:
типография "X-PRINT"
194044, Санкт-Петербург, Б. Сампсониевский пр., д. 47.**