



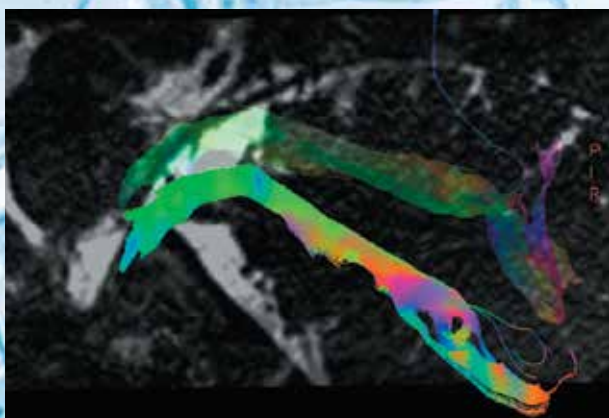
АССОЦИАЦИЯ  
НЕЙРОХИРУРГОВ  
РОССИИ

ISSN 2587-7569 (Online) ISSN 1683-3295 (Print)

# НЕЙРОХИРУРГИЯ

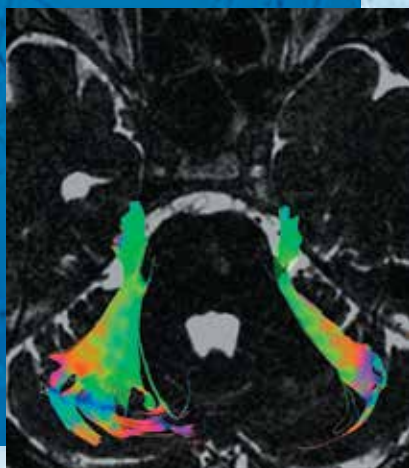
НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

RUSSIAN  
JOURNAL OF  
NEUROSURGERY



Радиохирургическое лечение  
тригеминальной невралгии:  
опыт центра радиохирургии  
НИИ скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского

Перкутанный артродез  
дугоотростчатых суставов  
при дегенеративных  
заболеваниях поясничного  
отдела позвоночника



Комплексный анализ  
МРТ-признаков  
в дифференциальной  
диагностике идиопатической  
нормотензивной  
гидроцефалии

Первичные герминогенные  
опухоли центральной нервной  
системы

# 3

ТОМ 21

2019

NEURO

## ИЗДАНИЕ АССОЦИАЦИИ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ

Журнал «Нейрохирургия» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).



# НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

RUSSIAN  
JOURNAL OF  
NEUROSURGERY

На страницах журнала рассматриваются вопросы практической нейрохирургии, результаты прикладных экспериментальных и клинических исследований, публикуются обзоры литературы, клинические рекомендации, редкие клинические наблюдения, новые методы и методики в нейрохирургии, неврологии, лучевой и функциональной диагностике. Журнал освещает текущие события в нейрохирургии: даются анонсы о проведении мастер-классов, образовательных циклов по специальности, российских съездов нейрохирургов и международных симпозиумов.

Отдельными разделами оформлены исторические очерки о нейрохирургии и выдающихся представителях специальности, юбилейных датах и некрологи.

О С Н О В А Н   В   1 9 9 8   Г .

### Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru). [www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

### Статьи направлять по адресу:

129010, Москва, Большая Сухареvская пл., 3, стр. 21, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (тел.: +7 (495) 680-95-73, +7 (926) 187-48-75) или через личный кабинет на сайте <https://www.therjn.com>

Редактор Е.Г. Бабаскина  
Корректор В.Е. Ефремова  
Дизайн Е.В. Степанова  
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Руководитель проекта  
Н.А. Ковалева +7 (499) 929-96-19,  
[n.kovaleva@abvpress.ru](mailto:n.kovaleva@abvpress.ru)

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору в сфере

связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций,  
ПИ № 77-7205 от 31 января 2001 г.

При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Нейрохирургия»  
обязательна.  
Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции.

3 <sup>ТОМ 21</sup>  
'19

ISSN 2587-7569 (Online)  
ISSN 1683-3295 (Print)

Нейрохирургия.  
2019. Том 21. № 3. 1–120

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 39895

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

<http://www.therjn.com/jour/index>

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Крылов Владимир Викторович**, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор Университетской клиники и заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Гринь Андрей Анатольевич**, д.м.н., руководитель отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Евзиков Григорий Юльевич**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Кордонский Антон Юрьевич**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Григорьев Андрей Юрьевич**, д.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, научный сотрудник отделения нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

**Дашьян Владимир Григорьевич**, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Дмитриев Александр Юрьевич**, к.м.н., ассистент кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Древалев Олег Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

**Кондаков Евгений Николаевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-организационной и методической работе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Коновалов Николай Александрович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий отделением спинальной нейрохирургии ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

**Кравец Леонид Яковлевич**, д.м.н., профессор, руководитель отделения нейрохирургии и патологии позвоночника Нижегородского межобластного нейрохирургического центра им. А.П. Фраермана (Нижегород, Россия)

**Левченко Олег Валерьевич**, профессор РАН, д.м.н., проректор по развитию медицинской деятельности ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Лихтерман Леонид Болеславович**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

**Петриков Сергей Сергеевич**, профессор РАН, д.м.н., директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Полунина Наталья Алексеевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Солодов Александр Анатольевич**, д.м.н., заместитель директора по научной работе Университетской клиники и доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Талыпов Александр Эрнестович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

**Тиссен Теодор Петрович**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)



**Трофимова Елена Юрьевна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковых методов диагностики и малоинвазивных методов лечения с использованием ультразвука ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

**Шабалов Владимир Алексеевич**, д.м.н., профессор, врач-нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Тюмень, Россия)

**Элиава Шалва Шалвович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий 3-м (сосудистым) отделением ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

**Гайдар Борис Всеволодович**, академик РАН, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)

**Гуляев Дмитрий Александрович**, д.м.н., главный научный сотрудник отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга № 2 и профессор кафедры нейрохирургии института последипломного образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Коновалов Александр Николаевич**, академик РАН, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой детской нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, почетный директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

**Кривошапкин Алексей Леонидович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом нейрохирургии Европейского медицинского центра (Москва), заведующий кафедрой нейрохирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия)

**Мануковский Вадим Анатольевич**, д.м.н., профессор кафедры военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, заместитель директора по клинической работе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург, Россия)

**Музлаев Герасим Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и нервных болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар, Россия)

**Парфенов Валерий Евгеньевич**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург, Россия)

**Рзаев Джамиль Афетович**, д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» (Новосибирск), доцент кафедры нейронаук Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета (Новосибирск, Россия)

**Свистов Дмитрий Владимирович**, к.м.н., доцент, начальник клиники нейрохирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)

**Суфианов Альберт Акрамович**, д.м.н., профессор, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Тюмень, Россия)

**Шулёв Юрий Алексеевич**, д.м.н., заслуженный врач РФ, руководитель отделения нейрохирургии ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (г. Санкт-Петербург), профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Акшулаков Серик Куандыкович**, д.м.н., профессор, председатель правления АО «Национальный центр нейрохирургии» (Астана, Республика Казахстан)

**Hu Shaoshan**, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Второй больницы при Харбинском медицинском университете (КНР)

**Rasulic Lukas**, профессор, руководитель отделения хирургии периферических нервов, функциональной нейрохирургии и хирургии боли Сербского клинического центра (Сербия)

**Servadei Franco**, доктор медицины, профессор, адъюнкт-профессор нейрохирургии Медицинского университета Пармы, руководитель отделения нейрохирургии госпиталя Arcispedale Santa Maria Nuova, Реджо-Эмилия (Италия)

**Slavin Konstantin**, профессор, руководитель отделения функциональной нейрохирургии клиники Университета Иллинойс (Чикаго, США)

**Spallone Aldo**, профессор, директор департамента клинической нейронауки в Неврологическом центре Лацио (Рим), атташе по науке посольства Италии в России (Италия)

**Tu Yong-Kwang**, доктор медицины, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Национального университета Тайваня (Тайвань)

**Zelman Vladimir**, доктор медицины, профессор, директор департамента анестезиологии и реаниматологии Университета Южной Калифорнии (США)

## THE JOURNAL OF THE RUSSIAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS

"Russian Journal of Neurosurgery" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).



# Russian Journal of NEUROSURGERY

S C I E N T I F I C - A N D - P R A C T I C A L J O U R N A L

*The scope of the Journal involves the aspects of practical neurosurgery, results of applied experimental studies and clinical trials, literature reviews, clinical guidelines, case reports, new methods and techniques in neurosurgery, neurology, radiation and functional diagnostics. The Journal informs about the upcoming events in neurosurgery, including announcement of workshops, training courses, Russian congresses of neurosurgeons, and international symposia.*

*There is a separate section, where the authors can publish historical essays on neurosurgery and outstanding neurosurgeons, anniversary events, and obituaries.*

FOUNDED IN 1998

3 VOL. 21  
'19

### Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,  
Moscow, 115478.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru) [www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent N.V. Sklifosovsky  
Research Institute for Emergency Medicine,  
Moscow Healthcare Department; Build 21,  
3 Bol'shaya Sukharevskaya Sq., Moscow  
129010, Russia (+7 (495) 680-95-73, +7  
(926) 187-48-75) or through your personal  
account on the website  
<https://www.therjn.com>

Editor E.G. Babaskina  
Proofreader V.E. Efremova  
Designer E.V. Stepanova  
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service  
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Project Manager  
N.A. Kovaleva +7 (499) 929-96-19,  
[n.kovaleva@abvpress.ru](mailto:n.kovaleva@abvpress.ru)

The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance

of Communications, Information  
Technologies, and Mass  
Media (ПН No. 77-7205  
dated 31 January 2001)

If materials are reprinted in whole  
or in part, reference must necessarily  
be made to the "Neyrokhirurgiya".

The editorial board is not responsible  
for advertising content.

The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.

ISSN 2587-7569 (Online)  
ISSN 1683-3295 (Print)

Neyrokhirurgiya.  
2019. Vol 21. No. 3. 1–120

© PH "ABV-Press", 2019

Pressa Rossii catalogue index:  
39895

Printed at the Mediacolor LLC  
2,000 copies

<http://www.therjn.com/jour/index>

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Krylov Vladimir V.**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the University Clinic and Head of the Department of Neurosurgery at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

**Grin Andrey A.**, MD, DMSc, Head of the Division of Emergency Neurosurgery at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; Professor of the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Evezikov Grigoriy Yu.**, MD, DMSc, Professor of the Department of Neural Diseases and Neurosurgery at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**EXECUTIVE SECRETARY**

**Kordonskiy Anton Yu.**, MD, Senior Researcher at the Division of Emergency Neurosurgery of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

**EDITORIAL BOARD**

**Grigoryev Andrey Yu.**, MD, DMSc, Head of the Neurosurgery Division at the National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, neurosurgeon of the Division of Neurosurgery at the N.N. Burdenko Principal Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Research Fellow at the Division of Neurosurgery of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

**Dashyan Vladimir G.**, MD, DMSc, Professor of the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Dmitriev Aleksandr Yu.**, MD, Teaching Assistant at the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Dreval Oleg N.**, MD, DMSc, Professor, Head of the Department of Neurosurgery at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Kondakov Evgeniy N.**, MD, DMSc, Professor, Deputy Director for research, organizational, and methodological work at the A.L. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of the V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Kononov Nikolay A.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Head of the Division of Spinal Neurosurgery at the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Kravets Leonid Ya.**, MD, DMSc, Professor, Head of the Department of Spine Neurosurgery and Pathology at the Nizhny Novgorod Interregional Neurosurgical Center n. a. A.P. Fraerman (Nizhny Novgorod, Russia)

**Levchenko Oleg V.**, Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Deputy Rector for the development of medical practice at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Likhтерman Leonid B.**, MD, DMSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Principal Research Fellow at the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Petrikov Sergey S.**, Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Polunina Natalya A.**, MD, Senior Researcher at the Division of Emergency Neurosurgery of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Associate Professor at the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Solodov Aleksandr A.**, MD, DMSc, Deputy Director for research work of the of the University Clinic and Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Talypov Aleksandr E.**, MD, DMSc, Leading Research Fellow at the Neurosurgery Division of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

**Tissen Teodor P.**, MD, DMSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Principal Research Fellow at the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Trofimova Elena Yu.**, MD, DMSc, Professor, Leading Research Fellow at the Research Division for Ultrasound Diagnosis and Ultrasound Minimally Invasive Treatments of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

**Shabalov Vladimir A.**, MD, DMSc, Professor, Neurosurgeon at the Federal Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Tyumen, Russia)

**Eliava Shalva Shalvovich**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor, Head of the 3<sup>rd</sup> (Neurovascular) Department at the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

**Balyazin Viktor A.**, MD, DMSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Neural Diseases and Neurosurgery at the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

**Gaidar Boris V.**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Neurosurgery at the S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Gulyaev Dmitry A.**, MD, DMSc, Leading Research Fellow at the Division of Brain and Spinal Tumors Surgery No. 2 and Professor of the Department of Neurosurgery of the Institute of Postgraduate Education of the V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Kononov Aleksandr N.**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatric Neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Professor at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Honorary Director of the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Krivoshapkin Alexey L.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor, Head of the Neurosurgery Division at the European Medical Center (Moscow), Head of the Department of Neurosurgery at the Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Principal Research Fellow at the E.N. Meshalkin National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia)

**Manukovskiy Vadim A.**, MD, DMSc, Professor of the Department of Military Surgery at the S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Professor of the Department of Neurosurgery at the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Director for clinical work at the Saint Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia)

**Muzlaev Gerasim G.**, MD, DMSc, Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Neural Diseases at the Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnodar, Russia)

**Parfenov Valeriy E.**, MD, DMSc, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Saint Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia)

**Rzaev Dzhamil A.**, MD, DMSc, Chief Doctor at the Federal Center for Neurosurgery (Novosibirsk), Associate Professor at the Department of Neurosciences of the Institute of Medicine and Psychology of the Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia)

**Svistov Dmitry V.**, MD, Associate Professor, Head of the Neurosurgery Clinic at the S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Sufianov Albert A.**, MD, DMSc, Professor, Chief Doctor at the Federal Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Tyumen, Russia)

**Shulev Yuriy A.**, MD, DMSc, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Neurosurgery Division at the City Multi-Speciality Hospital No. 2 (Saint Petersburg), Professor of the Neurosurgery Department at the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Akshulakov Serik K.**, MD, DMSc, Professor, Chairman of the Board at the National Center for Neurosurgery (Astana, Republic of Kazakhstan)

**Hu Shaoshan**, Professor, Head of the Neurosurgery Division at the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University (China)

**Rasulic Lukas**, Professor, Head of the Department of Peripheral Nerve Surgery, Functional Neurosurgery and Pain Surgery at the Clinical Center of Serbia (Сербия)

**Servadei Franco**, PhD, Professor, Adjunct Professor of Neurosurgery at Medical School, University of Parma, Director of Neurosurgery Department at the Arcispedale Santa Maria Nuova Hospital of Reggio Emilia (Italy)

**Slavin Konstantin**, Professor, Head of Section of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University of Illinois at Chicago (USA)

**Spallone Aldo**, Professor, Head of the Department of Neurosciences at the Neurological Center of Latium (Rome), Scientific attaché of Italian Embassy in Russia (Italy)

**Tu Yong-Kwang**, MD, Professor, Chairman of the Department of Neurosurgery at the College of Medicine and Hospitals of the National Taiwan University (Taiwan)

**Zelman Vladimir**, MD, Professor, Director of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, University of Southern California (Los Angeles, USA)

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНАЯ РАБОТА

- А.С. Токарев, М.В. Синкин, Е.Н. Рожнова, В.Н. Степанов, В.А. Рак*  
Радиохирургическое лечение тригеминальной невралгии: опыт центра радиохирургии  
Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского .....12
- Э.Ю. Казакова, А.А. Гринь*  
Эпидемиология и особенности сочетанных повреждений у пострадавших  
с переломами позвоночника в результате падения с высоты .....21
- А.А. Булкин, А.Е. Боков, С.Г. Млявых, Л.Я. Кравец, Ю.Д. Авдонина*  
Техника перкутанного артродеза дугоотростчатых суставов  
в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника .....29
- М.В. Синкин, А.Е. Осадчий, М.А. Лебедев, К.В. Волкова, М.С. Кондратова, И.С. Трифонов, В.В. Крылов*  
Пассивное речевое картирование высокой точности во время операций  
по поводу глиом доминантного полушария .....37
- Г.В. Гаврилов, А.В. Станишевский, Б.В. Гайдар, Д.В. Свистов, К.Н. Бабичев, Б.Г. Адлейба*  
Комплексный анализ МРТ-признаков в дифференциальной диагностике идиопатической  
нормотензивной гидроцефалии. Предикторы эффективности хирургического лечения .....44
- А.А. Каландари, О.В. Левченко, Д.Е. Закондырин, Н.Ю. Кутровская*  
Анатомическое исследование возможностей эндоскопической трансназальной и эндоскопической  
трансорбитальной медиальной орбитотомии и декомпрессии зрительного нерва .....52

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.Е. Парфенов, Е.В. Зиновьев, П.Г. Туниманов, В.В. Солошенко, Ю.В. Аникин, Д.В. Костяков*  
Мультидисциплинарный подход к кожной пластике дефектов черепа,  
сформировавшихся после установки имплантатов .....58
- А.С. Никитин, А.А. Каландари*  
Гематома желтой связки как причина стеноза позвоночного канала  
на поясничном уровне (серия из 3 клинических наблюдений) .....66

## ЛЕКЦИЯ

- Б.В. Мартынов, Р.С. Мартынов, Д.В. Свистов*  
Первичные герминогенные опухоли центральной нервной системы .....73

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- В.А. Смирнов, А.А. Гринь*  
Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 2 .....83
- З.А. Залаялова*  
Глубокая стимуляция головного мозга. Каким образом она контролирует движения  
при болезни Паркинсона? .....93

## ИСТОРИЯ НЕЙРОХИРУРГИИ

- Б.Л. Лихтерман, М.Н. Козовенко*  
Репрессированная нейрохирургия: жизнь и творчество М.С. Скобло .....100

## СОБЫТИЯ В РОССИЙСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ В 2019 Г. .... 118



## CONTENTS

## ORIGINAL REPORT

- A.S. Tokarev, M.V. Sinkin, E.N. Rozhnova, V.N. Stepanov, V.A. Rak*  
**Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: experience of the Radiosurgery Center of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine** .....12
- E. Yu. Kazakova, A.A. Grin*  
**Epidemiology and characteristics of complicated injuries in patients with spinal fractures as a result of catatrauma** .....21
- A.A. Bulkin, A.E. Bokov, S.G. Mlyavykh, L.Ya. Kravets, Yu.D. Avdonina*  
**Percutaneous facet joints arthrodesis technology in surgical treatment of degenerative diseases of lumbar spine.** .....29
- M.V. Sinkin, A.E. Osadchiy, M.A. Lebedev, K.V. Volkova, M.S. Kondratova, I.S. Trifonov, V.V. Krylov*  
**High resolution passive speech mapping in dominant hemisphere glioma surgery** .....37
- G.V. Gavrilov, A.V. Stanishevskiy, B.V. Gaydar, D.V. Svistov, K.N. Babichev, B.G. Adleyba*  
**Computerized predictive model for differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus based on complex analysis of MRI image.** .....44
- A.A. Kalandari, O.V. Levchenko, D.E. Zakondyrin, N. Yu. Kutrovskaya*  
**Anatomical study of the possibilities of endoscopic transnasal and endoscopic transorbital medial orbitotomy and decompression of the optic nerve** .....52

## FOR PRACTITIONERS

- V.E. Parfenov, E.V. Zinoviev, P.G. Tunimanov, V.V. Soloshenko, Yu.V. Anikin, D.V. Kostyakov*  
**A multidisciplinary approach to skin plastic of skull defects formed after implantation** .....58
- A.S. Nikitin, A.A. Kalandari*  
**Ligamentum flavum hematoma as a cause of degenerative lumbar stenosis (3 clinical cases)** .....66

## LECTURE

- B.V. Martynov, R.S. Martynov, D.V. Svistov*  
**Primary germ cell tumors of the central nervous system.** .....73

## LITERATURE REVIEW

- V.A. Smirnov, A.A. Grin*  
**Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 2** .....83
- Z.A. Zalyalova*  
**Deep brain stimulation. How it controls movements in Parkinson's disease?** .....93

## HISTORY OF NEUROSURGERY

- B.L. Lichterman, M.N. Kozovenko*  
**Neurosurgery repressed: life and works of Max Skoblo** .....100

## RUSSIAN NEUROSURGERY EVENTS IN 2019 ..... 118

# РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРИГЕМИНАЛЬНОЙ НЕВРАЛГИИ: ОПЫТ ЦЕНТРА РАДИОХИРУРГИИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМ. Н.В. СКЛИФОВСКОГО

А.С. Токарев, М.В. Синкин, Е.Н. Рожнова, В.Н. Степанов, В.А. Рак

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
Департамента здравоохранения  
г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

**Контакты:** Алексей Сергеевич Токарев [mail@rsshklif.ru](mailto:mail@rsshklif.ru)

**Цель исследования** — оценка ранних результатов радиохирургического лечения (РХЛ) фармакорезистентной тригеминальной невралгии (ТН) различной этиологии.

**Материалы и методы.** В центре радиохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 01.01.2016 по 01.07.2018 проведено РХЛ 14 пациентов с фармакорезистентным течением ТН. По данным магнитно-резонансной томографии у 7 пациентов до лечения был выявлен нейроваскулярный конфликт, у 2 — демиелинизация корешка тройничного нерва вследствие рассеянного склероза, а у 5 пациентов патологии головного мозга не обнаружено. Проведено облучение цистернальной порции тройничного нерва на расстоянии 7,5 мм от места выхода из ствола мозга с предписанной дозой (ПД) до 90 Гр. Период наблюдения за больными составил 8–20 мес. Оценивали разницу фракционной анизотропии (ФА) на пораженной и здоровой сторонах у пациентов с ТН до проведения РХЛ, распределяя их по 2 группам: с выраженным снижением ФА и с умеренным снижением.

**Результаты.** Все пациенты, прошедшие РХЛ с ПД >80 Гр (85,7 %), отметили уменьшение интенсивности боли или ее полное исчезновение. У 11 (78,5 %) пациентов обезболивающий эффект проявился спустя 3–6 нед после РХЛ, у 1 — через 3 мес. Полное купирование болевого синдрома произошло у больного с идиопатической ТН II типа (ПД 84 Гр) через 3 мес после РХЛ, у пациента с нейроваскулярным конфликтом и ТН I типа (ПД 86 Гр) — через 6 нед, у больного с рассеянным склерозом и ТН I типа (ПД 81 Гр) — через 3 нед. У последнего через 12 мес после РХЛ боль вернулась, но с меньшей интенсивностью. У 2 (14,3 %) пациентов (ПД 80 Гр) за 6 мес наблюдения положительный эффект не наступил. Гипестезия участка лица (осложнение РХЛ) диагностирована лишь у 1 (7,2 %) пациента спустя 8 мес после РХЛ и сохранялась на протяжении 6 нед, постепенно регрессируя. Статистически значимой корреляции между снижением ФА и исходом РХЛ не выявлено, однако отмечено, что исход был более благоприятным у пациентов с умеренным снижением ФА.

**Заключение.** РХЛ фармакорезистентных форм ТН с ПД >80 Гр значительно уменьшает выраженность болевого синдрома через 3–6 нед и более и характеризуется низким риском развития осложнений.

**Ключевые слова:** тригеминальная невралгия, нейроваскулярный конфликт, рассеянный склероз, фармакорезистентность, радиохирургическое лечение, фракционная анизотропия

**Для цитирования:** Токарев А.С., Синкин М.В., Рожнова Е.Н. и др. Радиохирургическое лечение тригеминальной невралгии: опыт центра радиохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. *Нейрохирургия* 2019;21(3): 11–20.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-11-20

## Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: experience of the Radiosurgery Center of the N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

A.S. Tokarev, M.V. Sinkin, E.N. Rozhnova, V.N. Stepanov, V.A. Rak

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department;  
3 Bol'shaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia

**The study objective** is to evaluate early results of radiosurgical treatment (RST) of drug-resistant trigeminal neuralgia (TN) of various etiology.

**Materials and methods.** Between 01.01.2016 and 01.07.2018 at the Radiosurgery Center of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 14 patients with drug-resistant TN underwent RST. Per magnetic resonance imaging, prior to treatment 7 patients had neurovascular conflict, 2 had demyelination of the root of the trigeminal nerve due to multiple sclerosis, and 5 patients showed no pathologies of the brain. Irradiation of the cisternal portion of the trigeminal nerve at the distance of 7.5 mm from the entry into the brainstem with prescribed dose of 90 Gy was performed. Follow-up period was 8–20 months. The difference in fractional anisotropy (FA) at the affected and healthy sides was evaluated in patients with TN prior to RST to divide them into 2 groups: with significant FA decrease and with moderate FA decrease.

**Results.** All patients who underwent RST with PD >80 Gy (85.7 %) noted decreased level of pain or its full disappearance. In 11 (78.5 %) patients, anesthetic effect manifested itself 3–6 weeks after RST, in 1–3 months after RST. Full analgesic effect was achieved in a patient with idiopathic type II TN (PD 84 Gy) 3 months after RST, in a patient with neurovascular conflict and type I TN (PD 86 Gy) 6 weeks after RST, in a patient with multiple sclerosis and type I TN (PD 81 Gy) 3 weeks after RST. In the last-mentioned patient, pain returned 12 months after RST but with lower intensity. In 2 (14.3 %) patients (PD 80 Gy), no positive effect was observed in 6 months of follow up. Hypesthesia of a face area (RST complication) was diagnosed in only 1 (7.2 %) patient 8 months after RST, and it persisted for 6 weeks gradually regressing. There was no statistically significant correlation between FA decrease and RST outcome, but it was observed that outcome was more favorable in patients with moderately decreased FA.

**Conclusion.** RST of drug-resistant forms of TN with PD >80 Gy significantly reduces pain syndrome 3–6 weeks after treatment and is characterized by low risk of complications.

**Key words:** trigeminal neuralgia, neurovascular conflict, multiple sclerosis, drug-resistance, radiosurgical treatment, fractional anisotropy

**For citation:** Tokarev A.S., Sinkin M.V., Rozhnova E.N. et al. Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: experience of the Radiosurgery Center of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(3):11–20.

## ВВЕДЕНИЕ

Тригеминальная невралгия (ТН) — хроническое рецидивирующее заболевание, которое проявляется разнообразными по характеру лицевыми болями, возникающими в зоне сенсорной иннервации лица ветвями V пары черепных нервов. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость составляет до 4 случаев на 100 тыс. человек в год, распространенность достигает 30–50 случаев на 100 тыс. человек.

В зависимости от причины, характера боли, а также степени нарушения качества жизни пациента существуют различные подходы к лечению ТН. Его начинают с медикаментозной терапии. При неэффективности или непереносимости консервативной терапии возможно хирургическое лечение, одним из вариантов которого является радиохирургическое (РХЛ). Его достоинствами считают минимальную инвазивность, безопасность, высокую эффективность, а также специфичность воздействия на этиологические факторы и возможность повторного облечения.

С момента изобретения аппаратов «гамма-нож» и «кибер-нож» в мире выполнено более 13 тыс. радиохирургических операций при фармакорезистентной ТН различной этиологии [1]. Неоднократно предпринимались попытки подбора оптимальной предписанной дозы (ПД) в зависимости от характера болевого синдрома [2], анатомических особенностей тройничного нерва [3], но к единому мнению исследователи так и не пришли.

**Цель данного исследования** — оценка ранних результатов РХЛ фармакорезистентной ТН различной этиологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В центре радиохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 01.01.2016 по 01.07.2018 РХЛ на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta, Швеция) проведено у 14 пациентов с фармакорезистентным течением ТН. Возраст пациентов к моменту лечения варьировал от 49 до 84 лет (медиана (Me) 66,5 года, 25-й и 75-й процентиля<sup>1</sup> соответственно 76 и 55 лет). Соотношение мужчин и женщин — 1 : 5. Длительность заболевания составляла от 3 до 20 лет. Выраженность боли до лечения варьировала от 5 до 10 баллов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (Me 9 [7; 10]).

У всех пациентов выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате Signa HDxt с индукцией магнитного поля 3 Тл (GE Healthcare, США). Протокол сканирования включал следующие режимы: T1- и T2-взвешенные изображения высокого разрешения в режиме 3D CUBE с толщиной среза 1 мм; режим FIESTA-C (fast imaging employing steady state acquisition) с толщиной среза 0,6 мм [4].

До проведения РХЛ у 9 пациентов МРТ выполнена в режиме диффузионно-тензорных изображений (ДТИ) с толщиной среза 2 мм на уровне тройничных

<sup>1</sup>Далее в тексте указаны в квадратных скобках.

нервов для качественной и количественной оценки направленной диффузии. Макроструктурные изменения проявлялись в виде уменьшения толщины нерва на трехмерных реконструкциях, а также нарушения конфигурации и прямолинейности хода. Микроструктурные изменения оценивали путем измерения показателей фракционной анизотропии (ФА) и среднего коэффициента диффузии (mean diffusivity, MD). Показатель ФА позволяет количественно оценить, насколько направленной (анизотропной) является диффузия в интересующей области. Диффузия может быть изотропной, т. е. происходить во всех плоскостях в равной степени, — в таком случае ФА будет равна 0, а трехмерную модель такой диффузии можно представить в виде сферы. Диффузия может быть анизотропной или направленной — показатель ФА при этом будет равен 1, величина одного из векторов диффузии будет превышать величину остальных, а трехмерная модель такой диффузии будет представлять собой эллипс. Направленность диффузии в структурах центральной нервной системы (белом веществе, черепных нервах) определяется их фибриллярной структурой и наличием миелиновой оболочки. Благодаря такому строению молекулы жидкости диффундируют вдоль волокон (преобладает продольная диффузия), а радиальная диффузия (направленная к периферии волокна) практически отсутствует; ФА в таком случае будет стремиться к 1. При различных патологических изменениях, вследствие которых нарушается целостность миелиновой оболочки аксонов в белом веществе и черепных нервов (например, при демиелинизации), а также их фибриллярной структуры (например, при глиозных рубцовых изменениях), начинает увеличиваться диффузия в радиальном (поперечном) направлении. В таких случаях направленность (анизотропия) снижается, а ФА стремится к 0 [5, 6].

Показатель MD в значительной степени схож с измеряемым коэффициентом диффузии: он отражает то, насколько свободно происходит диффузия в зоне интереса (но без учета ее направленности). В тканях диффузия молекул жидкости в норме ограничена из-за наличия таких препятствий, как мембраны клеток и их органеллы, и усиление диффузии отмечается в кистозных образованиях, где эти препятствия отсутствуют. При патологических изменениях диффузия может усиливаться вследствие, например, уменьшения количества клеток на фоне некроза, кистозных рубцовых изменений, а также при вазогенном отеке за счет увеличения объема жидкости, находящейся в межклеточном пространстве. Ограничение диффузии происходит при цитотоксическом отеке за счет увеличения объема клеток или при опухолевом процессе за счет увеличения количества клеток, в обоих случаях объем межклеточного пространства уменьшается. Условно считается, что измеряемый коэффициент диффузии в норме равен  $1 \cdot 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, а при ослаблении или усилении

диффузии этот показатель соответственно меньше или больше указанного значения. Однако выбранное значение, равное  $1 \cdot 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, является весьма условным, и в действительности разные ткани имеют разный MD в зависимости от их гистологического строения. В связи с этим при анализе данных необходимо осуществлять нормализацию показателей (сравнение с показателями в контралатеральном полушарии) [5, 6].

Уровень ФА измеряли путем выбора интересующей области постоянной формы на цистернальной порции тройничного нерва на расстоянии 7,5 мм от места выхода из ствола (это предполагаемая область облучения). Для повышения точности измерений проводили предварительное совмещение ДТИ с анатомическими изображениями высокого разрешения, с этой целью использовали программное обеспечение производителя томографа — станцию клинических приложений (GE Healthcare, США).

У 7 пациентов был выявлен нейроваскулярный конфликт (НВК), у 2 — демиелинизация корешка тройничного нерва вследствие рассеянного склероза (РС); у 5 пациентов патологии головного мозга не обнаружено. У 1 из пациентов с НВК была выполнена микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, через 1 год симптомы заболевания возобновились, в последующем на протяжении 7 лет безуспешно проводилась консервативная терапия. У остальных пациентов были выявлены противопоказания к оперативному лечению (сопутствующие заболевания).

У всех пациентов выполнено облучение цистернальной порции тройничного нерва (рис. 1) на расстоянии 7,5 мм от места выхода из ствола мозга с ПД до 90 Гр. Наблюдение за больными продолжалось 8–20 мес.

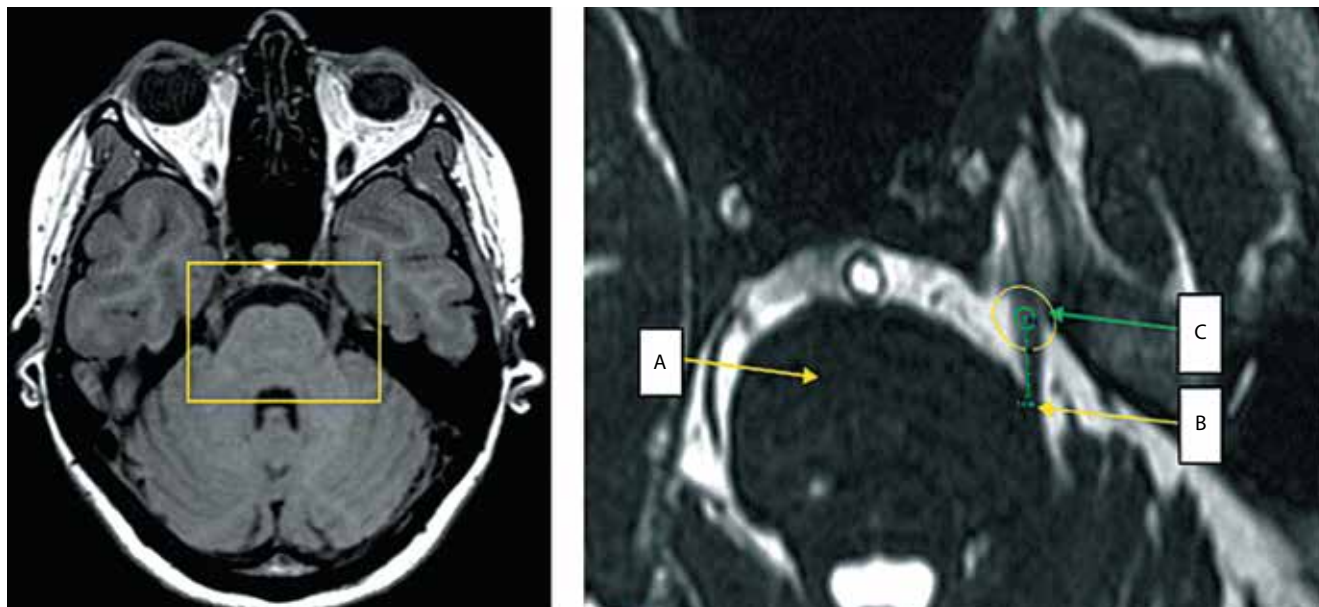
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, прошедшие РХЛ фармакорезистентной ТН различной этиологии с ПД >80 Гр на цистернальную порцию корешка тройничного нерва (85,7 %), отметили уменьшение интенсивности боли или ее полное исчезновение. У 11 (78,5 %) пациентов обезболивающий эффект проявился спустя 3–6 нед после лечения, у 1 — через 3 мес (см. таблицу).

Болевой синдром был полностью купирован у пациента с идиопатической ТН II типа (ПД 84 Гр) через 3 мес после РХЛ, у пациента с НВК и ТН I типа (ПД 86 Гр) — через 6 нед, у пациента с РС и ТН I типа (ПД 81 Гр) — через 3 нед. У того же пациента с РС через 12 мес после РХЛ симптомы заболевания возобновились, но с меньшей интенсивностью (5 баллов по ВАШ, до РХЛ — 9 баллов).

У 2 (14,3 %) пациентов, прошедших РХЛ с ПД 80 Гр, за 6 мес наблюдения положительный результат не получен. Один из этих пациентов длительно болеет РС (вторичная ТН II типа, 10 баллов по ВАШ), у 2-го — идиопатическая ТН II типа (8 баллов по ВАШ).





**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография до радиохирургического лечения, режим T2 с быстрой визуализацией (fast imaging employing steady-state acquisition). Аксиальная плоскость в программе Leksell Gamma Plan 10.1. Ход левого тройничного нерва в предмостовой цистерне. А — варолиев мост; В — место выхода корешка тройничного нерва из ствола головного мозга (dorsal root entry zone); С — цистернальная порция тройничного нерва. Желтой линией обозначена кривая изодозы 45 Гр

**Fig. 1.** Fast T2-weighted magnetic resonance imaging (fast imaging employing steady-state acquisition). Axial plane in the Leksell Gamma Plan 10.1 software. The left trigeminal nerve in the preponine cistern. A — pons Varolii; B — trigeminal dorsal root entry zone; C — cisternal portion of the trigeminal nerve. Yellow line shows the isodose curve of 45 Gy

Осложнение РХЛ в виде гипестезии участка лица было диагностировано лишь у 1 (7,2 %) пациента спустя 8 мес после РХЛ; оно сохранялось на протяжении 6 нед и постепенно регрессировало. Гипестезия возникла у больного с НВК и ТН I типа, который подвергся облучению с ПД 90 Гр.

Опираясь на имеющиеся данные научной литературы, в своей работе мы оценивали разницу ФА на пораженной и здоровой сторонах у большинства пациентов с ТН до проведения РХЛ, распределяя их по 2 группам: с выраженным снижением ФА (ФА на пораженной стороне меньше, чем на здоровой, на 0,3 и более) и с умеренным снижением (разница между показателями ФА не превышает 0,3) [7, 8]. Ввиду небольшого размера статистической выборки, ее неоднородности и недостаточной длительности периода наблюдения статистически значимой корреляции между снижением ФА и исходом РХЛ мы не выявили. Однако более благоприятный исход наблюдался чаще у пациентов с умеренным снижением ФА. При этом у 2 пациентов с отсутствием положительного эффекта в течение 6 мес после РХЛ выявлено выраженное снижение ФА.

### ОБСУЖДЕНИЕ

По характеру жалоб различают ТН I и II типа, при которых болевой синдром носит соответственно пароксизмальный или постоянный характер, а также нейропатическую, деафферентационную, постгерпетическую и атипичную лицеую боль [9].

Патогенез болевого синдрома при ТН изучен недостаточно полно. Существуют 2 главные теории возникновения боли: периферическая и центральная. Согласно первой, болевая импульсация обусловлена прогрессирующей дистрофией периферических ветвей самого нерва, в результате чего развивается деафферентационная гиперчувствительность и нарушаются процессы центрального торможения. Это подтверждено рядом экспериментальных исследований, в том числе морфологическим анализом тканей после ризотомии [10]. Согласно центральной теории боль возникает из-за деполяризации клеточных мембран нервных волокон и увеличения плотности натриевых каналов, что приводит к генерации эктопических импульсов [11, 12].

Предложенная Г. Сгусси и соавт. в 2016 г. классификация включает 3 типа ТН: классическую, вторичную и идиопатическую [13]. При классической ТН причиной болевого синдрома является конфликт корешка тройничного нерва с верхней мозжечковой или передней нижней мозжечковой артерией [14, 15]. Во время пульсации возникает постоянное воздействие на нерв с последующим повреждением его оболочки и формированием очага демиелинизации, которое проявляется болевым синдромом [16]. Вторичную ТН вызывают любые заболевания, приводящие к повреждению корешка нерва, такие как РС, опухоли в области мостомозжечкового угла. По данным различных исследований, у 3–4 % больных РС выявляют ТН, которую связывают с демиелинизирующим повреждением

Результаты радиохирургического лечения фармакорезистентной тригеминальной невралгии

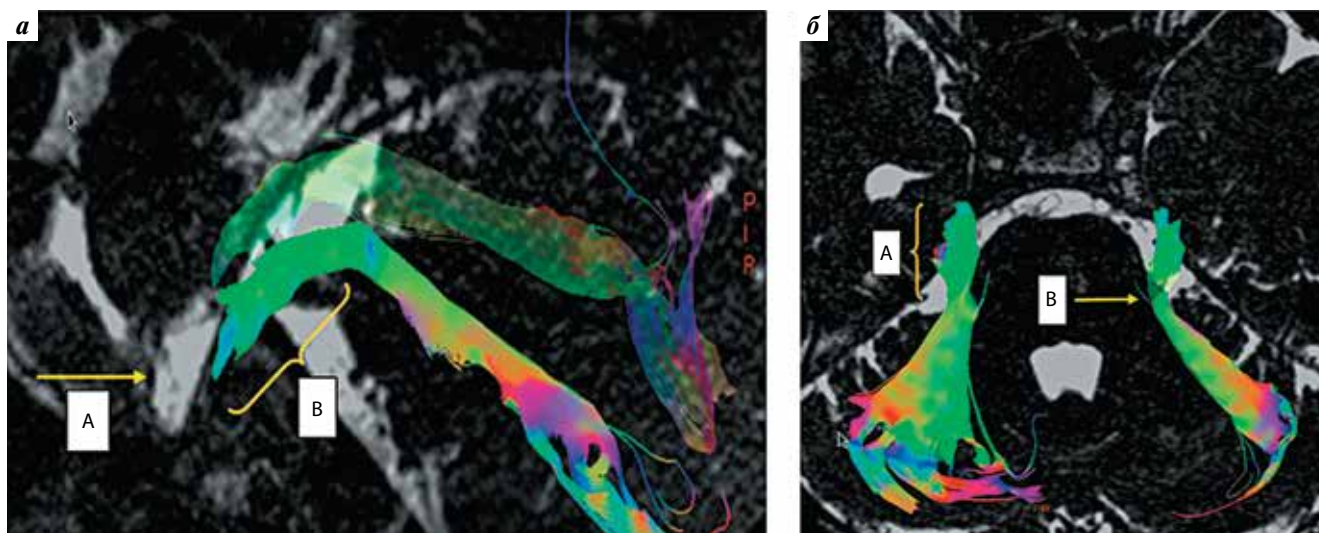
Results of radiosurgical treatment of drug-resistant trigeminal neuralgia

| Пол, возраст пациента<br>Patient's sex, age | Характеристики тригеминальной невралгии<br>Characteristics of trigeminal neuralgia |                              |                                      | Разница фракционной анизотропии на стороне поражения и здоровой стороне до лечения<br>Difference in fractional anisotropy between the affected and healthy sides prior to treatment | Характеристики лечения<br>Treatment characteristics |                                                                                 |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Тип<br>Type                                                                        | Этиология<br>Etiology        | Длительность, лет<br>Duration, years |                                                                                                                                                                                     | Предписанная доза, Гр<br>Prescribed dose, Gy        | Время появления эффекта<br>Time to effect                                       |
| Жен., 52 года<br>Fem., 52 years             | I                                                                                  | Классическая<br>Classical    | 20                                   | 0,74                                                                                                                                                                                | 90,0                                                | 3 нед<br>3 weeks                                                                |
| Жен., 58 лет<br>Fem., 58 years              | II                                                                                 | Идиопатическая<br>Idiopathic | 9                                    | 0,48                                                                                                                                                                                | 84,0                                                | 6 нед<br>6 weeks                                                                |
| Муж., 65 лет<br>Male, 65 years              | I                                                                                  | Классическая<br>Classical    | 15                                   | 0,59                                                                                                                                                                                | 83,0                                                | 3 мес<br>3 months                                                               |
| Муж., 76 лет<br>Male, 76 years              | I                                                                                  | Классическая<br>Classical    | 11                                   | —                                                                                                                                                                                   | 84,0                                                | 3 нед<br>3 weeks                                                                |
| Жен., 60 лет<br>Fem., 60 years              | I                                                                                  | Вторичная<br>Secondary       | 8                                    | —                                                                                                                                                                                   | 81,0                                                | 1 мес<br>1 month                                                                |
| Жен., 55 лет<br>Fem., 55 years              | I                                                                                  | Идиопатическая<br>Idiopathic | 3                                    | 0,45                                                                                                                                                                                | 87,5                                                | 5 нед<br>5 weeks                                                                |
| Жен., 84 года<br>Fem., 84 years             | I                                                                                  | Классическая<br>Classical    | 4                                    | 0,50                                                                                                                                                                                | 86,0                                                | 5 нед<br>5 weeks                                                                |
| Жен., 49 лет<br>Fem., 49 years              | II                                                                                 | Вторичная<br>Secondary       | 3                                    | 0,15                                                                                                                                                                                | 80,0                                                | Без эффекта в течение 6 мес наблюдения<br>No effect during the follow-up period |
| Жен., 80 лет<br>Fem., 80 years              | 2                                                                                  | Идиопатическая<br>Idiopathic | 6                                    | 0,22                                                                                                                                                                                | 80,0                                                | Без эффекта в течение 6 мес наблюдения<br>No effect during the follow-up period |
| Муж., 70 лет<br>Male, 70 years              | I                                                                                  | Классическая<br>Classical    | 12                                   | —                                                                                                                                                                                   | 86,0                                                | 1 мес<br>1 month                                                                |
| Жен., 55 лет<br>Fem., 55 years              | I                                                                                  | Классическая<br>Classical    | 5                                    | 0,50                                                                                                                                                                                | 85,0                                                | 5 нед<br>5 weeks                                                                |
| Жен., 64 года<br>Fem., 64 years             | I                                                                                  | Идиопатическая<br>Idiopathic | 9                                    | 0,32                                                                                                                                                                                | 82,0                                                | 6 нед<br>6 weeks                                                                |
| Жен., 69 лет<br>Fem., 69 years              | II                                                                                 | Идиопатическая<br>Idiopathic | 7                                    | —                                                                                                                                                                                   | 88,0                                                | 3 нед<br>3 weeks                                                                |
| Жен., 57 лет<br>Fem., 57 years              | I                                                                                  | Классическая<br>Classical    | 10                                   | —                                                                                                                                                                                   | 86,0                                                | 3 нед<br>3 weeks                                                                |

спинального тригеминального комплекса [17–19]. Идиопатическую ТН отличает отсутствие явных структурных причин для возникновения боли. Диагноз устанавливают лишь при исключении всех иных заболеваний.

Диагностика ТН, помимо клинического осмотра и нейрофизиологических исследований, включает проведение МРТ высокого разрешения. Однако, опи-

раясь только на анатомические данные МРТ, судить о наличии демиелинизации нерва, лежащей в основе патогенеза болевого синдрома при классической и симптоматической ТН, затруднительно [17–19], поэтому для оценки макро- и микроструктурных изменений протокол был дополнен диффузионно-тензорным режимом (рис. 2). Нарушение целостности нервов, например вследствие демиелинизации, про-



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография, трехмерная реконструкция тройничных нервов у пациента с идиопатической левосторонней тригеминальной невралгией (нервы без признаков патологических изменений): а – сагиттальная плоскость. А – меккелева полость; В – порция трактов тройничного нерва; б – аксиальная плоскость. А – порция трактов тройничного нерва; В – место выхода корешка тройничного нерва из ствола мозга

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging, 3D reconstruction of the trigeminal nerves in a patient with idiopathic trigeminal neuralgia on the left (nerves without signs of pathological changes): a – sagittal plane. A – Meckel cavity; B – portion of trigeminal tracts; б – axial plane. A – portion of trigeminal tracts; B – trigeminal dorsal root entry zone

является снижением ФА и повышением MD [4], однако понижение ФА является более значимым и чувствительным признаком [4, 20, 21].

В ходе проведенных ранее исследований была выявлена статистически значимая связь между степенью снижения ФА и уменьшением выраженности болевого синдрома после проведения микроваскулярной декомпрессии: чем сильнее снижена ФА у пациента до операции, тем выше вероятность уменьшения интенсивности боли после декомпрессии. Это объясняется тем, что низкие значения ФА свидетельствуют о демиелинизации, подтверждая компрессию нерва сосудом, а следовательно, и лучший прогноз декомпрессии [8]. В результате исследований показатель ФА признан количественным признаком демиелинизации, в связи с чем он может служить биомаркером клинической выраженности ТН [7]. Таким образом, накопление данных об изменении показателей направленной диффузии может способствовать определению этиологии ТН, выраженности микроструктурного повреждения тройничного нерва и прогноза РХЛ. Еще одним перспективным направлением может быть измерение показателей ДТИ после РХЛ. Это позволит получить данные о степени деструкции корешка и выявить связь со степенью уменьшения выраженности боли.

Лечение диагностированной ТН начинают с подбора лекарственной терапии. Для классической ТН препаратами выбора являются карбамазепин или окскарбазепин, а пациентам с преимущественно нейропатическим характером боли назначают габапентин и прегабалин [13].

При развитии резистентности к лекарственной терапии или ее непереносимости пациентам может быть рекомендовано хирургическое лечение:

1. Чрескожное: высокочастотная селективная ризотомия, ретрогассеральная ризотомия глицеролом и баллонная компрессия узла Гассера.
2. Микрохирургическое: микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, нейротомия корешка тройничного нерва.
3. РХЛ на аппаратах «гамма-нож» [2, 22], «кибернож» [23].

При подтвержденном НВК наиболее эффективной хирургической операцией признана микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва. Положительный результат регистрируется примерно у 87 % пациентов, однако она считается наиболее травматичным способом лечения из всех немедикаментозных. Как и любая операция, связанная с трепанацией черепа, она связана с риском таких осложнений, как ликворея, тромбоз венозных синусов, нагноение раны. Обезболивающий эффект сохраняется у 84 % больных более 5 лет. Частота рецидивов боли невысока – примерно 14 % [12]. Применение этого вида хирургического лечения ограничено необходимостью обязательного подтверждения этиологии болей и требованиями к оценке общего риска вмешательства исходя из соматического статуса пациента.

Осложнением деструктивных методов лечения ТН нередко бывает возникновение гипестезии участков лица. После высокочастотной селективной ризотомии гипестезию лица отмечают около 67 % пациентов. Для

этого метода характерна высокая частота рецидивов заболевания и низкая продолжительность обезболивания — в среднем до 3 мес. Преимущества метода заключаются в незамедлительном получении положительного эффекта, неспецифичности (эффективности в отношении ТН любой этиологии) и возможности многократного применения [23, 24].

Несмотря на то что механизм обезболивания при использовании методов нейромодуляции для лечения ТН до конца не изучен, их применяют при выраженном нейропатическом характере болевого синдрома, лечение которого с помощью других методик не увенчалось успехом. По данным ряда исследований, при хронической стимуляции моторной коры головного мозга отмечено усиление кровотока в таламусе, поясной извилине [25, 26]. Положительный результат получен у 84 % пациентов при длительности наблюдения 30,7 мес. Уменьшение обезболивающего эффекта успешно корректируют путем перепрограммирования параметров стимуляции. Один из недостатков данного метода — его инвазивность и высокая стоимость имплантируемого стимулятора [27].

Радиохирургическое воздействие может использоваться для лечения всех видов ТН. Механизм РХЛ сводится к прерыванию цепи патологической импульсации путем выключения афферентации по тройничному нерву без чрезмерного повреждения структуры самого нерва. Это сочетание обуславливает эффективность и безопасность лечения, однако радикальность воздействия невелика. Рецидив ТН возникает у 25 % больных, но эффективность повторного облучения сохраняется [1]. Согласно метаанализу, проведенному A. Gubian и соавт., эффективность РХЛ классической ТН I и II типа составляет 71 %, а более 64 % пациентов отмечают аналгетический эффект в течение 5 и более лет после облучения. Среди осложнений РХЛ авторы выявили временное онемение и дизестезию у 28 % пациентов, снижение слуха — у 0,74 % [1].

В научных источниках, опубликованных до 2014 г., мишенью радиохирургических операций при ТН считалась зона входа корешка тройничного нерва в ствол

мозга, обозначаемая аббревиатурой DREZ (dorsal root entry zone) (см. рис. 1). При облучении этой зоны с ПД до 90 Гр (в зависимости от особенностей анатомии этой области) развитие онемения лица выявлено преимущественно у пациентов с длиной корешка тройничного нерва >11 мм [3].

Большинство работ, опубликованных после 2014 г., посвящено облучению цистернальной порции тройничного нерва, располагающейся на расстоянии 4–14 мм от ствола (см. рис. 1). Это позволяет уменьшить лучевую нагрузку на структуры ствола головного мозга, снизить риск осложнений и одновременно увеличить ПД, повышая эффективность лечения [28].

Наш опыт РХЛ 14 пациентов всех 3 этиологических типов ТН на аппарате «гамма-нож» с облучением цистернальной порции корешка тройничного нерва продемонстрировал, что эффективность воздействия не зависит от первопричины заболевания. Полученные результаты аналогичны тем, которые описаны в научной литературе, за исключением значительно меньшей частоты транзиторных осложнений, которые мы наблюдали лишь у 1 пациента. Отсутствие клинического улучшения за 6 мес наблюдения у 2 пациентов с симптоматической и классической ТН (с РС и НВК) после РХЛ с ПД 80 Гр не противоречит данным других исследователей. Дальнейшее изучение РХЛ должно быть направлено на уточнение его эффективности и безопасности при ТН различного генеза. Для этого необходимо увеличение выборки пациентов при сохранении стандартизированной программы диагностики и облучения, например предлагаемой в данной работе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При фармакорезистентных формах ТН облучение цистернальной порции корешка тройничного нерва с ПД >80 Гр значительно уменьшает выраженность болевого синдрома через 3–6 нед и характеризуется низким риском развития осложнений.

Оценка отсроченных результатов РХЛ при ТН требует дальнейшего накопления опыта.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gubian A., Rosahl S.K. Meta-analysis on safety and efficacy of microsurgical and radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia. *World Neurosurg* 2017;103:757–67. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.085.
- Chen C.J., Paisan G., Buell T.J. et al. Stereotactic radiosurgery for type 1 versus type 2 trigeminal neuralgias. *World Neurosurg* 2017;108:581–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.055.
- Hung Y.C., Lee C.C., Liu K.D. et al. Radiosurgery target location and individual anatomical variation in trigeminal nerves. *J Neurosurg* 2014;121 Suppl:203–9. DOI: 10.3171/2014.7.GKS141432.
- Fujiwara S., Sasaki M., Wada T. et al. High-resolution diffusion tensor imaging for the detection of diffusion abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression. *J Neuroimaging* 2011;21(2):e102–8. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00508.x.
- Mukherjee P., Chung S.W., Berman J.I. et al. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(5):843–52. DOI: 10.3174/ajnr.A1052.
- Tournier J.-D., Mori S., Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med* 2011;65(6):1532–56. DOI: 10.1002/mrm.22924.
- Lutz J., Thon N., Stahl R. et al. Microstructural alterations in trigeminal



- neuralgia determined by diffusion tensor imaging are independent of symptom duration, severity, and type of neurovascular conflict. *J Neurosurg* 2016;124(3):823–30. DOI: 10.3171/2015.2.JNS142587.
8. Chen F., Chen L., Li W. et al. Pre-operative declining proportion of fractional anisotropy of trigeminal nerve is correlated with the outcome of microvascular decompression surgery. *BMC Neurol* 2016;16:106. DOI: 10.1186/s12883-016-0620-5.
  9. Eller J.L., Raslan A.M., Burchiel K.J. Trigeminal neuralgia: definition and classification. *Neurosurg Focus* 2005;18(5):E3.
  10. Hanes W.J. Clinical research on the etiology and treatment of tic douloureux on an allergic basis. Report of 183 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967;23(6):728–36. DOI: 10.1016/0030-4220(67)90361-1.
  11. Smith K.J., McDonald W.I. Spontaneous and evoked electrical discharges from a central demyelinating lesion. *J Neurol Sci* 1982;55(1):39–47. DOI: 10.1016/0022-510x(82)90168-x.
  12. Карлов В.А. О принципиальных особенностях патогенеза и патологического лечения некоторых неврологических синдромов области лица. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1980;(5):676–9. [Karlova V.A. On the fundamental features of pathogenesis and pathological treatment of certain neurological syndromes of the face area. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry 1980;(5):676–9. (In Russ.)].
  13. Cruccu G., Finnerup N.B., Jensen T.S. et al. Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology* 2016;87(2):220–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002840.
  14. Laligam N.S. Microvascular decompression for cranial nerve compression syndromes. In: Atlas of neurosurgical techniques. Ed. by L.N. Sekhar, R.G. Fessler. New York; Stuttgart: Thieme, 2006. Pp. 860–869.
  15. Thomas K.L., Vilensky J.A. The anatomy of vascular compression in trigeminal neuralgia. *Clin Anat* 2014;27(1):89–93. DOI: 10.1002/ca.22157.
  16. Okeson J.P. Bell's orofacial pains: the clinical management of orofacial pain. Chicago: Quintessence, 2005. 567 p.
  17. Foley P.L., Vesterinen H.M., Laird B.J. et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013;154(5):632–42. DOI: 10.1016/j.pain.2012.12.002.
  18. De Santi L., Annunziata P. Symptomatic cranial neuralgias in multiple sclerosis: clinical features and treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114(2):101–7. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.10.044.
  19. Cruccu G., Biasiotta A., Di Rezze S. et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain* 2009;143(3):186–91. DOI: 10.1016/j.pain.2008.12.026.
  20. Herweh C., Kress B., Rasche D. et al. Loss of anisotropy in trigeminal neuralgia revealed by diffusion tensor imaging. *Neurology* 2007;68(10):776–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000256340.16766.1d.
  21. Lutz J., Linn J., Mehrkens J.H. et al. Trigeminal neuralgia due to neurovascular compression: high-spatial-resolution diffusion-tensor imaging reveals microstructural neural changes. *Radiology* 2011;258(2):524–30. DOI: 10.1148/radiol.10100477.
  22. Barbor M. MVD bests Gamma Knife for pain in trigeminal neuralgia. In: Congress of Neurological Surgeons (CNS) 2015 Annual Meeting, 26–30 September 2015. New Orleans, 2015. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/852161>.
  23. Singh R., Davis J., Sharma S. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a retrospective multi-institutional examination of treatment outcomes. *Cureus* 2016;8(4):e554. DOI: 10.7759/cureus.554.
  24. Sindou M., Tatli M. [Treatment of trigeminal neuralgia with thermorhizotomy (In French)]. *Neurochirurgie* 2009;55(2):203–10. DOI: 10.1016/j.neuchi.2009.01.015.
  25. Brown J.A. Motor cortex stimulation. *Neurosurg Focus* 2001;11(3):E5.
  26. García-Larrea L., Peyron R., Mertens P. et al. Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans. *Arch Med Res* 2000;31(3):248–57.
  27. Monsalve G.A. Motor cortex stimulation for facial chronic neuropathic pain: a review of the literature. *Surg Neurol Int* 2012;3(Suppl 4):S290–311. DOI: 10.4103/2152-7806.103023.
  28. Taich Z.J., Goetsch S.J., Monaco E. et al. Stereotactic radiosurgery treatment of trigeminal neuralgia: clinical outcome and prognostic factors. *World Neurosurg* 2016;90:604–12.e11. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.02.067.

**Вклад авторов**

А.С. Токарев: разработка дизайна исследования, проведения операций, написание текста статьи;

М.В. Синкин: анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;

Е.Н. Рожнова: ведение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.Н. Степанов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, выполнение инструментальных исследований, написание текста статьи;

В.А. Рак: ведение пациентов, выполнение операций, получение данных для анализа.

**Authors' contributions**

A.S. Tokarev: development of the research design, surgery treatment, article writing;

M.V. Sinkin: data analysis, article scientific editing;

E.N. Rozhnova: management of patients, reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing;

V.N. Stepanov: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, instrumental examination, article writing;

V.A. Rak: management of patients, surgery treatment, obtaining data for analysis.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

А.С. Токарев/A.S. Tokarev: <https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>

М.В. Синкин/M.V. Sinkin: <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

Е.Н. Рожнова/E.N. Rozhnova: <https://orcid.org/0000-0003-0521-4836>

В.Н. Степанов/V.N. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0003-0007-8054>

В.А. Рак/V.A. Rak: <https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>

**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.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** The patients gave written informed consent to participate in the study.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ПЕРЕЛОМАМИ ПОЗВОНОЧНИКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПАДЕНИЯ С ВЫСОТЫ

Э.Ю. Казакова<sup>1,2</sup>, А.А. Гринь<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

**Контакты:** Эльза Юрьевна Казакова elkazak58@mail.ru

**Цель исследования** — уточнить эпидемиологические показатели сочетанных повреждений у пациентов с переломами позвоночника и травмами спинного мозга, полученными в результате падения с высоты, а также выявить их клинические особенности. **Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни 148 пациентов, которые находились на лечении в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 01.01.2011 по 01.04.2016, из них 98 пациентов (основная группа) получили травму позвоночника в результате падения с высоты более 2 м, 50 человек (группа сравнения) пострадали в дорожно-транспортных происшествиях. В работе использовали клинические данные, лабораторные и лучевые методы диагностики. Тяжесть повреждений при травме позвоночника оценивали по шкале Injury Severity Score. Для оценки неврологического статуса у спинальных больных использовали шкалу, разработанную Американской ассоциацией спинальной травмы (American Spine Injury Association, ASIA).

**Результаты.** Статистически значимых различий по возрасту ( $p = 0,57$ ) и полу ( $p = 0,24$ ) между группами не выявлено. Чаще (в 44 (44,9 %) случаях) падения происходили в ночное время (с 0:00 до 6:00). Пациентов с сочетанной травмой в основной группе было статистически значимо больше, чем в группе сравнения (соответственно 60 (61,2 %) и 24 (48 %),  $p < 0,05$ ). Частота выраженных неврологических нарушений (степени А по шкале ASIA) в основной группе составила 30,6 %, а в группе сравнения была статистически значимо ниже — 6 % ( $p < 0,05$ ). Средняя оценка по Injury Severity Score в основной группе составила  $25,7 \pm 5,5$  балла, в группе сравнения —  $26,3 \pm 6,1$  балла. Статистически значимые различия между группами по этому показателю не выявлены.

**Заключение.** Переломы позвоночника при кататравме у 61,2 % пациентов сопровождалась сочетанными повреждениями внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. У 25,5 % пострадавших при падении с высоты выявлены черепно-мозговые травмы. При кататравме зарегистрированы более выраженные неврологические нарушения, чем при дорожно-транспортных происшествиях (степени А по шкале ASIA — в 30,6 и 6,0 % случаев соответственно, степени Е — в 36,8 и 64,0 %).

**Ключевые слова:** кататравма, дорожно-транспортные происшествия, осложненная травма позвоночника, сочетанные повреждения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата, хирургия позвоночно-спинномозговой травмы

**Для цитирования:** Казакова Э.Ю., Гринь А.А. Эпидемиология и особенности сочетанных повреждений у пострадавших с переломами позвоночника в результате падения с высоты. Нейрохирургия 2019;21(3):21–8.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-21-28

## Epidemiology and characteristics of complicated injuries in patients with spinal fractures as a result of catatrauma

E. Yu. Kazakova<sup>1,2</sup>, A. A. Grin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bol'shaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

**The study objective** is to identify the features of diagnosis of patients with spinal cord injuries, resulting from falls from a height.

**Materials and methods.** The data from 148 patients who were treated at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in the period from 01.01.2011 to 04.01.2016 were analyzed. Of these, 98 patients (the studied group) were injured in the spinal column

as a result of a fall from a height of more than 2 m, 50 people (the comparison group) suffered in traffic accidents. We used clinical data, laboratory and radiological diagnostic methods. The severity of injuries in spinal injury was assessed according to the Injury Severity Score. When assessing the neurological status in spinal patients, the ASIA (American Spine Injury Association) scale was used.

**Results.** Significant differences in age ( $p = 0.57$ ) and sex ( $p = 0.24$ ) in the groups were not observed. More often at night: in the period from 00:00 to 6:00 in the morning — 44 (44.9 %) patients. There were significantly more patients with combined spinal injury in the studied group — 60 (61.2 %) than in the comparison group — 24 (48 %) ( $p < 0.05$ ). The assessment of the severity of the patients showed that the proportion of victims with severe neurological disorders (ASIA A) in the studied group was 30.6 % (30 victims), while in the comparison group the number of such patients was significantly lower — 3 (6.0 %) patients ( $p < 0.05$ ). The average score on the Injury Severity scale in the studied group was  $25.7 \pm 5.5$ , in the comparison group —  $26.3 \pm 6.1$ . There were no significant intergroup differences in this indicator.

**Conclusion.** Spinal cord injuries in catatrauma in 61.2 % of patients were accompanied by combined injuries of the internal organs and the musculoskeletal system. In 25.5 % of patients with catatrauma craniocerebral lesions were detected. On the ASIA scale, the proportion of victims with the most pronounced neurological disorders (ASIA A) was 30.6 %, and in the event of an accident — 6.0 %; to ASIA E — 36.8 % (in case of an accident — 64.0 %).

**Key words:** catatrauma, traffic accidents, complicated spinal injury, combined spinal injury, spinal injury surgery

**For citation:** Kazakova E. Yu., Grin A. A. Epidemiology and characteristics of complicated injuries in patients with spinal fractures as a result of catatrauma. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(3):21–8.

## ВВЕДЕНИЕ

Повреждения позвоночника и спинного мозга — одна из наиболее актуальных проблем в нейрохирургии, травматологии и нейрореабилитации [1–3]. Это обусловлено высокой частотой осложнений данной травмы, развитием грубых функциональных нарушений, приводящих к ограничению способности к самообслуживанию и передвижению, утрате контроля над тазовыми функциями. Итогом этого становится инвалидизация, социальная и психологическая дезадаптация пациентов [4–6].

Кататравма представляет собой особый вид механической травмы, диагностика и лечение которого сопряжены с большими трудностями вследствие разнообразия обстоятельств травмы и механизмов, лежащих в основе развития неоднородных по локализации и тяжести морфофункциональных расстройств и повреждений [7, 8]. В настоящее время доля этого вида травмы в структуре общего травматизма варьирует, по разным данным, от 10 до 40 %; падение с высоты занимает 3-е место (16,0 %) в общей структуре причин травматизма [1, 4, 9, 10]. Частота кататравмы значительно различается в зависимости от региона и страны. Величина этого показателя весьма динамична, что требует дополнительного анализа эпидемиологических характеристик этих повреждений.

Значительные сложности, возникающие при диагностике кататравм, обусловлены шоковым состоянием пострадавших, нарушением сознания в результате сопутствующей черепно-мозговой травмы, острой кровопотерей, обширностью повреждений различных органов и систем [1, 5, 11–13].

**Цель исследования** — уточнить эпидемиологические показатели сочетанных повреждений у пациентов с переломами позвоночника и травмами спинного мозга, полученными в результате падения с высоты, а также выявить их клинические особенности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 01.01.2011 по 01.04.2016 в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского поступили 544 пациента с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ). У 277 (51 %) пациентов ПСМТ была изолированной, а у 267 (49 %) сочеталась с другими повреждениями внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Среди причин повреждений преобладали дорожно-транспортные происшествия (ДТП) — 278 (51,1 %) случаев; на 2-м месте по частоте были падения с высоты — 181 (33,3 %) случай; при нырянии на мелководье пострадали 55 (10,1 %) пациентов, в результате огнестрельных ранений — 30 (5,1 %). У 80 (44,2 %) пациентов, пострадавших при падении с высоты, была изолированная травма позвоночника, у 101 (55,8 %) — сочетанная. У пострадавших в ДТП изолированная травма выявлена в 148 (53,2 %) случаев, сочетанная — в 130 (46,8 %).

Для проведения сравнительного ретроспективного исследования были сформированы 2 группы пациентов. В основную группу включены только пострадавшие, упавшие с высоты  $\geq 2$  м ( $n = 98$ ). В исследование не включены пациенты, упавшие со ступеней, сноубордов, скейтбордов, движущихся транспортных средств, скутеров, самокатов, с высоты собственного роста. Методом случайной выборки в группу сравнения отобраны 50 пациентов, пострадавших в результате ДТП. Всего проанализированы данные историй болезни 148 пациентов.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, США). Для всех количественных параметров вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.



## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе 20 (20,4 %) пациентов (в том числе 18 женщин) пострадали в результате суицидальной попытки, 27 (27,6 %) упали по неосторожности на фоне алкогольного или наркотического опьянения, 8 (8,2 %) — на фоне психического заболевания, у 43 (43,8 %) падение было случайным. Среди последних 14 (14,3 %) пациентов пострадали при выполнении строительных работ. В группе сравнения 28 (56,0 %) пациентов были пассажирами автомобиля, 14 (28,0 %) пациентов — пешеходами, 8 (16,0 %) — мотоциклистами.

В основной группе средний возраст пациентов составил  $38,1 \pm 7,5$  года (от 21 до 45 лет), в группе сравнения —  $36,5 \pm 11,2$  года (от 23 до 47 лет).

В основной группе было 58 (59,2 %) мужчин и 40 (40,8 %) женщин, в группе сравнения — 35 (70 %) мужчин и 15 (30 %) женщин. Статистически значимых различий в возрасте ( $p = 0,57$ ) и поле ( $p = 0,24$ ) между группами не выявлено.

Большинство падений произошло с апреля по август (80 (81,6 %) случаев) (рис. 1). Чаще пострадавшие падали в ночное время — между 00:00 и 6:00 (44 (44,9 %) случая).

Пострадавшие чаще падали с 4-го этажа (26 (37,7 %)). Со 2-го этажа упали 12 (17,4 %) человек, с 3-го — 13 (18,8 %), с 5-го — 10 (14,5 %), с 6-го — 2 (2,8 %), с 7 — 1 (1,5 %), с 9-го — 2 (2,8 %). Крайне редко больные выживали в результате падения с 10–15-го этажей: зафиксировано по 1 (1,5 %) падению с 10, 13 и 15-го этажей. Пострадавшие выжили благодаря тому, что один из них упал на снег, другой — на деревья, третий — сначала на балкон, а уже затем на землю.

Пациенты обеих групп в большинстве случаев (102 (68,9 %)) поступили в первые часы после травмы (рис. 2).

Как особенность кататравмы можно рассматривать более тяжелое состояние пациентов при поступлении. Так, в основной группе при поступлении был госпитализирован в отделение реанимации 61 (62,2 %) пациент, а в группе сравнения — только 18 (36 %).

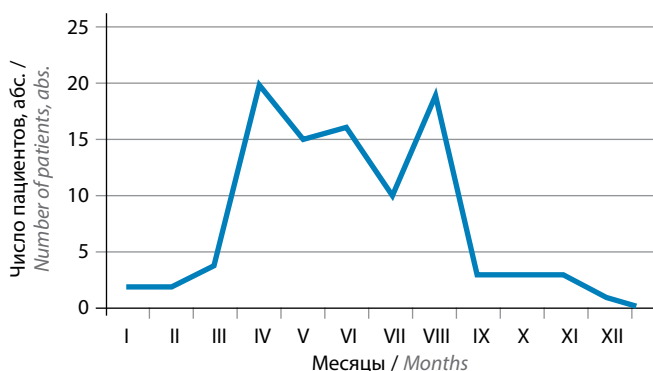


Рис. 1. Частота получения кататравм в зависимости от времени года ( $n = 98$ )

Fig. 1. Frequency of injuries due to fall from height depending on the time of year ( $n = 98$ )

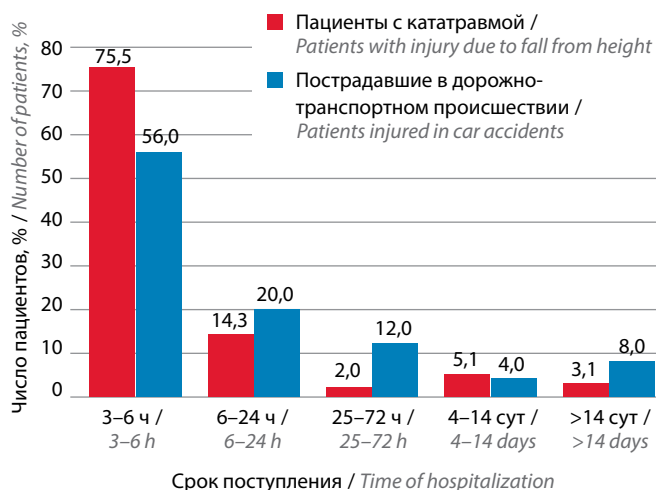


Рис. 2. Срок поступления в больницу пострадавших с травмами в результате падения с высоты и в результате дорожно-транспортного происшествия

Fig. 2. Time of hospitalization of the patients injured due to fall from height and injured in car accidents

Пациентов обеих групп в реанимационном отделении осматривала мультидисциплинарная бригада, состоящая из реаниматолога, нейрохирурга, травматолога, хирурга, при необходимости — психиатра. У всех пострадавших проводили мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) головного мозга, шейного отдела позвоночника, спондилографию грудного и поясничного отделов позвоночника в 2 проекциях. При подозрении на перелом грудного или поясничного отделов позвоночника по данным рентгенографии и/или на основании неврологической симптоматики выполняли КТ и/или магнитно-резонансную томографию. Однако рентгенография не всегда позволяет выявить или заподозрить перелом грудных (чаще) и поясничных (реже) позвонков вследствие экранирования грудного отдела позвоночника ребрами, плечевой костью и низкого качества снимков, выполненных в отделении реанимации, а тяжесть состояния пациента не позволяет выявить неврологические нарушения. Так, у 2 (2 %) пациентов основной группы и 1 (2 %) пациента группы сравнения неврологические расстройства были диагностированы лишь через некоторое время. И при КТ, и при МРТ у них были обнаружены нестабильные переломы грудного отдела позвоночника с компрессией спинного мозга костными отломками.

К особенностям кататравмы можно отнести тот факт, что пациентов с сочетанными повреждениями внутренних органов и опорно-двигательного аппарата в основной группе достоверно больше — 60 (61,2 %), чем в группе сравнения — 24 (48 %) ( $p < 0,05$ ).

В основной группе преобладали повреждения поясничных позвонков, которые выявлены у 51 (52 %) пациента (табл. 1). Переломы грудных позвонков обнаружены у 26 (26,5 %) пострадавших с кататравмами, а переломы шейных позвонков — у 21 (21,4 %).

В группе сравнения преобладали переломы грудных позвонков — у 30 (60 %) пострадавших. У 15 (25 %) пациентов основной группы с сочетанными травмами выявлены множественные многоуровневые повреждения позвоночника и спинного мозга, при этом в группе сравнения такие повреждения были лишь у 4 (16,6 %) пострадавших (табл. 2). Таким образом, для сочетанной травмы в результате падения с высоты характерно преобладание повреждений в поясничном отделе позвоночника и большая частота многоуровневых повреждений ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Локализация повреждений позвонков при изолированной позвоночно-спинномозговой травме в результате падения с высоты и дорожно-транспортного происшествия

**Table 1.** Localization of vertebral damage in isolated spinal injury due to fall from height and car accident

| Локализация повреждений<br>Localization of damage | Число пациентов, абс. (%)<br>Number of patients, abs. (%) |                                      |                   |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
|                                                   | Основная группа<br>Studied group                          | Группа сравнения<br>Comparison group | Итого<br>Total    |
| Шейный отдел<br>Cervical spine                    | 4 (10,5)                                                  | 8 (30,8)                             | 12 (18,7)         |
| Грудной отдел<br>Thoracic spine                   | 12 (31,6)                                                 | 13 (50)                              | 25 (39,1)         |
| Поясничный отдел<br>Lumbar spine                  | 22 (57,9)                                                 | 5 (19,2)                             | 27 (42,2)         |
| Несколько отделов<br>Several regions              | 0                                                         | 0                                    | 0                 |
| <i>Всего</i><br><i>Total</i>                      | <i>38 (100,0)</i>                                         | <i>26 (100,0)</i>                    | <i>64 (100,0)</i> |

В основной группе у 62 (63,3 %) пациентов выявлены осложненные переломы позвоночника, причем у 50 (80,6 %) из них были сочетанные травмы.

Повреждения спинного мозга степени А по шкале, разработанной Американской ассоциацией спинальной травмы (American Spine Injury Association, ASIA), диагностированы у 30 (30,6 %) человек, тогда как в группе сравнения статистически значимо реже — у 3 (6,0 %) пациентов ( $p < 0,05$ ). Повреждения спинного мозга степени В по шкале ASIA выявлены у 14 (14,3 %) пострадавших основной группы и у 2 (4,0 %) пациентов группы сравнения, степени С — соответственно у 11 (11,2 %) и 4 (8,0 %), степени D — у 7 (7,1 %) и 9 (18 %) пациентов, хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Неосложненная травма позвоночника (степени E по шкале ASIA) была у 36 (36,8 %) пациентов основной группы и у 32 (64,0 %) пациентов группы сравнения (рис. 3).

Таким образом, у пострадавших с кататравмой выраженность неврологических расстройств была

**Таблица 2.** Локализация повреждений позвоночника при сочетанной травме в результате падения с высоты и дорожно-транспортного происшествия

**Table 2.** Localization of spinal damage in polytrauma due to fall from height or car accident

| Локализация повреждений<br>Localization of damage | Число пациентов, абс. (%)<br>Number of patients, abs. (%) |                                      |                   |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
|                                                   | Основная группа<br>Studied group                          | Группа сравнения<br>Comparison group | Итого<br>Total    |
| Шейный отдел<br>Cervical spine                    | 17 (28,3)                                                 | 8 (33,3)                             | 25 (30,0)         |
| Грудной отдел<br>Thoracic spine                   | 14 (23,3)                                                 | 14 (58,4)                            | 28 (33,3)         |
| Поясничный отдел<br>Lumbar spine                  | 29 (48,4)                                                 | 2 (8,3)                              | 31 (37,0)         |
| Несколько отделов<br>Several regions              | 15 (25,0)*                                                | 4 (16,6)*                            | 19 (22,6)*        |
| <i>Всего</i><br><i>Total</i>                      | <i>60 (100,0)</i>                                         | <i>24 (100,0)</i>                    | <i>84 (100,0)</i> |

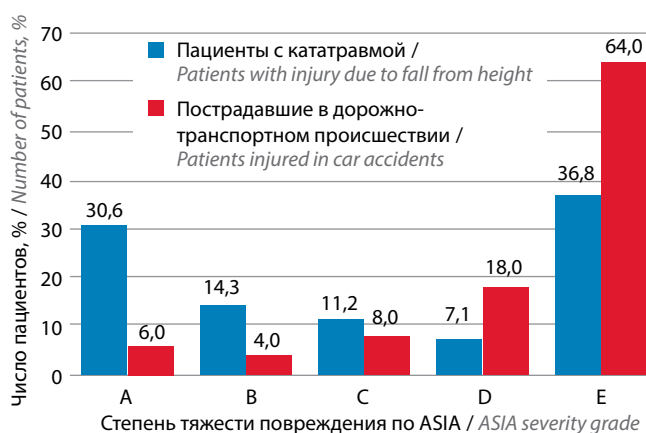
\*В числе повреждений шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника.

\*In the structure of injuries of the cervical, thoracic, lumbar spine.

статистически значимо выше, чем в группе пострадавших вследствие ДТП ( $p < 0,05$ ).

Тяжесть повреждения спинного мозга увеличивалась с увеличением этажа, с которого произошло падение.

У 60 пациентов с кататравмами кроме переломов позвоночника было выявлено 94 различных перелома костей скелета (табл. 3), среди которых преобладали переломы костей ног (34 (36,2 %) случая) (табл. 4). В группе сравнения переломы костей ног встречались статистически значимо реже — у 8 (33,3 %) пострадавших



**Рис. 3.** Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести повреждения спинного мозга по шкале, разработанной Американской ассоциацией спинальной травмы (American Spine Injury Association, ASIA)

**Fig. 3.** Distribution of patients per the severity of spinal cord damage in accordance with the American Spinal Injury Association scale (ASIA)

**Таблица 3.** Частота других повреждений, сочетающихся с переломами позвоночника, в результате падения с высоты и дорожно-транспортного происшествия**Table 3.** Frequency of other injuries concomitant with vertebral fractures due to fall from height or car accident

| Вид повреждений<br>Type of injury            | Основная группа<br>Studied group |              | Группа сравнения<br>Comparison group |              | Итого<br>Total |              |
|----------------------------------------------|----------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                              | абс.<br>abs.                     | %            | абс.<br>abs.                         | %            | абс.<br>abs.   | %            |
| Переломы костей рук<br>Broken arm bones      | 20                               | 21,3         | 7                                    | 29,2         | 27             | 22,9         |
| Переломы костей ног<br>Broken leg bones      | 34                               | 36,2*        | 8                                    | 33,3         | 42             | 35,6         |
| Переломы костей черепа<br>Broken skull bones | 13                               | 13,8*        | 2                                    | 8,3          | 15             | 12,7         |
| Переломы костей таза<br>Broken pelvic bones  | 7                                | 7,4          | 2                                    | 8,3          | 9              | 7,6          |
| Переломы ребер<br>Broken ribs                | 20                               | 21,3         | 5                                    | 20,9         | 25             | 21,2         |
| <i>Всего</i><br><i>Total</i>                 | <i>94</i>                        | <i>100,0</i> | <i>24</i>                            | <i>100,0</i> | <i>118</i>     | <i>100,0</i> |

\*Различия показателей основной группы и группы сравнения статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$ .

\*Differences between the treatment group and comparison group are significant ( $p < 0.05$ ) per the  $\chi^2$ -test.

**Таблица 4.** Частота переломов костей ног, сочетающихся с переломами позвоночника, в результате падения с высоты и дорожно-транспортного происшествия**Table 4.** Frequency of leg bone fractures concomitant with spinal fractures due to fall from height or car accident

| Вид перелома<br>Type of fracture                                                       | Основная группа<br>Studied group |              | Группа сравнения<br>Comparison group |              | Итого<br>Total |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                                                                        | абс.<br>abs.                     | %            | абс.<br>abs.                         | %            | абс.<br>abs.   | %            |
| Чрезвертельные переломы<br>Pertrochanteric fracture                                    | 9                                | 26,5*        | 2                                    | 25,0         | 11             | 26,2         |
| Переломы большеберцовой и малоберцовой костей<br>Fractures of the tibia and the fibula | 11                               | 32,3*        | 5                                    | 62,5         | 16             | 38,1         |
| Переломы пяточной кости<br>Fractures of the calcaneus                                  | 14                               | 41,2*        | 1                                    | 12,5         | 15             | 35,7         |
| <i>Всего</i><br><i>Total</i>                                                           | <i>34</i>                        | <i>100,0</i> | <i>8</i>                             | <i>100,0</i> | <i>42</i>      | <i>100,0</i> |

\*Различия показателей основной группы и группы сравнения статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$ .

\*Differences between the treatment group and comparison group are significant ( $p < 0.05$ ) per the  $\chi^2$ -test.

(см. табл. 3). У 6 (10 %) пациентов основной группы с травмами конечностей были также диагностированы повреждения периферических нервов.

При кататравме чаще, чем при ДТП, повреждаются череп (13,8 %) и ребра (21,3 %) (табл. 5). Закрытая травма грудной клетки была выявлена у 20 (33,3 %) пострадавших основной группы, тогда как в группе сравнения статистически значимо чаще — у 18 (75 %) больных, при этом у 4 (22,4 %) из них были выявлены

ушибы сердца. Это связано с тем, что при ДТП водитель с большой скоростью ударяется грудной клеткой об руль. У пациентов основной группы таких повреждений не было. В группе пациентов, пострадавших в результате падения с высоты, закрытая травма брюшной полости диагностирована в 16 (26,6 %) случаях, в группе сравнения реже — в 2 (8,3 %).

Тяжесть сочетанной травмы по шкале Injury Severity Score оценивалась практически одинаково в основной

**Таблица 5.** Распределение пострадавших с переломами позвоночника по наличию закрытых травм грудной клетки и брюшной полости  
**Table 5.** Distribution of patients with spinal fractures per the presence of nonpenetrating injuries of the thorax and abdominal cavity

| Вид закрытой травмы груди или живота<br>Type of nonpenetrating injury of the chest and abdomen            | Основная группа<br>Studied group |              | Группа сравнения<br>Comparison group |              | Итого<br>Total |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                                                                                           | абс.<br>abs.                     | %            | абс.<br>abs.                         | %            | абс.<br>abs.   | %            |
| Закрытая травма грудной клетки<br>Nonpenetrating injury of the thorax                                     | 20                               | 55,6         | 18                                   | 90,0*        | 38             | 67,9         |
| Закрытая травма брюшной полости, в том числе:<br>Nonpenetrating injury of the abdominal cavity including: | 16                               | 44,4*        | 2                                    | 10,0         | 18             | 32,1         |
| разрыв селезенки<br>ruptured spleen                                                                       | 5                                | 13,9         | 2                                    | 4,0          | 7              | 12,5         |
| разрыв печени<br>ruptured liver                                                                           | 4                                | 11,1         | 2                                    | 4,0          | 6              | 10,7         |
| разрыв почки<br>ruptured kidney                                                                           | 1                                | 2,8          | 0                                    | 0            | 1              | 1,8          |
| <b>Всего</b><br><b>Total</b>                                                                              | <b>36</b>                        | <b>100,0</b> | <b>20</b>                            | <b>100,0</b> | <b>56</b>      | <b>100,0</b> |

\*Различия показателей основной группы и группы сравнения статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$ .

\*Differences between the treatment group and comparison group are significant ( $p < 0.05$ ) per the  $\chi^2$ -test.

группе и группе сравнения —  $25,7 \pm 5,5$  и  $26,3 \pm 6,1$  балла соответственно.

В структуре общего травматизма частота падения с высоты вариабельна в различных регионах мира (табл. 6).

В Британии в 2013 г. падения с высоты стали наиболее частой причиной травм со смертельным исходом среди рабочих (23 %). Смертность при падении с высоты на фоне приема алкоголя составляет около 25 %, в ее структуре преобладают мужчины зрелого возраста (55–63 %). При кататравме, по некоторым данным, погибает больше людей пожилого и старческого возраста, чем при других видах механических травм [14]. По результатам нашего исследования кататравму чаще получают молодые люди.

Характерно преобладание падений в весенние и летние месяцы — с апреля по август (80 (81,6 %) пациентов). Чаще пострадавшие падают в ночное время.

Падения на фоне алкогольного или наркотического опьянения, психических нарушений, суицида, насильственных действий с целью причинения травмы или убийства выявляются у 3/4 пострадавших с политравмой, причем у 10 % из них эти повреждения определяют жизненный прогноз [8, 15, 16]. В исследуемой нами группе более чем у 1/3 (36 %) больных травма возникла в результате суицидальной попытки, на фоне алкогольного или наркотического опьянения. У пациентов с кататравмой преобладают повреждения поясничного отдела позвоночника и множественные многоуровневые травмы.

При падении с высоты чаще, чем при ДТП, повреждаются череп (13,8 %), ребра (21,3 %), кости рук (20 %) и ног (34 %). Частота закрытой травмы брюшной полости в группе сравнения была ниже — 2 (8,3 %) случая. Нами отмечено, что кататравма чаще бывает

**Таблица 6.** Доля кататравмы в структуре общего травматизма в различных регионах мира по данным Американской ассоциации спинальной травмы (American Spine Injury Association) за 2016 г.

**Table 6.** Percentage of injuries due to fall from height in the structure of injuries in various regions of the world (American Spinal Injury Association, 2016)

| Регион<br>Region                                                                | Частота, %<br>Frequency, % |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Южная Азия<br>Asia, South                                                       | 66                         |
| Азиатско-Тихоокеанский регион<br>Asia Pacific                                   | 42                         |
| Юго-Восточная Азия<br>Asia, Southeast                                           | 40                         |
| Восточная Европа<br>Europe, Eastern                                             | 40                         |
| Океания<br>Oceania                                                              | 39                         |
| Западная Европа<br>Europe, Western                                              | 37                         |
| Северная Африка/Ближний Восток<br>North Africa/Middle East                      | 32                         |
| Восточная Азия<br>Asia, East                                                    | 31                         |
| Австралия<br>Australia                                                          | 29                         |
| Латинская Америка, Анды<br>Latin America, Andean                                | 24                         |
| Тропическая Африка, западная часть<br>Sub-Saharan Africa, West                  | 23                         |
| Северная Америка, страны с высоким уровнем дохода<br>North America, High Income | 20                         |
| Тропическая Африка, южная часть<br>Sub-Saharan Africa, Southern                 | 12                         |



осложненной, чем травма, полученная в результате ДТП. Для падений с высоты характерны более выраженные неврологические расстройства, чем для травм в результате ДТП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большая часть больных основной группы была доставлена в отделение реанимации. Для повреждений позвоночника и спинного мозга, полученных в результате падения с высоты в условиях крупного мегаполиса, где возможно своевременно доставить больного в профильный стационар, характерно преобладание среди пострадавших мужчин ( $n = 58$ ), сезонность падений (апрель – август,  $n = 80$ ), получение травмы с 00:00 до 06:00 ( $n = 44$ ). Установлено, что причинами кататравмы выступают случайное падение (44,9 %), суицидальные попытки (20,4 %), падения на фоне алкогольного опьянения (27,5 %), психических забо-

леваний (8,2 %). Из 20 пострадавших в результате суицидальной попытки 18 – женщины. К особенностям кататравмы можно отнести тот факт, что сочетанное повреждение внутренних органов и опорно-двигательного аппарата при падении с высоты происходит статистически значимо чаще (60 (61,2 %)), чем при ДТП (24 (48 %)) ( $p < 0,05$ ). Крайне редко пациенты выживали в результате падения с 10–15-го этажей: зафиксировано по 1 (1,5 %) падению с 10, 13 и 15-го этажей. Для сочетанных травм в результате падения более характерны повреждения в поясничном отделе позвоночника и многоуровневые повреждения ( $p < 0,05$ ). По мере нарастания высоты падения увеличивалась выраженность неврологических нарушений и частота сочетания переломов позвоночника с черепно-мозговыми травмами. Таким образом, пациенты, пострадавшие в результате падения с высоты, представляют собой наиболее тяжелую для лечения группу.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гринь А.А., Некрасов М.А., Кайков А.К. и др. Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с сочетанной позвоночно-спинномозговой травмой. Хирургия позвоночника 2012;(1):8–18. [Grin A.A., Nekrasov M.A., Kaikov A.K. et al. Algorithms for diagnosis and treatment of patients with concomitant spine and spinal cord injury. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2012;(1):8–18. (In Russ.)].
2. Шкарупа А.В. Диагностические аспекты травмы, полученной в результате падения с высоты. Дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2006. 136 с. [Shkarupa A.V. Diagnostic aspects of injuries received in a fall from a height. Dis. ... of cand. of med. sciences. Saratov, 2006. 136 p. (In Russ.)].
3. Vasudera Murthy S.R., Harish S., Girish Chandra Y.P. The study of pattern of injuries in fatal cases of fall from height. *AJMS Al Ameen J Med Sci* 2012;5(1):45–52.
4. Ардашев И.П., Григорук А.А., Плотников Г.А. и др. Повреждения позвоночника при кататравме. В сб.: Диагностика и лечение политравм: материалы всерос. науч.-практ. конф. Ленинск-Кузнецкий, 1999. С. 173–174. [Ardashev I.P., Grigoruk A.A., Plotnikov G.A. et al. Spinal injuries in catatrama. In: Diagnosis and treatment of polytrauma: proceedings of the all-Russian scientific conference. Leninsk-Kuznetsky, 1999. Pp. 173–174. (In Russ.)].
5. Хаджибаев А.М., Султанов П.К., Рахманов Р.О. Использование современных диагностических и лечебных технологий при повреждениях груди вследствие кататравмы в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» 2015;(4):44–50. [Khadzhibayev A.M., Sultanov P.K., Rakhmanov R.O. Modern diagnostic and therapeutic technologies for the chest trauma associated with the fall from a height in the Republic Research Centre of Emergency Medicine. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch" = The Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"* 2015;(4):44–50. (In Russ.)].
6. Gulati D., Aggarwal A.N., Kumar S., Agarwal A. Skeletal injuries following unintentional fall from height. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012;18(2):141–6.
7. Басков А.В., Борщенко И.А. Техника и принципы хирургического лечения заболеваний и повреждений позвоночника. Практическое руководство. М.: Гэотар-медиа, 2008. 131 с. [Baskov A.V., Borshchenko I.A. Technique and principles of surgical treatment of diseases and injuries of the spine. Practical guide. Moscow: Geotar-media, 2012. 131 p. (In Russ.)].
8. Isbister E.S., Roberts J.A. Autokabalesis: a study of intentional vertical deceleration injuries. *Injury* 1992;23(2):119–22.
9. Кайков А.К. Ошибки и их профилактика в диагностике и лечении больных с травмой позвоночника и спинного мозга. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 132 с. [Kaykov A.K. Mistakes and their prevention in the diagnosis and treatment of patients with the spine and spinal cord injury. Dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2013. 132 p. (In Russ.)].
10. Луцик А.А., Бондаренко Г.Ю., Булгаков В.Н., Епифанцев А.Г. Передние декомпрессино-стабилизирующие операции при осложненной травме грудного и поясничного отделов позвоночника. Хирургия позвоночника 2012;(3):8–16. [Lutsik A.A., Bondarenko G.Yu., Bulgakov V.N., Epifantsev A.G. Anterior decompressive stabilizing operations in complicated trauma of the thoracic and lumbar spine regions. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2012;(3):8–16. (In Russ.)].
11. Авдеев М.И. Повреждения от падения с высоты. В кн.: Авдеев М.И. Курс судебной медицины. М.: Госюриздат, 1959. С. 129–133. [Avdeev M.I. Injuries from a fall from a height. In: Avdeev M.I. Course of forensic medicine. Moscow: Gosyurizdat, 1959. Pp. 129–133. (In Russ.)].
12. Горохова Е.Н. Диагностика и хирургическое лечение множественных повреждений шейного отдела позвоночника дегенеративно-дистрофического и травматического генеза. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 175 с. [Gorokhova E.N. Diagnosis and surgical treatment of multiple lesions of the cervical spine region of degenerative dystrophic and traumatic genesis. Dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2008. 175 p. (In Russ.)].
13. Saito F., Nakatani T., Iwase M. et al. Administration of cultured autologous bone marrow stromal cells into cerebrospinal fluid in spinal injury patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2012;30(2):127–36. DOI: 10.3233/RNN-2011-0629.

14. Rowbotham S.K., Blau S. Skeletal fractures resulting from fatal falls: a review of the literature. *Forensic Sci Int* 2016;266:582.e1–15.  
DOI: 10.1016/j.forsciint.2016.04.037.
15. Валеев К.Е. Совершенствование тактики лечения повреждений нижнегрудного, поясничного отделов позвоночника в сочетании с переломами костей нижних конечностей. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2004. 104 с. [Valeev K.E. The tactics improving of treatment of injuries of the lower thoracic, lumbar spine regions in combination with fractures of the bones of the lower limbs. Dis. ... of cand. of med. sciences. Nizhny Novgorod, 2004. 104 p. (In Russ.)].
16. Селиверстов П.А., Шапкин Ю.Г., Акрамов И.Э. Анализ структуры сочетанной и множественной травмы опорно-двигательного аппарата. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2013;(8):1053. [Seliverstov P.A., Shapkin Yu.G., Akramov I.E. Analysis of the structure of concomitant and multiple injuries of the locomotor apparatus. Bulletin meditsinskikh internet-conferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences 2013;(8):1053. (In Russ.)].

**Вклад авторов**

Э.Ю. Казакова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
А.А. Гринь: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

**Authors' contributions**

E.Yu. Kazakova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
A.A. Grin: developing the research design, article scientific editing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Э.Ю. Казакова/E.Yu. Kazakova: <https://orcid.org/0000-0002-0705-1754>  
А.А. Гринь/A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

**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.

**Статья поступила:** 01.10.2018. **Принята к публикации:** 18.04.2019.

**Article received:** 01.10.2018. **Accepted for publication:** 18.04.2019.

# ТЕХНИКА ПЕРКУТАННОГО АРТРОДЕЗА ДУГООТРОСТЧАТЫХ СУСТАВОВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

А.А. Булкин, А.Е. Боков, С.Г. Млявых, Л.Я. Кравец, Ю.Д. Авдонина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Контакты:** Анатолий Алексеевич Булкин [anatolbulkin@gmail.com](mailto:anatolbulkin@gmail.com)

**Актуальность.** Современное развитие хирургии позвоночника неразрывно связано с широким внедрением различных минимально инвазивных технологий спондилодеза, однако их общим недостатком считаются объективные трудности в проведении заднего спондилодеза. В связи с этим вопросы профилактики псевдоартроза и дестабилизации имплантатов продолжают оставаться актуальными.

**Цель исследования** — оценить безопасность и эффективность разработанной авторами техники перкутанного артродеза дугоотростчатых суставов (ПАДС) как метода, дополняющего межтеловой спондилодез и перкутанную заднюю фиксацию в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ результатов лечения 80 пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника, у которых выполнены минимально инвазивные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства с использованием заднего трансфораминального, латерального забрюшинного и переднего забрюшинного доступов. У 20 пациентов дополнительно был выполнен ПАДС. Они составили основную группу исследования. Минимальный срок наблюдения пациентов составил 12 мес. Оценивали частоту различных осложнений, их тяжесть, степень формирования костного блока.

**Результаты.** Техника ПАДС позволила увеличить вероятность формирования заднего костного блока приблизительно в 50 раз ( $p < 0,0001$ , логистический регрессионный анализ, двухсторонний точный тест Фишера). В 3 (15 %) случаях задний костный блок после выполнения ПАДС сформировался, по данным рентгенографии, раньше межтелового спондилодеза, что обеспечило сохранение стабильности оперированного сегмента. Каких-либо клинически значимых осложнений в периоперационном и послеоперационном периодах у пациентов основной группы не наблюдалось.

**Заключение.** ПАДС — безопасная и эффективная малоинвазивная методика, позволяющая в более ранние сроки сформировать задний костный блок, снижая риск развития псевдоартроза после выполнения минимально инвазивных декомпрессивно-стабилизирующих операций на поясничном отделе позвоночника.

**Ключевые слова:** дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника, минимально инвазивные вмешательства, межтеловой спондилодез, задний спондилодез, перкутанный артродез дугоотростчатых суставов

**Для цитирования:** Булкин А.А., Боков А.Е., Млявых С.Г. и др. Техника перкутанного артродеза дугоотростчатых суставов в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. Нейрохирургия 2019;21(3):29–36.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-29-36

## Percutaneous facet joints arthrodesis technology in surgical treatment of degenerative diseases of lumbar spine

A.A. Bulkin, A.E. Bokov, S.G. Mlyavikh, L.Ya. Kravets, Yu.D. Avdonina

Privolzhskiy Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin & Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia

**Background.** Minimally invasive technology of fusion broadly introduced in clinical practice represent one of modern trends in spinal surgery on the other hand those technical solutions lack to provide posterior fusion. As a consequence, patients treated with minimally invasive techniques are vulnerable in terms of pseudarthrosis and implant instability therefore measures focused on those complications' prevention are still actual.

**The study objective** is to evaluate efficacy and safety of suggested percutaneous facet joints arthrodesis technique as an auxiliary option to interbody fusion.

**Materials and methods.** This is a prospective non-randomized study of 80 patients with degenerative diseases of the lumbar spine who were treated applying minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion, lateral lumbar interbody fusion and anterior lumbar interbody fusion. In 20 cases out of those enrolled interbody fusion was supplemented with percutaneous posterior facet joints arthrodesis. Computed

tomography was administered at the period of 6 and 12 months after surgery to assess anterior and posterior fusion. The minimal follow-up period accounted for 12 months.

**Results.** The suggested percutaneous facet joints arthrodesis fifty-fold increased the probability of posterior fusion formation compared to the rate of spontaneous spinal fusion ( $p < 0.0001$ , logistic regression was applied). In three cases posterior fusion formed prior to interbody fusion providing stability of segment operated on. No adverse events and no complications associated with percutaneous arthrodesis were detected.

**Conclusion.** The suggested percutaneous facet joints arthrodesis is safe and effective minimally invasive technique that facilitates additional posterior spinal fusion formation in a short-term period herewith decreasing symptomatic pseudarthrosis development in patients operated on using minimally invasive spinal fixation and fusion.

**Key words:** degenerative diseases of the lumbar spine, minimally invasive surgery, interbody fusion, posterior spinal fusion, percutaneous facet joints arthrodesis

**For citation:** Bulkin A.A., Bokov A.E., Mlyavkyh S.G. et al. Percutaneous facet joints arthrodesis technology in surgical treatment of degenerative diseases of lumbar spine. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(3):29–36.

## ВВЕДЕНИЕ

Выполнение спондилодеза после декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств — важная задача в лечении симптомных дегенеративных изменений, сопровождающихся нестабильностью позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) и стенозом позвоночного канала. Наиболее популярными методами проведения спондилодеза в поясничном отделе позвоночника остаются межтеловой, межфасеточный или их сочетание. При этом используют классический задний (posterior lumbar interbody fusion), трансфораминальный (transforaminal lumbar interbody fusion) или минимально инвазивные передний забрюшинный (anterior lumbar interbody fusion), косой забрюшинный (oblique lumbar interbody fusion), латеральный забрюшинный (lateral lumbar interbody fusion), задний трансфораминальный хирургические доступы [1, 2].

Несмотря на очевидные преимущества минимально инвазивных методик, снижающих травматичность вмешательства и ускоряющих реабилитацию пациента, их результат — полнота формирования костного блока, обеспечивающего стабильность ПДС, — остается недостаточно точно прогнозируемым [3–5]. В первую очередь это связано с техническими трудностями выполнения заднего спондилодеза в сочетании с перкутанной транспедикулярной или трансфасеточной фиксацией, при котором приходится надеяться на спонтанное формирование межсуставного костного блока. При этом риск формирования псевдоартроза, требующего ревизионного оперативного вмешательства, остается относительно высоким [6–11].

**Цель исследования** — оценить безопасность и эффективность разработанной авторами техники перкутанного артродеза дугоотростчатых суставов (ПАДС) как метода, дополняющего межтеловой спондилодез и перкутанную заднюю фиксацию в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное проспективное нерандомизированное исследование были включены 80 пациентов (56 жен-

щин и 24 мужчины, средний возраст  $55,5 \pm 10,0$  года) с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. С января 2016 г. по декабрь 2017 г. у пациентов были выполнены декомпрессивно-стабилизирующие оперативные вмешательства с использованием минимально инвазивных техник.

Все пациенты были распределены по 2 группам. В основную группу вошли 20 пациентов, у которых проводили минимально инвазивный межтеловой спондилодез, перкутанную транспедикулярную фиксацию и ПАДС по разработанной нами методике:

- передний межтеловой спондилодез в сочетании с перкутанной транспедикулярной фиксацией и ПАДС с применением аллокости — у 8 (10 %);
- латеральный межтеловой спондилодез в сочетании с перкутанной транспедикулярной фиксацией и ПАДС с применением аллокости — у 12 (15 %).

В контрольную группу были включены 60 пациентов, у которых ПАДС не использовали и проводили только минимально инвазивный межтеловой спондилодез и перкутанную транспедикулярную фиксацию:

- трансфораминальный межтеловой спондилодез в сочетании с перкутанной транспедикулярной фиксацией — у 20 (25 %);
- латеральный межтеловой спондилодез в сочетании с перкутанной транспедикулярной фиксацией — у 20 (25 %);
- передний межтеловой спондилодез в сочетании с перкутанной транспедикулярной фиксацией — у 20 (25 %).

Исследование было одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 2 от 20.02.2016). Информированное согласие на участие в данном исследовании было получено от всех пациентов.

Критерий включения пациентов в исследование — наличие дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника, сопровождающихся клинической картиной нестабильности ПДС и стенозом позвоночного канала.

Из исследования были исключены пациенты с диспластическим спондилолистезом и деформацией



позвоночника, требующей выполнения спондилодеза более чем на 5 ПДС и (или) илеолюмбальной фиксации, с дегенеративным поражением дугоотростчатых суставов II–III степени по D. Weishaupt и соавт. [12] или анкилозом, а также пациенты, у которых была нарушена техника установки транспедикулярных винтов и межтеловых имплантатов.

Стандартное предоперационное обследование включало функциональную рентгенографию поясничного отдела позвоночника в вертикальном положении для определения стабильности ПДС, магнитно-резонансную и компьютерную томографию (КТ) поясничного отдела позвоночника. КТ проводили на аппарате Aquilion 32 (Toshiba, Япония) по стандартному протоколу: толщина срезов 0,5 мм, область исследования 50 см, напряжение 120 кВ, сила тока 300 мА, 180–400 мА/с, винтовой шаг 21. Для оценки результатов исследования использовали программное обеспечение Vitrea 5.2.497.5523.

Послеоперационное наблюдение проводилось через 3, 6, 12 мес.

Через 3 мес после операции выполняли обзорную рентгенографию поясничного отдела позвоночника в вертикальном положении. При подозрении на раннее возникновение нестабильности имплантатов проводили КТ и функциональную рентгенографию поясничного отдела позвоночника в вертикальном положении.

Через 6 и 12 мес после операции выполнялась плановая КТ. Состоятельность костного блока после межтелового спондилодеза оценивалась по классификации G.H. Tap и соавт. [13]. Состоятельность заднего костного блока после ПАДС также оценивалась по данным КТ следующим образом:

- отсутствие диастаза на границе кости и трансплантата, признаки трабекуляции – полный костный блок;
- наличие диастаза на границе кости и трансплантата со стороны 1 из 2 суставных отростков или отсутствие трабекуляции – неполный костный блок;
- наличие двухстороннего диастаза на границе кости и трансплантата, признаки резорбции костной ткани вокруг трансплантата – отсутствие костного блока.

### ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Техника выполнения всех вариантов межтелового спондилодеза не отличалась от общепринятой.

Этапы выполнения ПАДС в соответствии с патентом [14]:

- в положении пациента на животе под контролем флюороскопии определяют проекцию ножек позвонков на коже и наносят соответствующую разметку;
- перкутанно проводят спицы-направители через ножки позвонков параллельно замыкательным пластинам;
- по спицам-направителям в тела позвонков перкутанно устанавливают канюлированные транспедикулярные винты;

- под контролем флюороскопии наносят разметку траектории введения спицы-направителя в сагиттальной плоскости через суставную щель дугоотростчатого сустава от верхушки верхнего дугоотростчатого сустава до основания ножки нижнего позвонка ПДС;
- в указанном направлении пункционно перкутанно вводят спицу-направитель (рис. 1а, б);
- по установленной спице-направителю вводят канюлированную фрезу размером 8 G, формируют ложе для трансплантата на протяжении всей щели дугоотростчатого сустава (рис. 1в);
- после удаления фрезы по спице-направителю в область сформированного ложа вводят троакар размером 8 G (рис. 1г, д);
- полый фрезой размером 8 G подготавливают цилиндрический трансплантат из аллокости соответствующего размера (рис. 1е, ж);
- через троакар размером 8 G в сформированное ложе устанавливают трансплантат с помощью стилета (рис. 1з);
- аналогичные манипуляции выполняют на контралатеральном дугоотростчатом суставе;
- завершают перкутанную стабилизацию ПДС двухсторонней установкой стержней и их окончательной фиксацией гайками в головках винтов;
- после удаления удлинителей винтов раны послойно ушивают без наложения дренажей.

Учитывая, что задний костный блок при выполнении перкутанной транспедикулярной фиксации может образоваться спонтанно [15], проведено сравнение групп пациентов, у которых выполнен ПАДС, и пациентов, у которых ПАДС не выполняли.

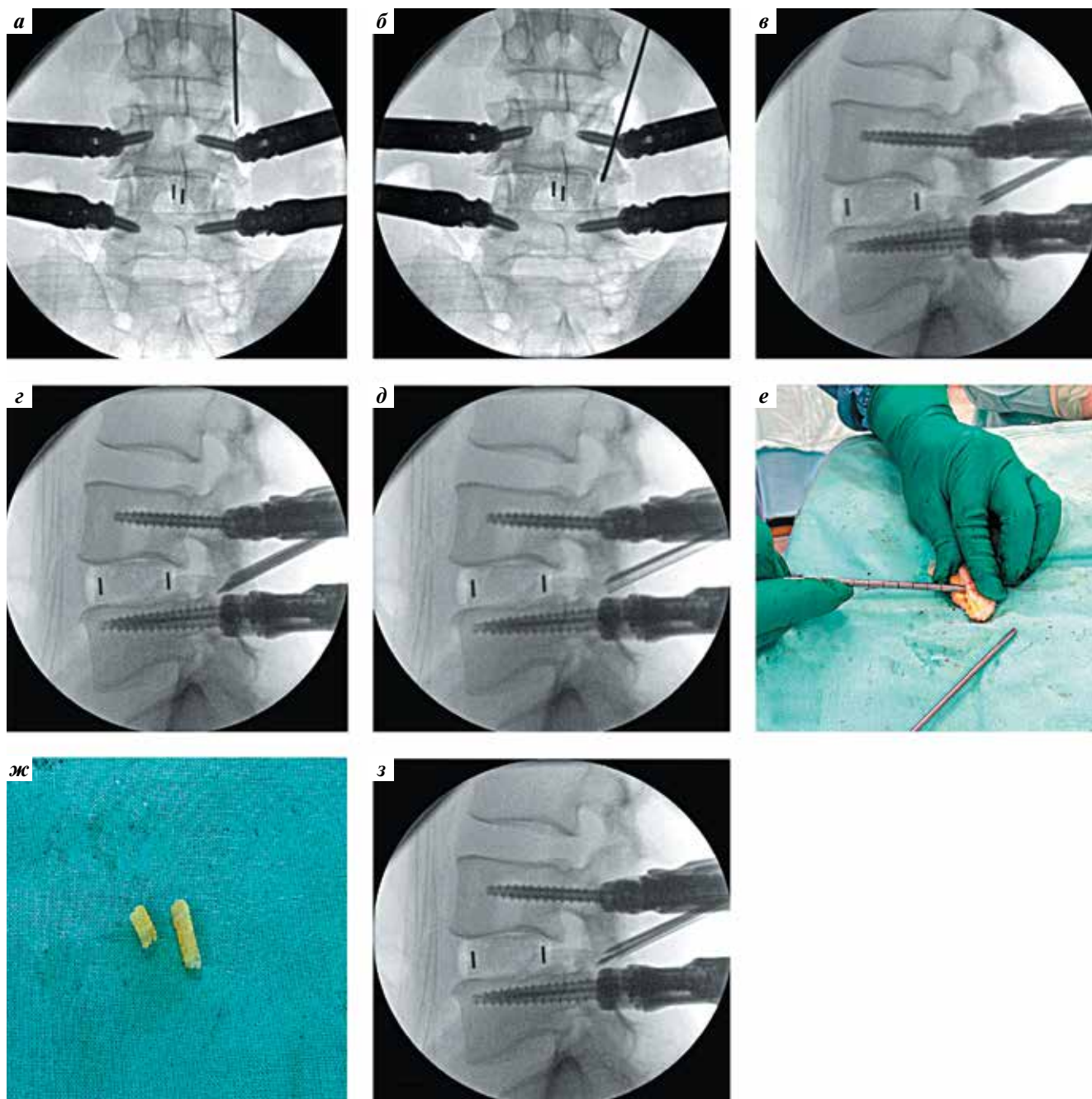
Влияние разработанной техники ПАДС на формирование заднего костного блока оценивали с помощью двухстороннего точного теста Фишера и логистического регрессионного анализа. Использовали пакет программ Statistica (версия 10.0).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Моносегментарное вмешательство выполнено у 60 (75 %) пациентов, бисегментарное – у 18 (22,5 %), фиксация 3 ПДС – у 2 (2,5 %).

За 12 мес наблюдения за формированием костного блока мы зафиксировали следующие результаты:

- после переднего межтелового спондилодеза в сочетании с перкутанной транспедикулярной фиксацией передний костный блок I и II степени по G.H. Tap и соавт. образовался у 13 (65 %) пациентов, задний спонтанный костный блок – у 3 (15 %);
- после латерального межтелового спондилодеза передний костный блок I и II степени по G.H. Tap и соавт. образовался у 18 (90 %) пациентов, задний спонтанный костный блок – у 7 (35 %);



**Рис. 1.** Этапы выполнения перкутанного артродеза дуготростчатых суставов. Интраоперационная флюороскопия (а–д, з) и фотографии (е, ж): а, б – проведение спицы-направителя; в – введение канюлированной фрезы; г, д – введение троакара; е – подготовка цилиндрического трансплантата из аллокости; ж – готовый трансплантат; з – установка трансплантата стилетом

**Fig. 1.** Stages of performing percutaneous facet joints arthrodesis. Intraoperative fluoroscopy (a–d, z) and photos (e, ж): a, б – insertion of a guide wire; в – insertion of a cannulated drill; г, д – insertion of a trocar; е – preparation of a cylindrical transplant made of allogeneic bone; ж – finished transplant; з – installation of the transplant using a stylette

- после трансфораминального межтелового спондилодеза передний костный блок I и II степени по G.H. Tap и соавт. образовался у 20 (100 %) пациентов, задний спонтанный костный блок не сформировался ни у одного пациента;
- после переднего межтелового спондилодеза с применением ПАДС передний костный блок I

и II степени по G.H. Tap и соавт. образовался у 17 (85 %) пациентов, задний костный блок – у 15 (75 %).

Результаты двухстороннего точного теста Фишера показали, что использование техники ПАДС статистически значимо увеличивает частоту как формирования костного блока в целом ( $p < 0,0001$ , мощность теста

Таблица 1. Влияние техники перкутанного артродеза дугоотростчатых суставов на формирование заднего костного блока

Table 1. Effect of the technique of percutaneous arthrodesis of facet joints on formation of the anterior bone block

| Степень формирования костного блока<br>Bone block formation level | Число случаев, абс.<br>Number of cases, abs.                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                         | Статистическая значимость различий (по двухстороннему тесту Фишера)<br>Statistical significance of the differences (per the two-tailed Fisher's exact test) | Мощность теста, %<br>Test power, % |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                   | после инвазивного межтелового спондилодеза и перкутанной транспедикулярной фиксации<br>after invasive interbody fusion and percutaneous transpedicular fixation | после инвазивного межтелового спондилодеза и перкутанной транспедикулярной фиксации в сочетании с перкутанным артродезом дугоотростчатых суставов<br>after invasive interbody fusion, percutaneous transpedicular fixation and percutaneous arthrodesis of facet joints |                                                                                                                                                             |                                    |
| Неполный + полный<br>Complete + incomplete                        | 10                                                                                                                                                              | 19                                                                                                                                                                                                                                                                      | $p < 0,0001$                                                                                                                                                | 100                                |
| Полный<br>Complete                                                | 2                                                                                                                                                               | 7                                                                                                                                                                                                                                                                       | $p = 0,0044$                                                                                                                                                | 74                                 |

Таблица 2. Оценка вероятности формирования костного блока после перкутанного артродеза дугоотростчатых суставов (метод логистической регрессии)

Table 2. Estimation of probability of bone block formation after percutaneous arthrodesis of facet joints (logistic regression)

| Степень формирования костного блока<br>Bone block formation level | Статистическая значимость различий<br>Statistical significance of the differences | Параметры модели<br>Model parameters                                                                                              | Заключение<br>Conclusion                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Неполный + полный<br>Complete + incomplete                        | $p < 0,0001$                                                                      | $B_0 = -0,96494$ ,<br>$p = 0,0082$ ;<br>$B_1 = 3,9138$ ,<br>$p = 0,0006$ ;<br>ОШ (OR) = 50,0902;<br>95 % ДИ (CI) 5,7030–439,9600  | Вероятность формирования костного блока выше в 50 раз<br>Probability of bone block formation is 50 times higher         |
| Полный<br>Complete                                                | $p = 0,00278$                                                                     | $B_0 = -2,9444$ ,<br>$p = 0,0002$ ;<br>$B_1 = 2,3254$ ,<br>$p = 0,0093$ ;<br>ОШ (OR) = 10,23077;<br>95 % ДИ (CI) 1,81550–57,65337 | Вероятность формирования полного костного блока выше в 10 раз<br>Probability of bone block formation is 10 times higher |

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

Note. CI stands for confidence interval; OR – odds ratio.

100 %), так и формирования полного костного блока ( $p < 0,0044$ , мощность теста 74 %) (табл. 1) в сравнении с показателями групп, в которых ПАДС не выполняли.

Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что использование техники ПАДС увеличивает вероятность формирования заднего костного блока (полного/неполного) приблизительно в 50 раз ( $p < 0,0001$ ), а вероятность формирования полного заднего костного блока – приблизительно в 10 раз ( $p = 0,00278$ ) (табл. 2).

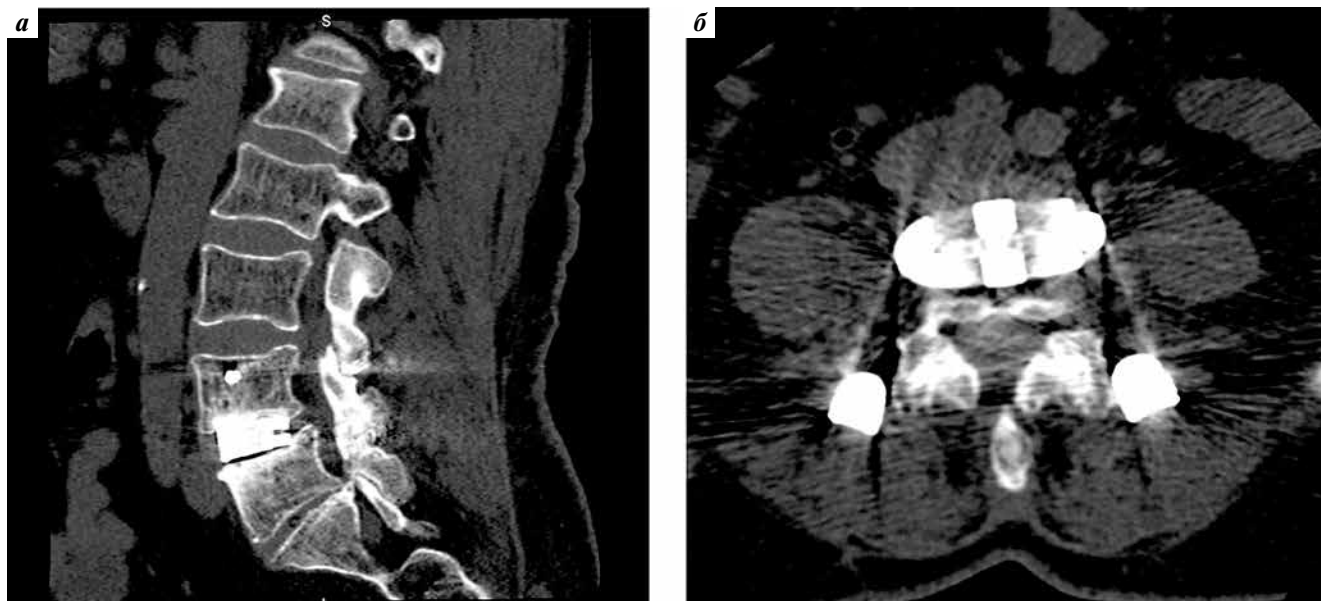
К концу наблюдения в 3 (15 %) случаях задний костный блок после выполнения ПАДС сформировался, по данным рентгенографии, раньше межтелового, что обеспечило сохранение стабильности оперированного ПДС (рис. 2). Каких-либо клинически значимых осложнений в периоперационном и послеоперацион-

ном периоде у пациентов основной и контрольной групп не зарегистрировано.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Минимально инвазивные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства типа минимально инвазивного переднего, латерального, трансфораминального межтелового спондилодеза в сочетании с перкутанной транспедикулярной фиксацией в течение последнего десятилетия получили широкое распространение в лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника [3–5]. Благодаря меньшей травматичности хирургического вмешательства, низкой интраоперационной кровопотере, а также сокращению длительности реабилитации пациентов эти технологии выглядят





**Рис. 2.** Компьютерная томография позвоночника через 12 мес после оперативного вмешательства. Сформированный задний спондилодез при отсутствии межтелового спондилодеза: а — сагиттальная проекция; б — аксиальная проекция

**Fig. 2.** Computed tomography of the spine 12 months after surgical intervention. Formed posterior fusion with absence of interbody fusion: a — sagittal projection; б — axial projection

привлекательнее классических методов стабилизации ПДС. Тем не менее результаты формирования костного блока для обеспечения стабильности ПДС после их применения точно спрогнозировать по-прежнему сложно [16]. Так, наличие системного остеопороза, других сопутствующих системных заболеваний, влияющих на процессы остеорепарации и остеоинтеграции, может существенно увеличить сроки формирования переднего костного блока. В то же время общепринятое использование минимально инвазивного переднего, латерального, трансфораминального межтелового спондилодеза не подразумевает создание дополнительного заднего костного блока, который в случае замедления развития межтелового смог бы обеспечить стабильность ПДС и предотвратить возможное расшатывание фиксаторов, а следовательно, и ревизионное вмешательство.

Помимо технологии выполнения межтелового спондилодеза, большую роль в обеспечении послеоперационной стабильности ПДС играет и способ задней фиксации. Наиболее распространенный минимально инвазивный способ фиксации — с использованием перкутанного транспедикулярного инструментария. При правильном выполнении процедуры он обеспечивает высокую надежность и стабильность ПДС. Однако альтернативные варианты, такие как трансфасеточная фиксация, межсуставная фиксация с применением специализированного инструментария, тоже получили распространение в хирургической практике, а биомеханические исследования последствий такой фиксации доказывают их перспективность [17–20].

В настоящее время опубликованы результаты исследований, в которых изучались альтернативные варианты фиксации ПДС с применением имплантатов, не только стабилизирующих сегмент, но и создающих условия для формирования заднего костного блока. Наиболее близкие к разработанной нами технологии методы межсуставной фиксации рассматриваются либо как вариант лечения изолированного поражения дугоотростчатых суставов, либо в комбинации с межтеловым спондилодезом, однако перкутанная транспедикулярная фиксация в них не включена [17, 21, 22]. Кроме того, данные технологии подразумевают применение открытого или полукрытого доступа к дугоотростчатому суставу для установки имплантата. Учитывая тот факт, что многие из них находятся на стадии доклинических экспериментов или пилотных исследований, пока нельзя с полной уверенностью говорить о каких-либо значительных преимуществах этих технологий перед общепринятыми методами [20]. Таким образом, достаточно очевидна необходимость поиска и разработки технологии, которая бы не нарушала принципов минимально инвазивного вмешательства и позволяла бы сформировать задний костный блок для обеспечения дополнительной стабильности ПДС.

Разработанная нами методика ПАДС позволяет применить комбинацию уже привычных минимально инвазивных технологий межтелового спондилодеза с формированием дополнительного заднего костного блока. Благодаря тому, что ПДС фиксируют перкутанными транспедикулярными инструментами, суставная поверхность остается интактной и используется как ложе для спондилодеза. Кроме того, эта технология



исключает необходимость дополнительных кожных разрезов, установки ретрактора и диссекции мышц, а способ подготовки сустава и последующей установки трансплантата предотвращает случайное проникновение направляющего инструмента в фораминальное отверстие и повреждение корешка спинного мозга.

Проведенное исследование продемонстрировало статистически значимое увеличение частоты формирования костного блока после выполнения ПАДС. Наблюдение также показало, что в ситуации, когда передний костный блок через 12 мес после операции остается несформированным, наличие заднего костного блока позволяет сохранить стабильность ПДС и предотвратить развитие псевдоартроза и ревизионное вмешательство.

Однако предложенная нами технология ПАДС имеет и ряд ограничений. У пациентов с выраженным спондилоартрозом (II–III степени по D. Weishaupt) и значительным ожирением выполнение ПАДС может быть существенно затруднено из-за невозможности качественной флюороскопической визуализации щели дугоотростчатого сустава. Во избежание выбора

неправильной траектории и последующей некорректной установки аллотрансплантата необходима обязательная предоперационная оценка анатомии дугоотростчатых суставов с использованием данных КТ или магнитно-резонансной томографии.

На данный момент эта технология, безусловно, требует не только дальнейшего изучения и анализа результатов применения на практике, но и разработки специализированного инструментария, позволяющего успешно подготовить ложе и установить трансплантат, тем самым предотвратить возможные дефекты выполнения этой процедуры.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика ПАДС – перспективная, безопасная и эффективная малоинвазивная технология, позволяющая в более ранние сроки сформировать задний костный блок. С помощью этой разработанной технологии возможна успешная реализация принципа 360-градусного спондилодеза, снижающего риск развития псевдоартроза после минимально инвазивных декомпрессивно-стабилизирующих операций на поясничном отделе позвоночника.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ni J., Fang X., Zhong W. et al. Anterior lumbar interbody fusion for degenerative discogenic low back pain: evaluation of L4–S1 fusion. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1851. DOI: 10.1097/MD.0000000000001851.
2. Berjano P., Langella F., Damilano M. et al. Fusion rate following extreme lateral lumbar interbody fusion. *Eur Spine J* 2015;24 Suppl 3:369–71. DOI: 10.1007/s00586-015-3929-7.
3. Foley K.T., Holly L.T., Schwender J.D. Minimally invasive lumbar fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(15 Suppl):S26–35. DOI: 10.1097/01.BRS.0000076895.52418.5E.
4. Garg B., Mehta N. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion (MI-TLIF): a review of indications, technique, results and complications. *J Clin Orthop Trauma* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.01.008>. Available at: [https://www.journal-cot.com/article/S0976-5662\(18\)30151-6/fulltext](https://www.journal-cot.com/article/S0976-5662(18)30151-6/fulltext).
5. Narain A.S., Hijji F.Y., Markowitz J.S. et al. Minimally invasive techniques for lumbar decompressions and fusions. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2017;10(4):559–66. DOI: 10.1007/s12178-017-9446-z.
6. Bydon M., De la Garza-Ramos R., Abt N.B. et al. Durotomy is associated with pseudarthrosis following lumbar fusion. *J Clin Neurosci* 2015;22(3):544–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.08.023.
7. Ondra S.L., Marzouk S. Revision strategies for lumbar pseudarthrosis. *Neurosurg Focus* 2003;15(3):E9.
8. Gertzbein S.D., Holloper M.R., Hall S. Pseudarthrosis of the lumbar spine: outcome after circumferential fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23(21):2352–6. DOI: 10.1097/00007632-199811010-00021.
9. Martin B.I., Mirza S.K., Comstock B.A. et al. Reoperation rates following lumbar spine surgery and the influence of spinal fusion procedures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(3):382–7. DOI: 10.1097/01.brs.0000254104.55716.46.
10. Hu R.W., Jaglal S., Axcell T., Anderson G. A population-based study of reoperations after back surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(19):2265–70. DOI: 10.1097/00007632-199710010-00013.
11. Mobbs R.J., Loganathan A., Yeung V., Rao P.J. Indications for anterior lumbar interbody fusion. *Orthop Surg* 2013;5(3):153–63. DOI: 10.1111/os.12048.
12. Weishaupt D., Zanetti M., Boos N., Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol* 1999;28(4):215–9.
13. Tan G.H., Goss B.G., Thorpe P.J., Williams R.P. CT-based classification of long spinal allograft fusion. *Eur Spine J* 2007;16(11):1875–81. DOI: 10.1007/s00586-007-0376-0.
14. Патент на изобретение № 2645418/26.04.2017. Бюл. № 6.
15. Боков А.Е., Млявях С.Г., Алейник А.Я., Булкин А.А. Способ минимально инвазивной стабилизации позвоночно-двигательного сегмента на уровне поясничного отдела позвоночника. [Patent RUS 2645418/26.04.2017. Bull. No. 6. Bokov A.E., Mlyavykh S.G., Aleynik A.Ya., Bulkin A.A. Method of minimally invasive stabilization of the spinal motion segment at the level of the lumbar spine. (In Russ.)]. Доступно по: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2645418C1\\_20180221](https://yandex.ru/patents/doc/RU2645418C1_20180221). Ссылка активна на 07.08.2019.
16. Gazzeri R., Panagiotopoulos K., Princiotto S., Agrillo U. Spontaneous spinal arthrodesis in stand-alone percutaneous pedicle screw fixation without *in situ* fusion in patients with lumbar segmental instability: long-term clinical, radiologic, and functional outcomes. *World Neurosurg* 2018;110:e1040–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.11.159.
17. Owens R.K. 2nd, Djurasovic M., Crawford C.H. 3rd et al. Impact of surgical approach on clinical outcomes in the treatment of lumbar pseudarthrosis. *Global Spine J* 2016;6(8):786–91. DOI: 10.1055/s-0036-1582390.
18. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К. Возможности применения новой минимально инвазивной методики фасеточной фиксации системой “Facet Wedge” при лечении дегенеративных заболеваний

- пояснично-крестцового отдела позвоночника у пациентов пожилого возраста. Успехи геронтологии 2017;30(5): 776–83. [Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Okoneshnikova A.K. Features of the new minimally invasive techniques facet fixation system “Facet Wedge” in the treatment of degenerative diseases of the lumbar spine in elderly patients. Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology 2017;30(5):776–83. (In Russ.)].
18. Cook D.J., Yeager M.S., Oh M.Y., Cheng B.C. Lumbar intrafacet bone dowel fixation. Neurosurgery 2015;76(4):470–8. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000652.
19. Belykh E., Kalinin A.A., Martirosyan N.L. et al. Facet joint fixation and anterior, direct lateral, and transforaminal lumbar interbody fusions for treatment of degenerative lumbar disc diseases: retrospective cohort study of a new minimally invasive technique. World Neurosurg 2018;114:e959–68. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.03.121.
20. Zhou X., Zhu Y., Zhang X. et al. A new lumbar facet cage to enhance facet joint fusion: an experimental beagle study. Int J Clin Exp Med 2018;11(3):1908–15.
21. Maroon J.C., Bost J.W., LePere D.B. et al. Clinical evaluation of TruFUSE; lumbar facet fusion system. Surg Science 2013;4(2):166–75. DOI: 10.4236/ss.2013.42032.
22. Raso L.J. Minimally invasive facet fusion. In: Advanced procedures for pain management. A Step-by-Step Atlas. Ed. by S. Diwan, T. Deer. Springer International Publishing, 2018. Pp. 67–76. DOI: 10.1007/978-3-319-68841-1\_6.

**Вклад авторов**

А.А. Булкин: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи;  
 А.Е. Боков: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания;  
 С.Г. Млявых: анализ полученных данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение текста для публикации;  
 Л.Я. Кравец: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение текста для публикации;  
 Ю.Д. Авдонина: обзор публикаций по теме статьи, окончательное утверждение текста для публикации.

**Authors' contributions**

A.A. Bulkin: developing the research design, data analysis and interpretation, revision of critically important intellectual content, article writing;  
 A.E. Bokov: developing the research design, data analysis and interpretation, revision of critically important intellectual content;  
 S.G. Mlyavykh: data analysis, revision of critically important intellectual content, final editing and approval for publication;  
 L.Ya. Kravets: revision of critically important intellectual content, final editing and approval for publication;  
 Yu.D. Avdonina: reviewing of publications of the article's theme, final editing and approval for publication.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

А.А. Булкин/A.A. Bulkin: <https://orcid.org/0000-0003-4391-7698>  
 А.Е. Боков/A.E. Bokov: <https://orcid.org/0000-0002-5203-0717>  
 С.Г. Млявых/S.G. Mlyavykh: <https://orcid.org/0000-0002-6310-4961>  
 Л.Я. Кравец/L.Ya. Kravets: <https://orcid.org/0000-0002-9484-6992>  
 Ю.Д. Авдонина/Yu.D. Avdonina: <https://orcid.org/0000-0003-1566-1453>

**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.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study and for the publication of their data.

# ПАССИВНОЕ РЕЧЕВОЕ КАРТИРОВАНИЕ ВЫСОКОЙ ТОЧНОСТИ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ГЛИОМ ДОМИНАНТНОГО ПОЛУШАРИЯ

М.В. Синкин<sup>1,2</sup>, А.Е. Осадчий<sup>3</sup>, М.А. Лебедев<sup>3</sup>, К.В. Волкова<sup>3</sup>, М.С. Кондратова<sup>2,3</sup>,  
И.С. Трифонов<sup>2</sup>, В.В. Крылов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20

**Контакты:** Михаил Владимирович Синкин [mvsinkin@gmail.com](mailto:mvsinkin@gmail.com)

**Актуальность.** Картирование речевых зон — один из важнейших этапов нейрохирургического вмешательства в области коры головного мозга. Обычно для этой цели применяют электрическую стимуляцию, которая, однако, может вызвать судорожный приступ, что делает невозможным дальнейшее проведение процедуры и значительно изменяет ход операции, особенно в случае выполнения речевого картирования во время интраоперационного пробуждения пациента.

**Цель исследования** — апробировать установку для интраоперационного пассивного картирования функциональных зон коры мозга, сравнить информативность и безопасность пассивного и активного картирования речевых зон.

**Материалы и методы.** Авторами создан и апробирован мобильный программно-аппаратный комплекс для высокоточного определения расположения зоны Брока на основе анализа процессов десинхронизации колебаний высокочастотного гамма-диапазона, регистрируемых 64-микроэлектродной сеткой для электрокортикографии в момент произношения пациентом названий предметов и действий.

**Результаты.** Выявлено точное совпадение локализации речевого центра, которую определили путем анализа изменений биоэлектрического сигнала, полученного от коры мозга при электрокортикографии, и локализации, которую определили путем электростимуляции по классической методике W. Penfield.

**Заключение.** Пассивное картирование функциональных зон коры головного мозга позволяет расширить возможности нейрохирургических операций в соответствующей области мозга и увеличить число пациентов, у которых можно точно установить локализацию речевого центра. Необходимы дальнейшие исследования с разработкой алгоритмов предъявления стимулов и расширением перечня функциональных зон, подлежащих пассивному картированию.

**Ключевые слова:** электрокортикография, речевое картирование, колебания высокочастотного гамма-диапазона, функциональные зоны мозга, электростимуляция

**Для цитирования:** Синкин М.В., Осадчий А.Е., Лебедев М.А. и др. Пассивное речевое картирование высокой точности во время операций по поводу глиом доминантного полушария. Нейрохирургия 2019;21(3):37–43.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-37-43

## High resolution passive speech mapping in dominant hemisphere glioma surgery

M. V. Sinkin<sup>1,2</sup>, A. E. Osadchiy<sup>3</sup>, M. A. Lebedev<sup>3</sup>, K. V. Volkova<sup>3</sup>, M. S. Kondratova<sup>2,3</sup>, I. S. Trifonov<sup>2</sup>, V. V. Krylov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department;  
3 Bol'shaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

<sup>2</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;  
Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>3</sup>National Research University "Higher School of Economics"; 20 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia

**Background.** Intraoperative brain mapping is one of the most critical stages of neurosurgical intervention in the eloquent area of the cerebral cortex. Traditionally direct cortical electrical stimulation is used for these purposes, but it can lead to seizures and loss of consciousness that makes it impossible to continue the procedure. Moreover, it significantly changes the surgery plan, especially in case of speech mapping during awake craniotomy.

**The study objective is** to create a setup for intraoperative eloquent cortical areas passive mapping, and to compare informativity and safety of passive and active speech mapping.

**Materials and methods.** We have created and tested a mobile device for high-resolution mapping of the Broca's area that uses the analysis of the desynchronization processes in high-gamma oscillations in 64 micro-contact grid electrode for electrocorticography during awake craniotomy when patient pronounces the objects and actions.

**Results.** We found precise coincidence for localization of the Broca's area, determined by analyzing of bioelectric signal obtained from the electrocorticography and cortical mapping performed by bipolar direct cortical stimulation using Penfield method.

**Conclusion.** The passive cortical speech mapping expands the potentialities of neurosurgical operations in the eloquent area of the brain and can increase the number of patients for whom this study is achievable. Further studies needed to evolve algorithms and sets of stimuli to expand the list of functional zones that can be mapped passively.

**Key words:** electrocorticography, speech mapping, high-gamma oscillations, functional zones, electrical stimulation

**For citation:** Sinkin M.V., Osadchiy A.E., Lebedev M.A. et al. High resolution passive speech mapping in dominant hemisphere glioma surgery. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(3):37–43.

## ВВЕДЕНИЕ

Для предотвращения возникновения постоянного неврологического дефицита при нейрохирургическом вмешательстве требуется максимально точная информация о локализации функциональных зон (ФЗ) в коре мозга. Она необходима при удалении глиом супратенториальной локализации и хирургическом лечении больных с вневисочными формами фармакорезистентной эпилепсии [1, 2].

В 1937 г. W. Penfield предложил определять локализацию ФЗ путем стимуляции коры электрическим током и оценки возникающих в ответ клинических симптомов [3]. С тех пор в нейрохирургии накоплен огромный опыт применения электростимуляции коры (ЭСК), установлены параметры стимулов, частота и структура осложнений этого исследования [4]. Однако его использование ограничено высоким риском развития эпилептических приступов, который в случае речевого картирования достигает 30 % [5].

В 2005 г. A. Sinai и соавт. предложили исследовать десинхронизацию колебаний высокочастотной гамма-активности по данным электрокортикографии при назывании предметов в качестве биомаркера зоны Брока у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и имплантированными на несколько суток субдуральными электродами [6], а Н. Огава и соавт. описали первый опыт применения пассивного картирования речевых зон во время нейрохирургической операции [7].

**Цель нашего исследования** — апробировать разработанную нами установку для интраоперационного пассивного картирования ФЗ коры мозга, сравнить информативность и безопасность пассивного и активного картирования речевых зон.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами разработан **программно-аппаратный комплекс** для пассивного картирования ФЗ, который мы использовали для верификации расположения зоны Брока у 2 пациентов. Комплекс, установленный на передвижной платформе, состоит из нескольких объектов, объединенных с помощью высокоскоростных кабелей (рис. 1): персонального компьютера, усилите-

ля сигнала, системы для нейрофизиологических исследований BE Plus (EB Neuro, Италия), микрофона и планшета для предъявления изображений, которые пациент должен называть во время картирования. В качестве изображений предметов и действий использовали батарею тестов для речевого картирования, переведенных на русский язык и адаптированных к нему О.В. Драгой и соавт. [8]. Процесс исследования регистрировали с помощью видеокамеры высокого разрешения, соединенной с экспериментальной установкой.

**Методика пассивного речевого картирования.** Анестезию проводили по протоколу asleep—awake—asleep: больного пробуждали лишь на время выполнения основного этапа операции. После извлечения ларингальной маски и установления стабильного контакта



**Рис. 1.** Установка для проведения пассивного картирования функциональных зон коры головного мозга в условиях операционной

**Fig. 1.** Device for functional zones passive mapping in an operating room



с пациентом вскрывали твердую мозговую оболочку и на поверхность коры мозга, в которой предположительно локализованы речевые зоны, помещали сетку, содержащую 64 платиновых микроэлектрода с межэлектродным расстоянием 5 мм (FG64CSP05X-000, AD-Tech Medical Instrument Corporation, США). Сетку соединяли с усилителем сигнала посредством стерильного кабеля-коннектора (L-DCL-64BDIN, AD-Tech Medical Instrument Corporation, США).

Для определения изначальной корковой ритмики до предъявления изображений проводили электрокортикографию в покое (пациент лежал неподвижно, а в операционной соблюдался строгий режим тишины). Этот этап длился 300 с. Затем с помощью электронного планшета пациенту предъявляли изображения предметов и действий, которые поочередно сменяли друг друга с интервалом в 400 мс. Всего показывали 30 изображений, предварительно отобранных до операции на основании хорошей воспроизводимости ответов.

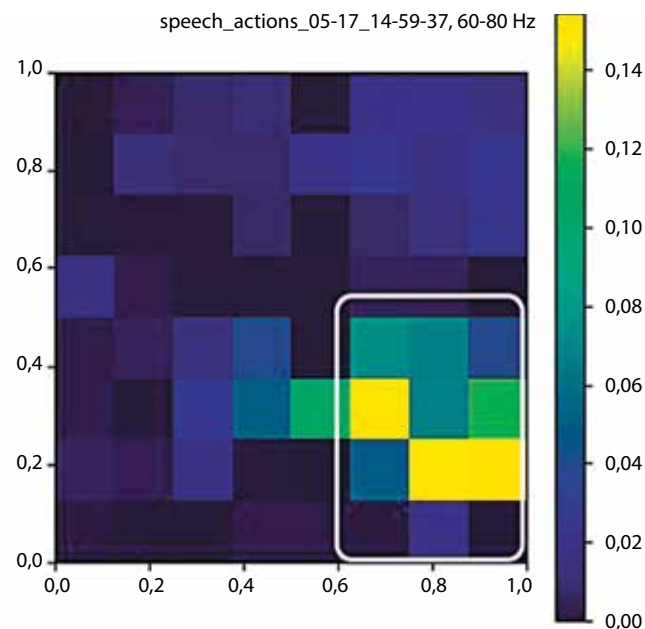
После завершения пассивного картирования микроэлектродную сетку с поверхности коры удаляли и начинали математический анализ полученных результатов с помощью специального алгоритма собственной разработки.

Чтобы установить, входит ли в зону Брока конкретный участок коры, прилегающий к контакту микроэлектродной сетки, выполняли следующие операции с электрическим сигналом, записанным в соответствующем отведении в состоянии полного покоя и тишины и в процессе выполнения языковой задачи:

1. Полосовую фильтрацию сигнала осуществляли с помощью фильтра с конечной импульсной характеристикой (длиной 128 отсчетов) в гамма-диапазоне 60–80 Гц [9].
2. Преобразованием Гильберта [9] вычисляли огибающую отфильтрованного узкополосного процесса.
3. Отсчеты огибающей первой половины данных в состоянии полного покоя и тишины и в процессе выполнения языковой задачи (в обучающем сегменте) использовали для идентификации регрессионной модели предсказания кода состояния: 0 — состояние полного покоя, 1 — состояние выполнения задачи.
4. В качестве критерия применяли коэффициент детерминации ( $R^2$ ), вычисленный на второй половине данных (в тестовом сегменте). Значения коэффициента отображались на топографии сетки при помощи цветовой кодировки (рис. 2).

Длительность расчетов до получения окончательных результатов составила 8 мин.

Одновременно с математическим анализом процесса десинхронизации высокочастотной гамма-активности начинали проводить картирование речи путем ЭСК по классической методике W. Penfield. В момент предъявления тех же изображений предме-



**Рис. 2.** Графическое представление результатов анализа изменений биоэлектрической активности в высокочастотном гамма-диапазоне. Белым прямоугольником отмечены электроды, под которыми были наиболее выражены процессы десинхронизации в момент называния пациентом предметов

**Fig. 2.** Graphic representation of the results of analysis of bioelectrical activity in high-frequency gamma range. White rectangle shows contacts where desynchronization was the most prominent when the patient was naming items

тов и действий, что и при пассивном картировании, к коре мозга прикладывали биполярный зонд, подающий электрические импульсы частотой 50 Гц, длительностью 4000 мс, сила тока достигала 10 мА [10]. Положительным результатом исследования считали любое воспроизводимое (повторяющееся при нескольких попытках) нарушение называния предмета или действия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В обоих случаях были получены схожие результаты. Десинхронизация колебаний в диапазоне верхних гамма-частот во время произнесения названий предметов была отмечена под электродами, расположенными компактной группой в зоне площадью  $1,5 \times 2$  см в нижних отделах задней лобной извилины.

Во время последующего проведения ЭСК по методу W. Penfield у обоих больных была локализована зона Брока. У пациента № 1 аномия возникла при силе электрического импульса 4,5 мА, у пациента № 2 — 5,0 мА. В обоих случаях наблюдалось точное совпадение локализации зоны произношения слов, определенной путем ЭСК, и локализации, установленной методом пассивного картирования. Точки, при стимуляции которых возникала аномия, располагались в проекции электродов, под которыми зарегистрирована наиболее выраженная десинхронизация биоэлектрической активности (рис. 3).

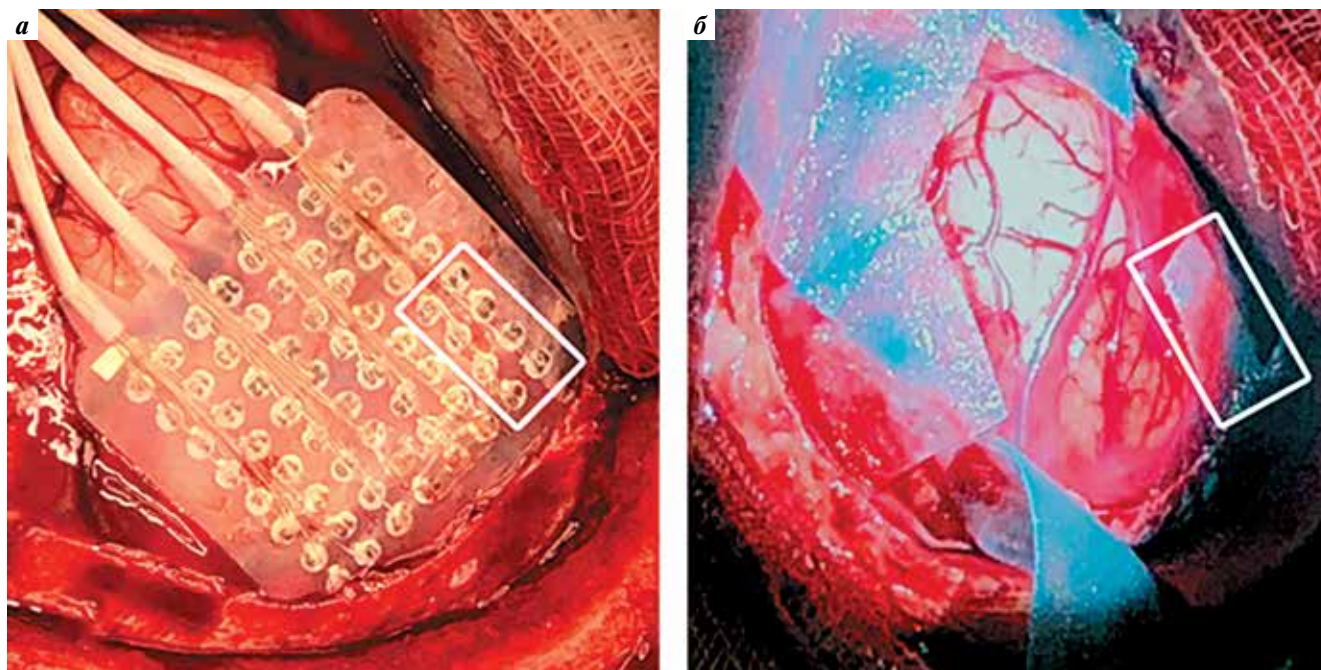
## ОБСУЖДЕНИЕ

Определение локализации ФЗ — необходимый этап нейрохирургической операции, проводимой в области коры головного мозга. Метод ЭСК, предложенный W. Penfield в 1937 г. [5], позволил детально изучить расположение ФЗ и составить функциональную карту коры больших полушарий [11]. Длительное время ЭСК остается единственным способом интраоперационного картирования зон, отвечающих за двигательные и речевые функции, но ее основным недостатком является высокая частота развития эпилептических приступов [11]. Исследование первичной двигательной коры, располагающейся в прецентральной извилине, возможно и без пробуждения пациента, поэтому судороги в ответ на ЭСК могут лишь замедлить картирование на время, необходимое для исчезновения эффекта от болюсного введения противоэпилептических препаратов. Однако даже в этом случае постприступное снижение возбудимости кортикальных нейронов может привести к ложноотрицательным результатам [12]. Определение локализации центров, отвечающих за понимание и произношение слов и формирование речи, требует обязательного интраоперационного пробуждения пациента, поэтому развитие при ЭСК длительного судорожного приступа, не купируемого орошением коры ледяным физиологическим раствором и требу-

ющего введения пациента в наркоз, делает невозможным ни продолжение картирования коры, ни дальнейший мониторинг речевых функций во время операции [10].

Для снижения частоты осложнений во время ЭСК М. Taniguchi и соавт. предложили способ монополярной стимуляции моторной коры сериями коротких электрических импульсов [13]. По сравнению с методом W. Penfield он наполовину уменьшает частоту возникновения судорожных приступов, однако полностью их не предотвращает. S.M. Verst и соавт. при анализе данных 41 пациента установили тождественность результатов речевого картирования путем проведения ЭСК методами М. Taniguchi и W. Penfield, однако последний до сих пор остается «золотым стандартом» [14].

Альтернативой интраоперационной ЭСК может служить проводимое перед операцией картирование с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии и навигационной транскраниальной магнитной стимуляции [15, 16]. Их применение ограничивает низкая пространственная разрешающая способность функциональной магнитно-резонансной томографии и отсутствие единого протокола для картирования речевых зон путем навигационной транскраниальной магнитной стимуляции. Однако основным фактором, не позволяющим полностью заменить



**Рис. 3.** Совпадение результатов активного и пассивного картирования речи во время нейрохирургической операции с пробуждением пациента. Интраоперационные фотографии: а — микроэлектродная сетка в процессе пассивного картирования. Белым прямоугольником выделены электроды, под которыми была отмечена наибольшая десинхронизация высокочастотной гамма-активности (см. также рис. 2); б — область коры (белым прямоугольником обведен хирургический ватник), при стимуляции которой методом W. Penfield возникала аномия

**Fig. 3.** Agreement between the results of active and passive mapping of speech during neurosurgical operation with awakening of the patient. Intraoperative photos: а — microelectrode mesh during mapping. White rectangle shows electrodes under which the most prominent desynchronization of high-frequency gamma activity was observed (see also fig. 2); б — cortex area (white rectangle shows a neurosurgical patty) stimulation of which using the W. Penfield method caused anomia

ЭСК этими методами, является смещение мозга (brain shift), возникающее после трепанации черепа и вскрытия твердой мозговой оболочки [4].

В многочисленных исследованиях было установлено, что во время движений, речи или анализа поступающей информации наибольшие изменения на электроэнцефалограмме происходят в диапазоне гамма-волн, частота которых превышает 30 Гц [17–19]. Однако клиническое использование этого биомаркера для определения локализации ФЗ невозможно из-за низкого пространственного разрешения скальповой электроэнцефалограммы (не превышающего 6 см<sup>2</sup>) [20]. Имплантация субдуральных электродов пациентам с фармакорезистентной эпилепсией для предоперационной подготовки к резекции эпилептогенной зоны позволяет проводить электрокортикографию, пространственное разрешение которой ограничено лишь расстоянием между записывающими электродами, поскольку их контакты лежат непосредственно на поверхности коры мозга.

A. Sinai и соавт. впервые показали техническую возможность пассивного картирования ФЗ, отвечающих за произнесение слов и артикуляцию, по данным о десинхронизации колебаний гамма-частоты у пациентов с электродами, имплантированными на длительное время субдурально. Метод не нашел широкого применения из-за отсутствия серийно выпускаемой аппаратуры и наличия реальной клинической необходимости в нем лишь у больных с фармакорезистентной эпилепсией, поскольку возникновение эпилептического приступа даже в ответ на ЭСК является основной целью предоперационного обследования таких пациентов [6]. Дальнейшее совершенствование вычислительной техники позволило начать расшифровывать данные электрокортикографии, получаемые от разных ФЗ, а C. Kapeller и соавт. смогли даже получить упрощенные изображения цифр и предметов по данным пассивного картирования зрительной коры [21].

В клинической практике максимально востребовано картирование ФЗ непосредственно во время нейрохирургической операции, которое обычно проводят при помощи ЭСК. Замена этой процедуры безопасным пассивным анализом десинхронизации колебаний быстрых частот гамма-диапазона методом электрокортикографии может значительно изменить ход вмешательства и увеличить число пациентов, у которых возможно картирование ФЗ. Опубликованный в 2014 г. H. Ogawa и соавт. первый опыт пассивного речевого картирования во время краниотомии у пациентов в сознании [7] доказал возможность его осуществления непосредственно в операционной, где интенсивность электромагнитных помех от окружающей аппаратуры очень высока. Для этого авторы использовали усилитель сигнала собственной разработки и электроды со стандартным расстоянием между контактами, что ограничило пространственное разрешение до 1 см<sup>2</sup>.

В своей работе мы использовали серийно производимый и доступный на рынке в Российской Федерации усилитель BE Plus (EB Neuro, Италия), а обработку полученного сигнала производили с помощью оригинального алгоритма дешифровки, установленного на компьютер с операционной системой Windows. Представленная установка может работать и на базе портативного компьютера (ноутбука) с экраном с диагональю 17 дюймов, который не требует дополнительных источников питания. Это делает ее мобильной и позволяет с легкостью использовать в разных операционных и стационарах города и страны.

Для пассивного интраоперационного картирования речевых зон мы впервые применили сетку из платиновых микроэлектродов, расстояние между которыми составляет лишь 5 мм. Это значительно превышает теоретическую разрешающую способность ЭСК, которая ограничена расстоянием между браншами биполярного стимулятора, используемого для ЭСК, и величиной накапливающегося на них электрического заряда, растущего пропорционально силе тока.

Функциональное картирование на основе анализа изменений биоэлектрической активности значительно упрощает процедуру и делает ее абсолютно безопасной даже для пациентов с высоким риском возникновения эпилептических приступов. Применение сеток с близким расположением электродов увеличивает разрешение получаемой карты ФЗ, что потенциально позволит расширить зону резекции до их реальных границ.

Предложенный нами метод пассивного картирования ФЗ высокой плотности выглядит многообещающим: он может быть использован во время нейрохирургической резекции глиом, расположенных в области речевых центров, однако для начала его широкого клинического применения необходимы уточняющие исследования, в том числе в различных нейрохирургических стационарах и операционных, состоянии электромагнитной среды которых может существенно различаться.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами разработана и опробована на практике отечественная установка для пассивного интраоперационного картирования речи, показавшая схожую информативность и высокую точность в сравнении с классической ЭСК.

Пассивное картирование ФЗ коры головного мозга, ответственной за произношение слов (зоны Брока), — безопасная альтернатива прямой ЭСК. Оно может быть осуществлено непосредственно во время нейрохирургической операции с пробуждением пациента. Необходимы дальнейшие уточняющие исследования пассивного картирования ФЗ, отвечающих за понимание речи, и кортикальных представительств органов чувств.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нейрохирургия и нейрореаниматология. Под ред. В.В. Крылова. М.: АБВ-пресс, 2018. 792 с. [Neurosurgery and neuroresuscitation. Ed. by V.V. Krylov. Moscow: ABV-press, 2018. 792 p. (In Russ.)].
2. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Хирургическое лечение больных с магнитно-резонансно-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии. Неврологический журнал 2016;21(4):213–8. [Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S. et al. Surgical treatment of patients with magnetic resonance-negative drug-resistant forms of epilepsy. *Neurologichesky zhurnal = Neurological Journal* 2016;21(4):213–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-4-213-218.
3. Penfield W., Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60(4):389–443. DOI: 10.1093/brain/60.4.389.
4. So E.L., Alwaki A. A guide for cortical electrical stimulation mapping. *J Clin Neurophysiol* 2018;35(2):98–105. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000435.
5. Dineen J., Maus D.C., Muzyka I. et al. Factors that modify the risk of intraoperative seizures triggered by electrical stimulation during supratentorial functional mapping. *Clin Neurophysiol* 2019;130(6):1058–65. DOI: 10.1016/J.CLINPH.2019.03.006.
6. Sinai A., Bowers C.W., Crainiceanu C.M. et al. Electrographic high gamma activity *versus* electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain* 2005;128(Pt 7):1556–70. DOI: 10.1093/brain/awh491.
7. Ogawa H., Kamada K., Kapeller C. et al. Rapid and minimum invasive functional brain mapping by real-time visualization of high gamma activity during awake craniotomy. *World Neurosurg* 2014;82(5):912.e1–10. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.08.009.
8. Драгой О.В., Крабис А.В., Толкачева В.А., Буклина С.Б. Русский интраоперационный тест на название: стандартизированный инструмент для картирования функции названия существительных и глаголов во время нейрохирургических операций в сознании. Российский журнал когнитивной науки 2016;3(4):4–25. [Dragoy O.V., Chrabaszc A.V., Tolkacheva V.A., Buklina S.B. Russian Intraoperative Naming Test: a standardized tool to map noun and verb production during awake neurosurgeries. *Rossiysky zhurnal kognitivnoy nauki = Russian Journal of Cognitive Science* 2016;3(4):4–25. (In Russ.)].
9. Oppenheim A.V., Schafer R.W. Digital signal processing. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1975. 585 p.
10. Garrett M.C., Pouratian N., Liao L.M. Use of language mapping to aid in resection of gliomas in eloquent brain regions. *Neurosurg Clin N Am* 2012;23(3):497–506. DOI: 10.1016/j.nec.2012.05.003.
11. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. *J Am Med Assoc* 1954;155(1):86. DOI: 10.1001/jama.1954.03690190092039.
12. Karakis I., Leeman-Markowski B.A., Leveroni C.L. et al. Intra-stimulation discharges: an overlooked cortical electrographic entity triggered by direct electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2015;126(5):882–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.08.011.
13. Taniguchi M., Cedzich C., Schramm J. et al. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery*. 1993;32(2):219–26. DOI: 10.1227/00006123-199302000-00011.
14. Verst S.M., de Aguiar P.H.P., Joaquim M.A.S. et al. Monopolar 250–500 Hz language mapping: results of 41 patients. *Clin Neurophysiol Pract* 2018;4:1–8. DOI: 10.1016/j.cnp.2018.11.002.
15. Abdullah A., El Shitany H., Abbass W. et al. Surgical resection of low-grade gliomas in eloquent areas with the guidance of the preoperative functional magnetic resonance imaging and craniometric points. *J Neurosci Rural Pract* 2016;7(4):571–6. DOI: 10.4103/0976-3147.188629.
16. Пойдашева А.Г., Баулин И.С., Чернявский А.Ю. и др. Картирование корковых представительства мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. Медицинский алфавит 2017;2(22):21–5. [Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Chernyavskiy A.Yu. et al. Motor cortex mapping with navigated transcranial magnetic stimulation and its clinical application. *Meditinsky alfavit = Medical Alphabet* 2017;2(22):21–5. (In Russ.)].
17. Pantev C. Evoked and induced gamma-band activity of the human cortex. *Brain Topogr* 1995;7(4):321–30. DOI: 10.1007/BF01195258.
18. Pfurtscheller G., Neuper C., Kalcher J. 40-Hz oscillations during motor behavior in man. *Neurosci Lett* 1993;164(1–2):179–82. DOI: 10.1016/0304-3940(93)90886-p.
19. Tallon-Baudry C., Bertrand O. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 1999;3(4):151–62.
20. Ferree T., Clay M., Tucker D. The spatial resolution of scalp EEG. *Neurocomputing* 2001;38–40:1209–16. DOI: 10.1016/S0925-2312(01)00568-9.
21. Kapeller C., Ogawa H., Schalk G. et al. Real-time detection and discrimination of visual perception using electrocorticographic signals. *J Neural Eng* 2018;15(3):036001. DOI: 10.1088/1741-2552/aaa9f6.

## Вклад авторов

М.В. Синкин: идея исследования и разработка его дизайна, проведение пассивного и активного картирования, написание текста статьи;  
 А.Е. Осадчий: разработка дизайна исследования, математических алгоритмов анализа, написание и научное редактирование текста статьи;  
 М.А. Лебедев: участие в разработке дизайна исследования, научное редактирование текста статьи;  
 К.В. Волкова: создание программного кода, использованного для проведения исследования;  
 М.С. Кондратова: подготовка и тестирование пациентов, проведение интраоперационного пассивного речевого картирования;  
 И.С. Трифонов: участие в разработке дизайна исследования, проведение интраоперационного активного и пассивного картирования;  
 В.В. Крылов: участие в разработке дизайна исследования, проведение интраоперационного активного картирования, научное редактирование текста статьи.

## Authors' contributions

M.V. Sinkin: research idea and development of the research design, passive and active speech mapping, article writing;  
 A.E. Osadchiy: development of the research design and of mathematical analytical algorithms, article writing and scientific editing;  
 M.A. Lebedev: involving in the development of the research design, article scientific editing;  
 K.V. Volkova: development of the program code used in the study;  
 M.S. Kondratova: preparation and testing of the patients, intraoperative passive speech mapping;



I.S. Trifonov: involving in the development of the research design, intraoperative active and passive speech mapping;  
V.V. Krylov: involving in the development of the research design, intraoperative active speech mapping, article scientific editing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

М.В. Синкин/M.V. Sinkin: <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>  
А.Е. Осадчий/A.E. Osadchiy: <https://orcid.org/0000-0001-8827-9429>  
М.А. Лебедев/M.A. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0003-0355-8723>  
К.В. Волкова/K.V. Volkova: <https://orcid.org/0000-0002-2487-8542>  
М.С. Кондратова/M.S. Kondratova: <https://orcid.org/0000-0002-7971-6479>  
И.С. Трифонов/I.S. Trifonov: <https://orcid.org/0000-0002-6911-0975>  
В.В. Крылов/V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>

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

**Финансирование.** Проект поддержан грантом Правительства Российской Федерации № 14.641.31.0003.  
**Financing.** The project is supported by the grant of the Government of the Russian Federation No. 14.641.31.0003.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study and for the publication of their data.

# КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ МРТ-ПРИЗНАКОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Г.В. Гаврилов, А.В. Станишевский, Б.В. Гайдар, Д.В. Свистов, К.Н. Бабичев, Б.Г. Адлейба

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»  
Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

**Контакты:** Гаспар Владимирович Гаврилов gaspar\_gavrilov@mail.ru

**Актуальность.** Основная сложность дифференциальной диагностики идиопатической нормотензивной гидроцефалии (иНТГ) — разграничение ее и других заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся расстройствами ходьбы и когнитивных функций. Для верификации диагноза иНТГ и определения показаний к хирургическому лечению используют лучевые и инвазивные методы диагностики.

**Цель исследования** — выявление наиболее характерных для иНТГ признаков по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и создание на их основе компьютерной модели для дифференциальной диагностики иНТГ и заболеваний, имеющих сходную клиническую симптоматику.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных МРТ 213 пациентов с иНТГ, 144 пациентов с дегенеративными и сосудистыми заболеваниями головного мозга (болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и др.) и 79 пациентов без патологических изменений головного мозга. Оценивались следующие признаки: индекс Эванса, размер III желудочка, поперечный размер височных рогов боковых желудочков, диспропорциональное расширение субарахноидальных пространств, локальное расширение конвексимальных борозд полушарий, угол мозолистого тела, перивентрикулярные изменения, субкортикальный глиоз и расширение периваскулярных пространств. Проведен дискриминантный анализ полученных данных и сформирована классификационная матрица.

**Результаты.** Построена классификационная модель и создана электронная таблица Microsoft Excel, позволяющая при внесении данных, полученных при МРТ, выявлять у пациента иНТГ или дегенеративное заболевание центральной нервной системы. Прогностическая точность модели в отношении иНТГ по результатам апробации достигает 99,5 %, в отношении дегенеративных и сосудистых заболеваний — 89 %, а в отношении нормы — 77 %. Общая диагностическая точность модели — 92 %.

**Заключение.** В работе продемонстрированы преимущества комплексной оценки МРТ-признаков в дифференциальной диагностике иНТГ, создана прогностическая модель, позволяющая на основании данных о выявленных при МРТ изменениях головного мозга судить о наличии у пациента иНТГ и дегенеративных заболеваний головного мозга.

**Ключевые слова:** идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография, предиктор, прогностический фактор, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция

**Для цитирования:** Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В. и др. Комплексный анализ МРТ-признаков в дифференциальной диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии. Предикторы эффективности хирургического лечения. Нейрохирургия 2019;21(3):44–51.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-44-51

## Computerized predictive model for differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus based on complex analysis of MRI image

G. V. Gavrilov, A. V. Stanishevskiy, B. V. Gaydar, D. V. Svistov, K. N. Babichev, B. G. Adleyba

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

**Background.** The main problem is to differentiate idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) with other neurodegenerative diseases accompanied by similar clinical presentation. For this purpose, a number of neuroimaging and invasive methods were proposed.

**The study objective** is to assess most reliable magnetic resonance (MR) symptoms of iNPH and to create a prognostic model for differential diagnosis of iNPH by these criteria.

**Materials and methods.** MR-data of 213 iNPH, 144 neurodegenerative (Alzheimer disease, Parkinson disease and early mild cognitive impairment) patients and 79 healthy age-matched controls were retrospectively analyzed. Following criteria were assessed: Evans Index,

size of the third ventricle, size of temporal horns, disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus, focal convexital sulci enlargement, callosal angle, periventricular hyperintensities, focal subcortical gliosis and perivascular spaces enlargement. One-way ANOVA was used to explore differences between groups. Classification matrix was formed by discriminant analysis.

**Results.** Differential model was established and Excel-tab-calculator was created for complex computed assessment of MR data and differential diagnosis of iNPH patients. Prognostic accuracy of model for iNPH reaches 99.5 %, for degenerative disorders — 89 %, common diagnostic accuracy is 92 %.

**Conclusion.** Advantages of complex approach for assessment of MR-data in iNPH patients were underlined. Prognostic model for prediction of iNPH based on MR criteria was established.

**Key words:** idiopathic normal pressure hydrocephalus, diagnostics, radiology, magnetic resonance imaging, predictor, Alzheimer disease, Parkinson disease, vascular dementia

**For citation:** Gavrilov G.V., Stanishvskiy A.V., Gaydar B.V. et al. Computerized predictive model for differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus based on complex analysis of MRI image. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(3):44–51.

## ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) — хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, развивающееся, как правило, у пациентов старше 60 лет, патогенетически связанное с нарушением ликвородинамики, изменением конфигурации ликворных пространств и клинически проявляющееся нарушениями походки, когнитивных функций и мочеиспускания. Частота встречаемости иНТГ в популяции, по разным данным, варьирует от 0,3 до 3,0 % и имеет тенденцию к увеличению с возрастом [1, 2], достигая 5,9 % у людей старше 80 лет [1].

Основной метод лечения иНТГ — ликворошунтирующая операция, эффективность которой составляет 60–90 % [3, 4]. Для отбора кандидатов для выполнения ликворошунтирующей операции предложены инвазивные диагностические процедуры: тап-тест, наружное люмбальное дренирование в течение 1–3 дней, суточный мониторинг внутричерепного давления и др. В настоящее время основным методом для подтверждения диагноза считается тап-тест, а при его отрицательном результате — наружное люмбальное дренирование. Эти инвазивные диагностические процедуры не лишены

недостатков, поскольку их невозможно провести амбулаторно и они сопряжены с риском осложнений.

Вместе с тем к настоящему времени накоплено большое количество сведений о высокочувствительных и специфичных нейровизуализационных признаках иНТГ, выявляемых в ходе стандартного лучевого исследования.

**Цель** данного исследования — выявление наиболее характерных для иНТГ признаков по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и создание на их основе компьютерной модели для дифференциальной диагностики иНТГ и заболеваний, имеющих сходную клиническую симптоматику.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено двухцентровое ретроспективное исследование, включающее анализ данных МРТ у 3 групп пациентов (табл. 1):

— 213 пациентов с верифицированным диагнозом иНТГ, находившихся на обследовании и лечении в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 2006 по 2019 г. Диагноз иНТГ установлен на основании клинических,

**Таблица 1.** Распределение пациентов, включенных в исследование, по полу и возрасту

**Table 1.** Distribution of the patients included in the study per sex and age

| Характеристика<br>Characteristic |                                       | Пациенты с идиопатической нормотензивной гидроцефалией<br>Patients with idiopathic hydrocephaly | Пациенты с гидроцефалией ex vacuo<br>Patient with ex vacuo hydrocephaly | Контрольная группа<br>Control group | Статистическая значимость различий<br>Statistical significance of differences |
|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Пол<br>Sex                       | Мужчины, абс. (%)<br>Men, abs. (%)    | 174 (81,5)                                                                                      | 89 (61,5)                                                               | 53 (67,1)                           | $p_{1,2} = 0,004$<br>$p_{1,3} = 0,037$                                        |
|                                  | Женщины, абс. (%)<br>Women, abs. (%)  | 39 (18,5)                                                                                       | 55 (38,5)                                                               | 26 (32,9)                           |                                                                               |
| Возраст, лет<br>Age, years       | min                                   | 73                                                                                              | 42                                                                      | 63                                  | $p_{1,2} = 0,029$<br>$p_{1,3} = 0,037$                                        |
|                                  | max                                   | 87                                                                                              | 96                                                                      | 89                                  |                                                                               |
|                                  | Me (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ) | 73 (69, 77)                                                                                     | 76 (69, 81)                                                             | 69 (67, 76)                         |                                                                               |

рентгенографических данных, результатов инвазивных исследований и подтвержден положительными результатами ликворошунтирующих операций;

- 144 пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями (гидроцефалией *ex vacuo*), проходивших лечение в клинике нервных болезней и нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 2012 по 2018 г.;
- 79 пациентов без МРТ-признаков и клинических проявлений патологии головного мозга (контрольная группа).

Оценивались наиболее информативные МРТ-признаки иНТГ, характеризующие изменение конфигурации ликворопроводящих пространств и вещества головного мозга: индекс Эванса, размер III желудочка, поперечный размер височных рогов боковых желудочков, диспропорциональное расширение субарахноидальных пространств (*disproportionally enlarged subarachnoid space hydrocephalus*, DESH-синдром), локальное расширение конвекситальных борозд полушарий, угол мозолистого тела, перивентрикулярные изменения, субкортикальный глиоз и расширение периваскулярных пространств. Предполагается, что при верном диагнозе иНТГ, в отличие от других нейродегенеративных заболеваний, хирургическое лечение оказывается эффективным, поэтому диагностические МРТ-признаки иНТГ считали предикторами благоприятного исхода ликворошунтирующей операции.

Для статистической обработки данных использовали процессор электронных таблиц Microsoft Excel

(Microsoft) и программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Наличие различий между 3 группами по каждому из количественных признаков определяли путем однофакторного дисперсионного анализа, по качественным признакам – с построением таблиц сопряженности. При выявлении статистически значимых различий между несколькими группами выполняли апостериорное сравнение с коррекцией уровня статистической значимости с учетом числа сравнений.

Проведен дискриминантный анализ данных с пошаговым включением изучаемых признаков, отобраны признаки с наибольшим дискриминационным потенциалом. Сформирована классификационная матрица и построена компьютерная модель для дифференциальной диагностики иНТГ. В редакторе электронных таблиц Microsoft Excel создан алгоритм, позволяющий на основании введенных пользователем значений выявленных признаков диагностировать у пациента иНТГ, дегенеративное или сосудистое заболевание центральной нервной системы или констатировать отсутствие этих патологий. Полученная модель опробована на тестовой выборке, оценены ее диагностические характеристики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлены качественные и количественные признаки, различающиеся во всех группах (табл. 2).

Для комплексной оценки различий и построения модели дифференциальной диагностики проведен дискриминантный анализ с применением метода

Таблица 2. Сравнительная характеристика МРТ-признаков

Table 2. Comparative characteristics of MR-criterion

| Признак<br>Criterion                                                                                    | Пациенты с идиопатической нормотензивной гидроцефалией<br>Patients with idiopathic hydrocephaly | Пациенты с гидроцефалией <i>ex vacuo</i><br>Patient with <i>ex vacuo</i> hydrocephaly | Контрольная группа<br>Control group | Статистическая значимость различий<br>Statistical significance of differences |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Количественные<br>Quantitative                                                                          |                                                                                                 |                                                                                       |                                     |                                                                               |
| Индекс Эванса, Ме ( $Q_1$ , $Q_3$ )<br>Evans' index, Me ( $Q_1$ , $Q_3$ )                               | 0,34 (0,32, 0,37)                                                                               | 0,29 (0,26, 0,31)                                                                     | 0,27 (0,24, 0,29)                   | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |
| Размер III желудочка, мм, Ме ( $Q_1$ , $Q_3$ )<br>Size of the third ventricle, mm, Me ( $Q_1$ , $Q_3$ ) | 12 (10, 14)                                                                                     | 9 (7, 10)                                                                             | 8 (6, 9)                            | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |
| Размер височных рогов, мм, Ме ( $Q_1$ , $Q_3$ )<br>Size of the temporal horns, mm, Me ( $Q_1$ , $Q_3$ ) | 6,5 (5, 8)                                                                                      | 5 (3,5, 7)                                                                            | 2,5 (1,5, 4)                        | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |
| Угол мозолистого тела, град., Ме ( $Q_1$ , $Q_3$ )<br>Callosal angle, degrees, Me ( $Q_1$ , $Q_3$ )     | 75 (60, 85)                                                                                     | 109 (101, 116)                                                                        | 116 (109, 124)                      | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |
| Качественные<br>Qualitative                                                                             |                                                                                                 |                                                                                       |                                     |                                                                               |
| Расширение боковых щелей, абс. (%)<br>Widening of the lateral fissures, abs. (%)                        | 189 (88,9)                                                                                      | 35 (24,2)                                                                             | 5 (6,3)                             | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |



Окончание табл. 2

The end of the table 2

| Признак<br>Criterion                                                                                                                                                    | Пациенты с идиопатической нормотензивной гидроцефалией<br>Patients with idiopathic hydrocephaly | Пациенты с гидроцефалией <i>ex vacuo</i><br>Patient with <i>ex vacuo</i> hydrocephaly | Контрольная группа<br>Control group | Статистическая значимость различий<br>Statistical significance of differences |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Качественные<br>Qualitative                                                                                                                                             |                                                                                                 |                                                                                       |                                     |                                                                               |
| Сужение конвекситальных борозд полушарий в парасагиттальной области, абс. (%)<br>Narrowing of the convexity sulci of the hemispheres in the parasagittal area, abs. (%) | 137 (64,2)                                                                                      | 8 (5,5)                                                                               | 0                                   | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |
| Атрофия, абс. (%)<br>Atrophy, abs. (%)                                                                                                                                  | 21 (9,9)                                                                                        | 58 (40,7)                                                                             | 4 (5,1)                             | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} = 0,248$                                        |
| Диспропорциональное расширение субарахноидальных пространств, абс. (%)<br>Disproportionally enlarged subarachnoid space hydrocephalus, abs. (%)                         | 124 (58,0)                                                                                      | 0                                                                                     | 0                                   | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |
| Локальное расширение конвекситальных борозд полушарий, абс. (%)<br>Local widening of the convexity sulci of the hemispheres, abs. (%)                                   | 150 (70,4)                                                                                      | 9 (6,6)                                                                               | 0                                   | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |
| Перивентрикулярные изменения, абс. (%)<br>Periventricular changes, abs. (%)                                                                                             | 210 (98,8)                                                                                      | 71 (49,5)                                                                             | 25 (31,6)                           | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} < 0,001$                                        |
| Субкортикальный глиоз, абс. (%)<br>Subcortical gliosis, abs. (%)                                                                                                        | 76 (35,8)                                                                                       | 96 (67,0)                                                                             | 38 (48,1)                           | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} = 0,115$                                        |
| Расширение периваскулярных пространств, абс. (%)<br>Enlarged perivascular spaces, abs. (%)                                                                              | 45 (21,0)                                                                                       | 123 (85,7)                                                                            | 26 (32,9)                           | $p_{1,2} < 0,001$<br>$p_{1,3} = 0,089$                                        |

пошагового включения признаков. В процессе анализа данных определены значения коэффициентов канонической дискриминантной функции (КДФ) и построена прогностическая модель, позволяющая на основании оценки значений МРТ-признаков относить новые наблюдения к одной из классификационных групп (табл. 3).

Вычисление коэффициентов КДФ 1 и 2 выполняется по формуле:

$$КДФ_i = k_{i1} \times P1 + k_{i2} \times P2 + \dots + k_{in} \times P_n + C,$$

где  $k_{in}$  — коэффициент одной из канонических дискриминантных функций для соответствующего признака;  $P_n$  — степень выраженности соответствующего предиктора;  $C$  — константа.

Для дифференциальной диагностики в формулу подставляют значения признаков, полученные при обследовании конкретного больного, и решают уравнение. В результате для конкретного клинического случая определяют значение КДФ<sub>1</sub> и КДФ<sub>2</sub>. Далее рассчитанные значения откладывают на графике и рассчитывают их

удаленность от функций в центроидах групп. Наибольшее приближение КДФ<sub>1</sub> и КДФ<sub>2</sub> к функциям центроида одной из групп позволяет отнести новое наблюдение к этой группе.

Применение описанной классификационной модели к тестовой выборке показало ее высокую диагностическую точность. Так, у пациентов, диагноз иНТГ у которых был подтвержден положительным результатом ликворошунтирующей операции, классификационная модель диагностировала иНТГ во всех случаях. Пациентов с дегенеративными заболеваниями программа отнесла к соответствующей группе в 89 % случаев, в 11 % — к контрольной группе. Пациенты без патологии центральной нервной системы были опознаны программой в 77 % случаев, а в 23 % были отнесены к группе пациентов с дегенеративными заболеваниями (табл. 4).

Для применения описанной модели с целью дифференциальной диагностики иНТГ в табличном редакторе Microsoft Excel создана форма, позволяющая после заполнения соответствующих граф значениями признаков установить наличие или отсутствие у пациента иНТГ (см. рисунок).

Таблица 3. Коэффициенты канонической дискриминантной функции для исследуемых МРТ-признаков

Table 3. Coefficients of canonical discriminant function for the studied MR-criteria

| Признак<br>Criterion                                                                                                           | Значение<br>Value                                              | Условное<br>обозначение<br>Identification | Коэффициенты канонической<br>дискриминантной функции<br>Coefficients of canonical<br>discriminant functions |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                                                                                                                                |                                                                |                                           | k <sub>1</sub>                                                                                              | k <sub>2</sub> |
| Диспропорциональное расширение субарахноидальных пространств<br>Disproportionally enlarged subarachnoid space<br>hydrocephalus | 1 – наличие,<br>0 – отсутствие<br>1 – presence,<br>0 – absence | P1                                        | 1,977                                                                                                       | –0,343         |
| Локальное расширение конвекситальных борозд полушарий<br>Local widening of the convexity sulci of the hemispheres              | 1 – наличие,<br>0 – отсутствие<br>1 – presence,<br>0 – absence | P2                                        | 1,511                                                                                                       | 0,092          |
| Средний размер височных рогов<br>Average size of the temporal horns                                                            | мм<br>mm                                                       | P3                                        | –0,054                                                                                                      | –0,01          |
| Угол мозолистого тела<br>Callosal angle                                                                                        | градусы<br>degrees                                             | P4                                        | 1,049                                                                                                       | –0,176         |
| Перивентрикулярные изменения<br>Periventricular changes                                                                        | 1 – наличие,<br>0 – отсутствие<br>1 – presence,<br>0 – absence | P5                                        | 0,054                                                                                                       | 0,257          |
| Расширение периваскулярных пространств<br>Enlarged perivascular spaces                                                         | 1 – наличие,<br>0 – отсутствие<br>1 – presence,<br>0 – absence | P6                                        | –0,833                                                                                                      | 0,105          |
| Атрофия<br>Atrophy                                                                                                             | 1 – наличие,<br>0 – отсутствие<br>1 – presence,<br>0 – absence | P7                                        | 0,113                                                                                                       | 1,17           |
| Расширение боковых щелей<br>Widening of the lateral fissures                                                                   | 1 – наличие,<br>0 – отсутствие<br>1 – presence,<br>0 – absence | P8                                        | 0,754                                                                                                       | –0,018         |
| Субкортикальный глиоз<br>Subcortical gliosis                                                                                   | 1 – наличие,<br>0 – отсутствие<br>1 – presence,<br>0 – absence | P9                                        | –0,757                                                                                                      | 1,564          |
| Константа<br>Constant                                                                                                          | –                                                              | C                                         | 3,998                                                                                                       | –1,119         |

Таблица 4. Результаты апробации прогностической модели\*

Table 4. Results of prognostic model testing\*

| Группа<br>Group                                          |                                                                       | Предсказано моделью, абс. (%)<br>Predicted by the model, abs. (%)     |                                                    |                                     |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                          |                                                                       | Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия<br>Idiopathic hydrocephaly | Дегенеративные заболевания<br>Degenerative disease | Контрольная группа<br>Control group |
| Истинное состояние, абс. (%)<br>True condition, abs. (%) | Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия<br>Idiopathic hydrocephaly | 212 (99,5)                                                            | 1 (0,5)                                            | 0                                   |
|                                                          | Дегенеративные заболевания<br>Degenerative disease                    | 0                                                                     | 128 (89,0)                                         | 16 (11,0)                           |
|                                                          | Контрольная группа<br>Control group                                   | 0                                                                     | 18 (23,0)                                          | 61 (77,0)                           |

\*Классифицированы правильно 92,0 % случаев.

\*92.0 % of observations classified correctly.

| Предиктор                                                        | Значение |
|------------------------------------------------------------------|----------|
| DESH-синдром (1 – есть; 0 – нет)                                 | 0        |
| Локальное расширение борозд (1 – есть; 0 – нет)                  | 1        |
| Каллезный угол (градусы)                                         | 96       |
| Перивентрикулярные изменения (1 – есть; 0 – нет)                 | 1        |
| Средний поперечный размер височных рогов боковых желудочков (мм) | 5        |
| Субкортикальный глиоз (1 – есть; 0 – нет)                        | 0        |
| Атрофия (1 – есть; 0 – нет)                                      | 0        |
| Расширение боковых щелей головного мозга (1 – есть; 0 – нет)     | 1        |
| Расширение периваскулярных пространств (1 – есть; 0 – нет)       | 1        |
| ИДИОПАТИЧЕСКАЯ НОРМОТЕНЗИВНАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ                       |          |
|                                                                  |          |
|                                                                  |          |
| Предиктор                                                        | Значение |
| DESH-синдром (1 – есть; 0 – нет)                                 | 0        |
| Локальное расширение борозд (1 – есть; 0 – нет)                  | 0        |
| Каллезный угол (градусы)                                         | 115      |
| Перивентрикулярные изменения (1 – есть; 0 – нет)                 | 1        |
| Средний поперечный размер височных рогов боковых желудочков (мм) | 6        |
| Субкортикальный глиоз (1 – есть; 0 – нет)                        | 1        |
| Атрофия (1 – есть; 0 – нет)                                      | 1        |
| Расширение боковых щелей головного мозга (1 – есть; 0 – нет)     | 0        |
| Расширение периваскулярных пространств (1 – есть; 0 – нет)       | 1        |
| ДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЦНС                                   |          |
|                                                                  |          |
|                                                                  |          |

Пример использования модели для дифференциальной диагностики

Example of using the model for differential diagnosis

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одна из основных проблем в диагностике иНТГ – дифференцирование иНТГ и заболеваний, имеющих сходную клиническую симптоматику, но не являющихся следствием ликвородинамических нарушений, – болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, болезни Бинсвангера, прогрессирующего надъядерного паралича и др. [5]. Кроме того, у значительной части пациентов иНТГ протекает на фоне общего нейродегенеративного процесса, что существенно снижает эффективность оперативного лечения. Так, по результатам посмертного морфологического исследования ткани головного мозга признаки, свидетельствующие о наличии актуального нейродегенеративного заболевания (болезни Альцгеймера, прогрессирующего надъядерного паралича), выявлены у 8 (89 %) из 9 пациентов с иНТГ [6].

Использование инвазивных методов диагностики решает проблему лишь отчасти, увеличивая риск осложнений, длительность стационарного лечения и нагрузку на персонал стационара. Следует отметить, что даже последовательное применение всех описанных инвазивных методов не гарантирует 100-процентную вероятность выявления иНТГ.

Помимо инвазивных диагностических процедур, для дифференциальной диагностики иНТГ предложено много нейровизуализационных методов, как применяющихся в повседневной клинической практике (компьютерная томография (КТ) и МРТ), так и высокоспециализированных (МРТ в режиме иссле-

дования ликвородинамики, МРТ-спектроскопия, трактография, МРТ-эластография, перфузионные КТ и МРТ, позитронная эмиссионная томография и др.) [7–10]. Высокоспециализированные лучевые диагностические методы обеспечивают большую точность, чем рутинные КТ и МРТ, но их применение ограничено в связи с малочисленностью специалистов, высокотехнологичного оборудования со специальным программным обеспечением. В представленной работе для анализа и построения диагностической модели выбраны признаки, выявляемые при рутинной МРТ, интерпретацию которых могут осуществлять неврологи и терапевты, к которым зачастую пациенты с иНТГ попадают в первую очередь.

В ходе анализа данных КТ и МРТ ряд исследователей выявил симптомы, наиболее характерные для иНТГ и позволяющие проводить дифференциальную диагностику. К ним относятся индекс Эванса [11, 12], DESH-синдром [13], расширение височных рогов боковых желудочков [14], угол мозолистого тела [15], наличие перивентрикулярных изменений и их интенсивность [16], расширение периваскулярных пространств [17], а также локальное расширение боковых щелей и борозд на конвексимальной поверхности полушарий головного мозга [18, 19]. По мере накопления информации о частоте перечисленных признаков при иНТГ предприняты попытки их комплексной оценки [20, 21]. Так, G. Ringstad и соавт. предложили специальную шкалу, позволяющую формализовать описание симптомов иНТГ, выявленных при КТ (iNPH Radiological Scale). Авторы отметили преимущества такого подхода перед изолированным описанием отдельных рентгенологических признаков [16]. Наши результаты согласуются с данными этих авторов, однако мы считаем, что для диагностики иНТГ в повседневной практике МРТ предпочтительна. Именно это обстоятельство побудило нас к проведению данного исследования. Предложенная нами модель дифференциальной диагностики требует дополнительных исследований для определения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный подход к оценке выявляемых при МРТ структурных изменений, возникающих в головном мозге при иНТГ, является существенным дополнением классического алгоритма дифференциальной диагностики иНТГ, а в ряде случаев и альтернативой ему. Использование прогностической модели для определения вероятного исхода позволяет оптимизировать оценку МРТ-признаков и сделать вывод о перспективах нейрохирургического вмешательства. Применение предложенного метода позволяет оптимизировать и унифицировать описание выявленных при МРТ изменений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jaraj D., Rabiei K., Marlow T. et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014;82(16): 1449–54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000342.
2. Rosell C.M., Andersson J., Kockum K. et al. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus – a pilot study in Jämtland, Sweden. *Fluids Barriers CNS* 2015;12(Suppl 1):55. DOI: 10.1186/2045-8118-12-S1-O55.
3. Toma A.K., Papadopoulos M.C., Stapleton S. et al. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155(10): 1977–80. DOI: 10.1007/s00701-013-1835-5.
4. Tullberg M., Persson J., Petersen J. et al. Shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus is cost-effective – a cost utility analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2018;160(3):509–18. DOI: 10.1007/s00701-017-3394-7.
5. Lemcke J., Stengel D., Stockhammer F. et al. Nationwide incidence of normal pressure hydrocephalus (NPH) assessed by insurance claim data in Germany. *Open Neurol J* 2016;10:15–24. DOI: 10.2174/1874205X01610010015.
6. Cabral D., Beach T.G., Vedders L. et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimers Dement* 2011;7(5):509–13. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.12.008.
7. Lundin F., Tisel A., Dahlqvist Leinhard O. et al. Reduced thalamic N-acetylaspartate in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a controlled 1H-magnetic resonance spectroscopy study of frontal deep white matter and the thalamus using absolute quantification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(7):772–8. DOI: 10.1136/jnnp.2010.223529.
8. Perry A., Graffeo C.S., Fattahi N. et al. Clinical correlation of abnormal findings on magnetic resonance elastography in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *World Neurosurg* 2017;99:695–700. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.12.121.
9. Kamiya K., Hori M., Irie R. et al. Diffusion imaging of reversible and irreversible microstructural changes within the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuroimage Clin* 2017;14:663–71. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.03.003.
10. Yin L.K., Zheng J.J., Zhao L. et al. Reversed aqueductal cerebrospinal fluid net flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 2017;136(5):434–9. DOI: 10.1111/ane.12750.
11. Evans W.A.J. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 1942;47:931–7.
12. Jaraj D., Rabiei K., Marlow T. et al. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. *Eur J Neurol* 2017;24(3):468–74. DOI: 10.1111/ene.13226.
13. Shinoda N., Hirai O., Hori S. et al. Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research. *J Neurosurg* 2017;127(6):1436–42. DOI: 10.3171/2016.9.JNS161080.
14. Svendsen P., Duru O. Visibility of the temporal horns on computed tomography. *Neuroradiology* 1981;21(3):139–44.
15. Ishii K., Kanda T., Harada A. et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* 2008;18(11):2678–83. DOI: 10.1007/s00330-008-1044-4.
16. Ringstad G., Våtnes S.A.S., Eide P.K. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2017;140(10):2691–705. DOI: 10.1093/brain/awx191.
17. Döbner F.N., MacLulich A.M., Ferguson K.J. et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010;41(3): 450–4. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.564914.
18. Sasaki M., Honda S., Yuasa T. et al. Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology* 2008;50(2):117–22. DOI: 10.1007/s00234-007-0318-x.
19. Narita W., Nishio Y., Baba T. et al. High-convexity tightness predicts the shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR* Am J Neuroradiol 2016;37(10):1831–7. DOI: 10.3174/ajnr.A4838.
20. Virhammar J., Laurell K., Cesarini K.G., Larsson E.M. Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35(12):2311–8. DOI: 10.3174/ajnr.A4046.
21. Kockum K., Lilja-Lund O., Larsson E.M. et al. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. *Eur J Neurol* 2018;25(3):569–76. DOI: 10.1111/ene.13555.

## Вклад авторов

Г.В. Гаврилов: разработка дизайна исследования, проведение операций, написание текста статьи;

А.В. Станишевский: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Б.В. Гайдар: разработка дизайна исследования;

Д.В. Свистов: анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;

К.Н. Бабичев: анализ полученных данных (включая статистический);

Б.Г. Адлейба: получение данных для анализа.

## Authors' contributions

G.V. Gavrilov: developing the research design, surgery treatment, article writing;

A.V. Stanishvsky: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;

B.V. Gaydar: developing the research design;

D.V. Svistov: analysis of the obtained data (including statistics), article writing;

K.N. Babichev: obtaining data for analysis (including statistics);

B.G. Adleyba: obtaining data for analysis.



**ORCID авторов/ORCID of authors**

Г.В. Гаврилов/G.V. Gavrilov: <https://orcid.org/0000-0002-8594-1533>

А.В. Станишевский/A.V. Stanishevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2615-269X>

Б.В. Гайдар/B.V. Gaydar: <https://orcid.org/0000-0003-2430-1927>

Д.В. Свистов/D.V. Svistov: <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>

К.Н. Бабичев/K.N. Babichev: <https://orcid.org/0000-0002-4797-2937>

Б.Г. Адлейба/B.G. Adleyba: <https://orcid.org/0000-0002-9761-7095>

**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.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** The patients gave written informed consent to participate in the study.

# АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ И ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСОРБИТАЛЬНОЙ МЕДИАЛЬНОЙ ОРБИТОТОМИИ И ДЕКОМПРЕССИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

А.А. Каландари, О.В. Левченко, Д.Е. Закондырин, Н.Ю. Кутровская

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

**Контакты:** Алик Амиранович Каландари [kalandarialik@gmail.com](mailto:kalandarialik@gmail.com)

**Цель исследования** — сравнение анатомических характеристик трансназального и трансорбитального эндоскопических доступов при выполнении медиальной орбитотомии и декомпрессии зрительного нерва.

**Материалы и методы.** В основу исследования легли результаты отработки анатомических доступов на фиксированных раствором формалина головах трупов людей. Сравнение проводилось по следующим анатомо-хирургическим параметрам: 1) площадь зоны интереса (мм<sup>2</sup>); 2) площадь орбитотомии (мм<sup>2</sup>); 3) площадь декомпрессии канала зрительного нерва (мм<sup>2</sup>); 4) длина разреза периорбиты (мм); 5) глубина операционной раны (мм); 6) угол атаки в горизонтальной плоскости (градусы); 7) угол атаки в вертикальной плоскости (градусы). Измерения проводили с использованием отечественной навигационной системы «Нейроплан».

**Результаты.** Установлено, что площадь орбитотомии заметно больше, а глубина операционной раны меньше при трансорбитальном доступе. Заметных различий в площади декомпрессии канала зрительного нерва между трансназальным и трансорбитальным эндоскопическими доступами не выявлено. Кроме того, имеется тенденция к увеличению углов атаки в горизонтальной и вертикальной плоскостях при трансорбитальном доступе, что, вероятно, обусловлено меньшей глубиной операционной раны и возможностью латеральной тракции глазного яблока. Длина разреза периорбиты при трансназальном и трансорбитальном доступах существенно не различалась.

**Заключение.** Трансназальный и трансорбитальный эндоскопические доступы обеспечивают равные возможности для выполнения медиальной орбитотомии и декомпрессии зрительного нерва у пациентов с эндокринной офтальмопатией. Некоторые преимущества, в частности большая площадь орбитотомии и сохранность околоносовых структур, позволяют нам предпочесть трансорбитальный эндоскопический доступ к медиальной стенке глазницы и каналу зрительного нерва. Необходимо дальнейшее накопление клинических данных для вынесения окончательного заключения.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, «сбалансированная» декомпрессия глазницы, нейронавигация, трансорбитальная эндоскопия, трансназальная эндоскопия

**Для цитирования:** Каландари А.А., Левченко О.В., Закондырин Д.Е., Кутровская Н.Ю. Анатомическое исследование возможностей эндоскопической трансназальной и эндоскопической трансорбитальной медиальной орбитотомии и декомпрессии зрительного нерва. Нейрохирургия 2019;21(3):52–7.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-52-57

## Anatomical study of the possibilities of endoscopic transnasal and endoscopic transorbital medial orbitotomy and decompression of the optic nerve

A.A. Kalandari, O.V. Levchenko, D.E. Zakondyrin, N. Yu. Kutrovskaya

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

**The study objective** is to examine the anatomical characteristics of transnasal endoscopic and transorbital endoscopic approaches to perform medial orbitotomy and decompression of the optic nerve.

**Materials and methods.** The study was based on the results of anatomical approaches on cadavers. The comparison was carried out according to the following anatomical-surgical parameters: 1) the area of interest in mm<sup>2</sup>; 2) the area of orbitotomy in mm<sup>2</sup>; 3) the area of the optic

nerve decompression in mm<sup>2</sup>; 4) the length of periorbital incision in mm; 5) the depth of the wound in mm; 6) the horizontal angle of attack in degrees; 7) the vertical angle of attack in degrees. The measurements were carried out using the Russian optical navigation system "Neuroplan".

**Results.** It has been established that the area of orbitotomy is noticeably larger, and the depth of the operative wound is smaller with the transorbital approach. It was also revealed that there are no noticeable differences in the area of the optic nerve decompression between the transnasal endoscopic and transorbital endoscopic approaches. In addition, there is a tendency for large angles of attack in both horizontal and vertical planes with transorbital access, which is probably due to the smaller depth of the wound and the possibility of lateral traction of the eyeball. It was determined that as with transnasal, as with transorbital approaches, the length of the periorbital incision did not differ significantly.

**Conclusion.** The study demonstrates the equivalent possibilities of both transnasal and transorbital endoscopic approaches in the implementation of the medial orbitotomy and decompression of the optic nerve in patients with endocrine ophthalmopathy. Some advantages, in particular, a large area of orbitotomy, as well as the preservation of the paranasal structures, make it possible to speak out in favor of choosing transorbital endoscopic approaches to the medial wall of the orbit and the optic nerve when performing surgical decompression in this group of patients. Further collection of clinical material is needed for final results.

**Key words:** endocrine ophthalmopathy, "balanced" orbital decompression, neuronavigation, transorbital endoscopy, transnasal endoscopy

**For citation:** Kalandari A.A., Levchenko O.V., Zakondyrin D.E., Kutrovskaya N.Yu. Anatomical study of the possibilities of endoscopic transnasal and endoscopic transorbital medial orbitotomy and decompression of the optic nerve. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(3):52–7.

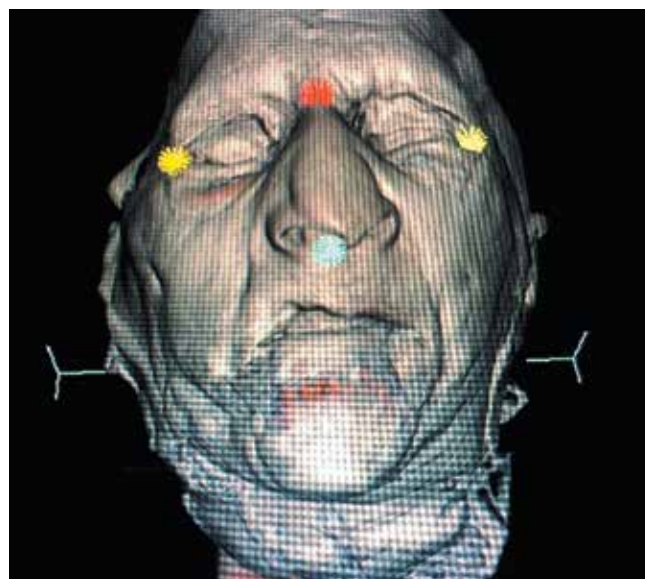
## ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост интереса к эндокринной офтальмопатии создает почву для продолжительных дискуссий. Лечение данной патологии занимаются самые разные специалисты, что обуславливает многообразие подходов к выбору хирургической тактики [1–3]. Широко известно, что при неэффективности консервативной терапии эндокринной офтальмопатии выполняется декомпрессия орбиты путем удаления околоорбитальной клетчатки или одной из стенок глазницы [4, 5]. Споры вызывает выбор хирургического доступа для достижения конечной цели [6–8]. Особенного внимания заслуживает обсуждение техники медиальной орбитотомии. По мнению врачей-оториноларингологов, оптимальным доступом для проведения медиальной декомпрессии является трансназальный эндоскопический [9, 10]. Офтальмохирурги считают транскарункулярный доступ более подходящим для осуществления резекции медиальной стенки орбиты, однако указывают на ограничение видимости в глубинных отделах глазницы, вблизи верхушки [11]. Таким образом, даже если брать во внимание преимущества каждого из названных хирургических доступов, у них остается и ряд недостатков, которые тяжело поддаются сравнению ввиду разнообразия техник и оборудования. В то же время в нейрохирургической практике при лечении различных повреждений орбиты хорошо себя зарекомендовала ассистирующая эндоскопия [12]. Таким образом, целью настоящего исследования стало сравнение анатомических характеристик трансназального и трансорбитального эндоскопических доступов при выполнении медиальной орбитотомии и декомпрессии зрительного нерва.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполняли на фиксированных раствором формалина головах трупов людей 50–70 лет, умерших от заболеваний, не связанных с патологией

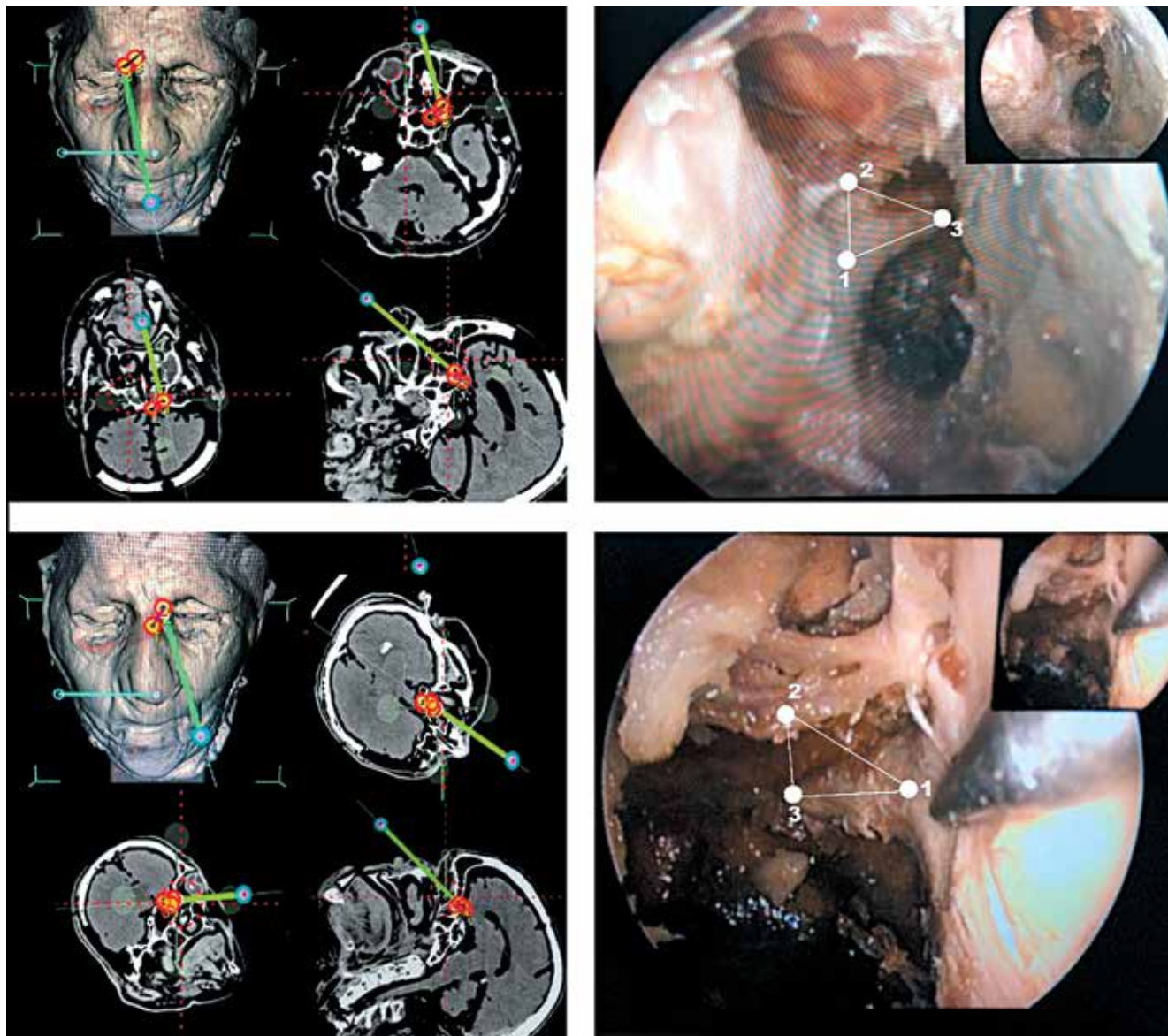
нервной системы или околоорбитальных структур. Каждый препарат перед выполнением исследования подвергали компьютерной томографии на аппарате Toshiba Aquilion 64 по стандартной программе для выполнения интраоперационной навигации с толщиной среза 1 мм с захватом мягких тканей головы, носа и подбородочной области. Во время вмешательства препарат фиксировали в четырехточечном фиксаторе (аналоге скобы Мейфилда). Использовали отечественную навигационную систему «Нейроплан». Регистрацию выполняли по 4 точкам: переносица, латеральные углы глаз и область филтрума (рис. 1) с ошибкой регистрации не более 3 мм. Последовательно на каждом препарате



**Рис. 1.** Точки регистрации при использовании отечественной оптической навигационной системы «Нейроплан»: переносица, латеральные углы глаз и область филтрума

**Fig. 1.** Registration points of the Russian navigation system "Neuroplan": nasal bridge, lateral canthus and philtrum area





**Рис. 2.** Контрольные точки при трансназальном (верхний ряд) и трансорбитальном (нижний ряд) доступах к зрительному нерву. Вид на экране навигационной станции (слева) и мониторе эндоскопической стойки (справа). 1 — место начала канала зрительного нерва, зона входа интраорбитальной порции нерва в канал; 2 — проксимальные отделы (культия) задней решетчатой артерии; 3 — наиболее дистальный доступный для манипуляций участок зрительного нерва

**Fig. 2.** Control points for transnasal (upper row) and transorbital (lower row) accesses to the optic nerve. View on the monitors of the navigation station (left) and endoscopic cart (right). 1 — area of the beginning of the optic nerve canal, area of entry of the intraorbital portion of the nerve into the canal; 2 — proximal parts (stump) of the posterior ethmoidal artery; 3 — the most distal part of the optic nerve available for manipulation

осуществляли 2 доступа к медиальной стенке орбиты и каналу зрительного нерва с разных сторон — трансназальный и транскутанный трансорбитальный. Во время вмешательства использовали стандартные нейрохирургические инструменты и эндоскопы диаметром 4 мм с углом обзора 0° и 30°.

Для трансназального доступа использовали 1 носовую ход. После смещения нижней носовой раковины в латеральном направлении и средней носовой раковины в медиальном направлении осуществляли подход к естественному отверстию верхнечелюстной пазухи.

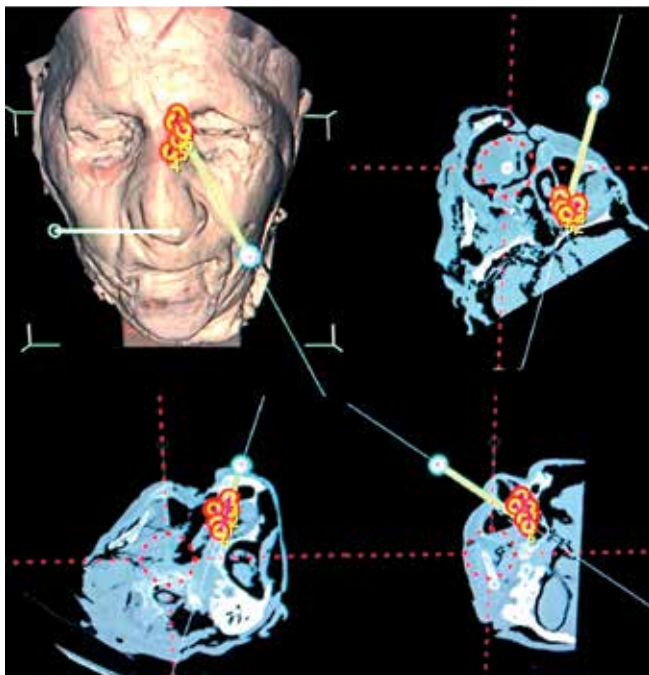
Проводили его расширение кусачками Керрисона и затем резекцию решетчатого лабиринта до передней поверхности основной пазухи и бумажной пластинки решетчатой кости. Обязательной была визуализация нижней стенки глазницы. Далее резецировали переднюю стенку основной пазухи. После визуализации возвышения зрительного нерва в основной пазухе выполняли резекцию медиальной стенки канала зрительного нерва и бумажной пластинки решетчатой кости с обнажением периорбиты. Периорбиту рассекали горизонтальным линейным разрезом.



Трансорбитальный доступ осуществляли с противоположной стороны. Последовательно производили дугообразный кожный разрез медиальнее латерального угла глаза, рассекали медиальную канальную связку и надкостницу, устанавливали ранорасширитель. С помощью кусачек Керрисона выполняли резекцию бумажной пластинки решетчатой кости и решетчатого лабиринта до основной пазухи. Далее, как и при трансназальном доступе, после удаления передней стенки основной пазухи резецировали медиальную стенку канала зрительного нерва и рассекали периорбиту.

Для оценки параметров доступов использовались следующие контрольные точки: 1 — место начала канала зрительного нерва, соответствующее зоне входа интраорбитальной порции нерва в канал, 2 — проксимальные отделы (культия) задней решетчатой артерии, 3 — наиболее дистальный доступный для манипуляций участок зрительного нерва (рис. 2).

Штатное программное обеспечение навигационной системы «Нейроплан» позволяет определять площади и углы, что дало возможность во время исследования измерить следующие анатомо-хирургические параметры каждого из доступов: 1) площадь зоны интереса, ограниченной точками 1, 2, 3 (мм<sup>2</sup>); 2) площадь орбитотомии по 6 точкам (мм<sup>2</sup>); 3) площадь декомпрессии канала зрительного нерва по 6 точкам (мм<sup>2</sup>); 4) длину разреза периорбиты (мм); 5) глубину операционной раны (мм); 6) угол атаки между



**Рис. 3.** Определение площади орбитотомии (при трансорбитальном доступе) с помощью навигационной системы «Нейроплан»

**Fig. 3.** *Determination of the area of orbitotomy (in transorbital access) using the “Neuroplan” navigation system*

мишенью и точкой 3 в горизонтальной плоскости (градусы); 7) угол атаки между мишенью и точкой 3 в вертикальной плоскости (градусы).

Технически площадь орбитотомии и декомпрессии канала зрительного нерва вычисляли по 6 точкам, регистрируемым последовательно по периметру костного окна (рис. 3).

Глубину операционной раны определяли как расстояние от поверхности кожи вблизи верхней апертуры доступа (край ноздри при трансназальном доступе и край кожной раны при трансорбитальном). Углы операционного действия определяли по взаимоположению векторов, совпадающих с положениями перемещаемого в трехмерном пространстве зонда, которые фиксировали нажатием педали.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В научной литературе подробно описано применение эндоскопического трансназального доступа при резекции медиальной стенки глазницы. Одно из осложнений такой операции — развитие диплопии, частота которой может достигать 30 % [9, 10]. В наших предыдущих работах трансорбитальный доступ к медиальной стенке орбиты позволил уменьшить частоту послеоперационной диплопии до 5 %. Вместе с тем следует отметить, что это были пациенты с липогенной формой эндокринной офтальмопатии. Ввиду ограниченного объема орбиты при миогенной форме эндокринной офтальмопатии мы применяли также эндоскопический трансназальный доступ. Невзирая на полученные хорошие результаты (регресс оптической нейропатии и экзофтальма), высокая травматичность трансназального доступа, при котором необходимо резецировать все ячейки решетчатой кости, осуществить полисинусотомию и нарушить естественный барьер между полостью носа и орбитой, побудила нас к выполнению данного анатомического исследования с целью поиска альтернативных хирургических подходов.

Исследование проведено на 4 биологических объектах. Все измерения выполнены с использованием программного обеспечения навигационной системы «Нейроплан» автоматически (см. таблицу). Ввиду малого числа наблюдений статистическая обработка результатов не проводилась. Однако полученные результаты все-таки позволяют обсуждать очевидные преимущества и недостатки того или иного хирургического доступа. В частности, площадь орбитотомии заметно больше, а глубина операционной раны меньше при трансорбитальном доступе. Это особенно важно при выполнении декомпрессии орбиты у пациентов с миогенной формой эндокринной офтальмопатии, течение которой осложнилось развитием оптической нейропатии, т.е. когда существует высокая необходимость в создании дополнительного пространства для пролабирования интраорбитальных структур.

Анатомо-хирургические параметры трансназального и трансорбитального доступов к зрительному нерву по данным программного обеспечения навигационной системы «Нейроплан»

Anatomical and surgical parameters of transnasal and transorbital accesses to the optic nerve per the "Neuroplan" navigation system software

| Пре-<br>парат<br>Preparation | Доступ<br>Access | Площадь фигуры,<br>ограниченной точками<br>1, 2, 3, мм <sup>2</sup><br>Area of the 1-2-3<br>shape, mm <sup>2</sup> | Площадь орбитотомии,<br>мм <sup>2</sup><br>Area of orbitotomy,<br>mm <sup>2</sup> | Площадь деком-<br>прессии канала<br>зрительного нерва,<br>мм <sup>2</sup><br>Area of decompression<br>of the optical nerve<br>canal, mm <sup>2</sup> | Длина разреза<br>периорбиты,<br>мм<br>Length<br>of periorbital<br>section, mm | Глубина операционной<br>раны, мм<br>Depth<br>of surgical<br>wound, mm | Горизон-<br>тальный угол<br>атаки, град.<br>Horizontal<br>angle of attack,<br>degrees | Вертикальный<br>угол атаки,<br>град.<br>Vertical angle<br>of attack,<br>degrees |
|------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1                            | ТНД<br>TNA       | 32,8                                                                                                               | 350,2                                                                             | 39,5                                                                                                                                                 | 21,6                                                                          | 70,5                                                                  | 13,1                                                                                  | 18,7                                                                            |
|                              | ТОД<br>TOA       | 35,6                                                                                                               | 361,0                                                                             | 27,3                                                                                                                                                 | 31,2                                                                          | 38,9                                                                  | 13,5                                                                                  | 34,2                                                                            |
| 2                            | ТНД<br>TNA       | 43,8                                                                                                               | 521,1                                                                             | 64,9                                                                                                                                                 | 34,9                                                                          | 84,6                                                                  | 10,9                                                                                  | 22,3                                                                            |
|                              | ТОД<br>TOA       | 49,6                                                                                                               | 688,0                                                                             | 57,3                                                                                                                                                 | 21,3                                                                          | 65,0                                                                  | 17,0                                                                                  | 17,4                                                                            |
| 3                            | ТНД<br>TNA       | 40,0                                                                                                               | 584,6                                                                             | 44,1                                                                                                                                                 | 27,3                                                                          | 71,2                                                                  | 14,6                                                                                  | 11,1                                                                            |
|                              | ТОД<br>TOA       | 40,9                                                                                                               | 667,5                                                                             | 44,5                                                                                                                                                 | 37,7                                                                          | 47,7                                                                  | 24,0                                                                                  | 30,0                                                                            |
| 4                            | ТНД<br>TNA       | 66,3                                                                                                               | 397,5                                                                             | 65,9                                                                                                                                                 | 36,9                                                                          | 80,0                                                                  | 11,8                                                                                  | 11,2                                                                            |
|                              | ТОД<br>TOA       | 66,2                                                                                                               | 517,0                                                                             | 62,3                                                                                                                                                 | 31,8                                                                          | 49,4                                                                  | 12,6                                                                                  | 15,6                                                                            |

**Примечание.** ТНД — трансназальный доступ; ТОД — трансорбитальный доступ.

Note. TNA — transnasal access; TOA — transorbital access.

Кроме того, при анализе данных таблицы можно сделать заключение о том, что площадь зоны интереса при использовании обоих доступов зависит от антропометрических параметров.

В данной работе оценивались те возможности, которые обеспечивает каждый из доступов не только для выполнения широкой медиальной орбитотомии, но и для адекватной визуализации и декомпрессии канала зрительного нерва. Полученные результаты свидетельствуют о том, что заметных различий в площади декомпрессии канала зрительного нерва нет.

Расечение периорбиты — ключевой момент декомпрессии орбиты при эндокринной офтальмопатии. Многие авторы считают, что гораздо важнее правильность вскрытия периорбиты, нежели сама площадь орбитотомии [11]. Тем не менее как при трансназаль-

ном, так и при трансорбитальном доступе длина разреза периорбиты существенно не отличалась.

Кроме того, имеется тенденция к увеличению углов атаки в горизонтальной и вертикальной плоскостях при трансорбитальном доступе, что, вероятно, обусловлено меньшей глубиной операционной раны и возможностью латеральной тракции глазного яблока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, малое число наблюдений не позволяет делать окончательные выводы о выявленных закономерностях и делает актуальными дальнейшие исследования, однако дает возможность высказаться в пользу трансорбитального доступа к медиальной стенке глазницы и каналу зрительного нерва.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li H.X., Xiang N., Hu W.K., Jiao X.L. Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2016;39(11):1225–33. DOI: 10.1007/s40618-016-0484-y.
- Orgiazzi J. Pathogenesis Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. Ed. by W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly. Basel: Karger, 2007.
- Zang S., Ponto K.A., Kahaly G.J. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):320–32. DOI: 10.1210/jc.2010-1962.
- Ruchala M., Sawicka-Gutaj N. Advances in the pharmacological treatment of Graves' orbitopathy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(7):981–9. DOI: 10.1586/17512433.2016.1165606.
- Terwee C.B., Prummel M.F., Gerding M.N. et al. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(2):145–55. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02186.x.
- Melcescu E., Horton W.B., Kim D. et al. Graves orbitopathy: update on diagnosis and therapy. *South Med J* 2014;107(1):34–43. DOI: 10.1097/SMJ.0000000000000038.
- Platt M.P., Metson R. Endoscopic management of exophthalmos. *Facial Plast Surg* 2009;25(1):38–42. DOI: 10.1055/s-0028-1112230.
- Platt M.P., Sindwani R., Metson R. Endoscopic orbital decompression. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;19:162–6.
- Kennedy D.W. Functional endoscopic sinus surgery. Technique. *Arch Otolaryngol* 1985;111(10):643–9. DOI: 10.1001/archotol.1985.00800120037003.
- Messerklinger W. Endoscopy of the nose. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1978.
- Perry J.D., Kadakia A., Foster J.A. Transcaruncular orbital decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2003;19(5):353–8. DOI: 10.1097/01.IOP.0000083645.19368.99.
- Каландари А.А., Левченко О.В. Метод эндоскопии в реконструктивной хирургии краниоорбитальных повреждений. Часть 1. Переломы лобной пазухи и стенок орбиты. *Нейрохирургия* 2013;(3):66–71. [Kalandari A.A., Levchenko O.V. The endoscopy method for reconstructive surgery of cranioorbital injuries. Part 1. Fractures of frontal sinus and orbital walls. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2013;(3):66–71. (In Russ.)].

## Вклад авторов

А.А. Каландари, Д.Е. Закондырин: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста статьи;  
О.В. Левченко: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;  
Н.Ю. Кутровская: получение данных для анализа.

## Authors' contributions

A.A. Kalandari, D.E. Zakondyrin: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis; article writing;  
O.V. Levchenko: developing the research design, article writing;  
N.Yu. Kutrovskaya: obtaining data for analysis.

## ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Каландари/A.A. Kalandari: <https://orcid.org/0000-0003-4161-0940>  
О.В. Левченко/O.V. Levchenko: <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>  
Д.Е. Закондырин/D.E. Zakondyrin: <https://orcid.org/0000-0002-0925-415X>  
Н.Ю. Кутровская/N.Yu. Kutrovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-3202-570X>

## 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.

# МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К КОЖНОЙ ПЛАСТИКЕ ДЕФЕКТОВ ЧЕРЕПА, СФОРМИРОВАВШИХСЯ ПОСЛЕ УСТАНОВКИ ИМПЛАНТАТОВ

**В. Е. Парфенов, Е. В. Зиновьев, П. Г. Туниманов,  
В. В. Солошенко, Ю. В. Аникин, Д. В. Костяков**

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;  
Россия, 192242 Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3

**Контакты:** Денис Валерьевич Костяков kosdv@list.ru

В настоящее время в связи с ростом частоты краниотомических вмешательств краниопластические операции также получили широкое распространение. Более частое применение гетерогенных имплантатов для восстановления целостности структур черепа сопровождается ростом частоты осложнений в зоне их установки (до 34 % случаев). К этим осложнениям в первую очередь относятся образование язвенных дефектов кожи и гнойное воспаление. Хирургическое лечение пациентов с осложнениями предусматривает удаление имплантата, длительную консервативную подготовку ран и повторное реконструктивное вмешательство в отдаленном периоде. В статье приведены 4 клинических примера успешного лечения пациентов с дефектами кожного покрова свода черепа над имплантатами с использованием ряда методов комбинированной кожной пластики. Продемонстрировано, что выполнение хирургических вмешательств с использованием кожно-фасциальных лоскутов и свободных расщепленных трансплантатов позволяет предотвратить удаление имплантата и избежать осложнений в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** кожный покров, краниопластика, синтетический имплантат, титановая пластина, протакрил, гнойная рана, язвенный дефект, кожная пластика местными тканями

**Для цитирования:** Парфенов В. Е., Зиновьев Е. В., Туниманов П. Г. и др. Мультидисциплинарный подход к кожной пластике дефектов черепа, сформировавшихся после установки имплантатов. Нейрохирургия 2019;21(3):58–65.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-58-65

## A multidisciplinary approach to skin plastic of skull defects formed after implantation

**V. E. Parfenov, E. V. Zinoviev, P. G. Tunimanov, V. V. Soloshenko, Yu. V. Anikin, D. V. Kostyakov**

I. I. Dzhaneldidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Medicine; 3 Budapeshtskaya St., Saint Petersburg 192242, Russia

At the present time in connection with the growth craniotomies interventions cranioplasties operations is widespread. The introduction of a significant number of heterogeneous implants to restore the integrity of the structures of the skull is accompanied by an increase in the frequency of complications in the area of their installation (up to 34 % of cases), which first and foremost must include the formation of ulcers of the skin and purulent inflammation. The basic principles of surgical treatment of such category of victims now provide implant removal, long-term conservative preparation of wounds and repeated reconstructive intervention in the long term. The article presents an analysis of four clinical observations of successful treatment of patients with defects of the skin of the skull over the implants using a number of methods of combined skin plastics. It is shown that surgical interventions using skin-fascial flaps and free split grafts can prevent implant removal, preserve foreign structures and avoid complications in the early postoperative period.

**Key words:** skin, cranioplasty, synthetic implant, titanium plate, protakril, purulent wound, ulcer defect, skin grafting using local tissue

**For citation:** Parfenov V. E., Zinoviev E. V., Tunimanov P. G. et al. A multidisciplinary approach to skin plastic of skull defects formed after implantation. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(3):58–65.

## ВВЕДЕНИЕ

Краниопластика — это хирургическое восстановление целостности кожного покрова и костных структур в области черепа. Данная операция позволяет

не только защитить подлежащие слои головного мозга, но и предупредить развитие когнитивных расстройств [1]. Первое упоминание об успешном проведении данной операции относится еще к 1960 г., когда J. van Meekran



устранил дефект черепа мужчины с использованием ксенотрансплантата, взятого у собаки [2]. В XXI в. с целью реконструкции структур черепа применяются как костные аутоотрансплантаты, так и специально разработанные имплантаты (титановые пластины, полиметилметакрилат, гидроксиапатит, полиэтилен и др.). В настоящее время число проводимых краниопластических операций растет по мере увеличения числа декомпрессионных краниотомий по поводу травматических повреждений головного мозга, злокачественных образований и инсультов. Однако данный вид хирургического лечения связан с высоким риском осложнений. К наиболее частым из них относятся ишемия кожных лоскутов с формированием краевых некрозов или язвенных дефектов и нагноение ран. По некоторым данным, частота осложнений может достигать 34 % [3, 4]. При возникновении осложнений хирург сталкивается с проблемой выбора способа закрытия образовавшегося дефекта, в связи с чем актуально определение оптимальных или разработка новых методик пластики местными тканями.

Вопросами восстановления структур черепа после развития осложнений занимались M.R. Gooch (2009) [5], S.W. Kim (2012) [3], S.H. Yoon (2013) [4], T. Mikami (2017) [6].

M.R. Gooch и соавт. (2009) проанализировали результаты лечения 62 пациентов после краниопластики по поводу декомпрессионной краниотомии. У 3 пострадавших потребовалось повторное оперативное лечение в связи с развитием гнойного воспаления. У 2 из них выполнено повторное закрытие дефекта путем дермотензии, у 3-го — пластика с использованием лоскута, выкроенного из окружающих тканей. Ни у одного из пострадавших не потребовалось удаление костной пластинки [5].

Проблемой закрытия дефектов скальпа, образовавшихся в результате инфекционных процессов, также занимались S.W. Kim и соавт. (2012). Группу наблюдения составили 20 пациентов с инфицированными ранами: 16 — после краниопластики, 4 — без хирургического лечения. Для закрытия дефектов были использованы свободные кожно-мышечные лоскуты и комплексы тканей, выкроенные из широчайшей мышцы спины. В качестве источника кровоснабжения была выбрана поверхностная височная артерия. Согласно полученным результатам этот метод можно применять для закрытия обширных дефектов скальпа (до 300 см<sup>2</sup>) [3].

Закрытием дефектов кожи, формирующихся в результате краевого некроза лоскутов после краниопластики, занимались S.H. Yoon и соавт. (2013). Указанные выше осложнения требовали проведения повторных операций с применением методов кожной пластики. В 6 наблюдениях авторы использовали для закрытия дефектов лоскут на 2 питающих ножках. В его состав входили ткани апоневротического шлема и надкостницы, а кровоснабжение обеспечивали лобная, над-

глазничная, задняя ушная, поверхностная височная и затылочная артерии (в зависимости от расположения ножек лоскута). S.H. Yoon и соавт. показали, что данный метод позволяет закрывать дефекты площадью от 2 до 25 см<sup>2</sup> с минимальным риском осложнений и удовлетворительным эстетическим результатом [4].

Отдаленные результаты краниопластики с помощью титановых пластин опубликовали T. Mikami и соавт. (2017). С 2008 по 2016 г. они зарегистрировали 8 случаев развития язвенных дефектов мягких тканей в зоне имплантата. Во всех наблюдениях искусственные материалы, используемые для закрытия дефектов черепа, были удалены, а образовавшиеся дефекты закрыты с использованием ротационных лоскутов и/или свободной аутодермопластики. Авторы высказали мнение о том, что необходим междисциплинарный подход к краниопластическим операциям с привлечением пластических хирургов, чтобы снизить до минимума риск развития отдаленных осложнений [6].

Вопрос о причинах присоединения инфекции при краниопластике до сих пор вызывает дискуссии. В частности, J. Kwarcinski и соавт. (2017) на основании результатов собственных исследований утверждают, что частота инфицирования трансплантата не зависит от используемого материала, тогда как большая длительность операции и большое количество перевязок потенциально могут увеличить риск гнойного воспаления [7]. Авторский коллектив под руководством M.R. Gooch (2009) акцентирует внимание на количестве повторных операций. По их мнению, зачастую пациенты, перенесшие краниоэктомию, впоследствии подвергаются дополнительному хирургическому вмешательству, число которых прямо пропорционально риску развития гнойного воспаления [5].

Согласно традиционному подходу восстановление целостности покровных тканей должно быть отложено как минимум на 1 год. Это подтверждается исследованиями B.L. Rish и соавт. (1979), которые провели статистический анализ 1030 выполненных краниопластик [8], и S. Mukherjee и соавт. (2014), оценивших результаты 174 восстановительных операций [1]. Авторы указывают на то, что самый высокий риск развития гнойных осложнений наблюдается в группе пациентов, у которых пластическое восстановление покровных тканей черепа выполнялось в течение 6 мес после краниоэктомии, тогда как при отсрочке на 12–18 мес частота присоединения инфекции была минимальной. Однако M.R. Gooch и соавт. (2009) считают, что временной промежуток между выполненной краниоэктомией и последующей краниопластикой не влияет на риск развития гнойного воспаления [5]. В исследованиях последних лет получены аналогичные результаты: статистически значимых различий в частоте нагноения в зависимости от срока выполнения краниопластики не выявлено [9–14]. Таким образом, единое мнение о сроках проведения операции по восстановлению

кожного покрова при формировании дефектов кожи в зоне установки имплантатов свода черепа отсутствует.

Техника выполнения хирургического вмешательства также играет важную роль в профилактике возникновения послеоперационных осложнений и дефектов кожных покровов. S.H. Yoon и соавт. (2013) указывают на необходимость удаления всех тканей и инородных тел, которые могут привести к повторному гнойному воспалению. Авторы иссекали рубцовую ткань, истонченный кожный покров вокруг дефекта мягких тканей, грануляционную ткань, систему фиксации и возможные очаги остеомиелита. В случае наличия мертвого пространства предпочтение отдавали свободной трансплантации кожно-мышечного лоскута как методу закрытия раневого дефекта [4]. В работе S.W. Kim и соавт. (2012) свободная трансплантация кожно-мышечных лоскутов также была выбрана в качестве приоритетного метода восстановления целостности покровных тканей черепа. Авторы утверждают, что закрытие ран местными тканями создает высокий риск повторных осложнений, так как вокруг очага гнойного воспаления формируется зона травматического повреждения окружающих кожных покровов, мышц, костных структур, сосудов и т.д. Как следствие, удаление скомпрометированных тканей с последующей свободной трансплантацией кожи является простой и эффективной методикой. Авторы также указывают на необходимость включения в перемещаемый лоскут мышечного компонента, если необходимо заполнить мертвое пространство в раневом дефекте. Если кости черепа не повреждены, рекомендовано восстанавливать целостность кожного покрова путем выполнения аутодермопластики свободным расщепленным неперфорированным лоскутом [3]. Сравнительный анализ результатов, представленных в научной литературе, позволяет сделать вывод об отсутствии единого подхода к ведению пациентов с осложненным течением раневого процесса после краниопластики.

Приводим 4 клинических случая лечения пациентов в нейрохирургическом отделении Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2016–2018 гг., у которых после краниопластики сформировались дефекты кожных покровов в зонах установки синтетических имплантатов. Среди пациентов 3 женщины и 1 мужчина в возрасте от 56 до 76 лет (средний возраст 66,25 года). В ходе наблюдения анализировали возраст пациента, пол, особенности предшествующего хирургического лечения, локализацию и размеры дефекта, состав микрофлоры, метод краниопластики, послеоперационные и отдаленные осложнения.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

**Пациентка Л., 61 года, госпитализирована 20.02.2016 с диагнозом: закрытая черепно-мозговая травма, ушиб**

**головного мозга тяжелой степени со сдавлением подострой субдуральной гематомой в левой лобно-теменно-височной области, гипертензионно-дислокационный синдром.**

*При поступлении выполнена декомпрессионная трепанация черепа в левой лобно-теменно-височной области, удаление подострой субдуральной гематомы, расширяющая пластика твердой мозговой оболочки с последующей краниопластикой сетчатым титановым имплантатом. Выписана из стационара на 32-е сутки.*

*После бытовой травмы спустя 6–7 мес после выписки над титановой сеткой сформировался дефект кожного покрова площадью 6 см<sup>2</sup> с тенденцией к увеличению. Пациентка повторно госпитализирована 28.11.2016 для хирургического лечения.*

*При поступлении: состояние стабильное, лихорадки нет. При осмотре выявлен дефект кожи головы площадью 8 см<sup>2</sup>, дно раны — титановый имплантат, гнойного отделяемого нет.*

*Выполнено иссечение рубцово-измененных тканей, удаление титановой сетки с последующим закрытием дефекта путем перемещения лоскута из послабляющих разрезов. Титановая пластина 09.08.2017 установлена повторно, 20.09.2017 выполнена кожная пластика ран перемещенными встречными кожно-фасциальными лоскутами, выкроенными в зоне раневого дефекта.*

*Послеоперационный период осложнился формированием раневого дефекта площадью 2 см<sup>2</sup> в височной области вне зоны операции, 30.11.2017 он закрыт путем встречного перемещения выкроенных треугольных лоскутов. Рана зажила первичным натяжением к 26.12.2017 (рис. 1). Через 2 нед после операции швы сняты (рис. 2), пациентка выписана из стационара. При контрольном осмотре спустя 6 мес подтверждена полноценность кожного покрова в зоне операции.*

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

**Пациентка М., 72 лет, госпитализирована по поводу обширного дефекта кожи головы теменно-затылочной области, состояния после краниопластики протакриловой пластиной, подапоневротической флегмоны. Из анамнеза известно, что в 1997 г. было выполнено удаление менингиомы, в 1998 г. — краниопластика. В 2015 г. произошла травма головы в области имплантата, в 2016 г. развилось нагноение с формированием свища в области имплантата.**

*При поступлении в теменной области визуализируется обнаженный фрагмент протакриловой пластины, в затылочной области — 2 дефекта кожи общей площадью около 82 см<sup>2</sup>, дном которых является имплантат, гнойное отделяемое, в посевах обнаружен Staphylococcus aureus.*

*При компьютерной томографии под пластиной обнаружена полость, заполненная воздухом, выявлены ликворные кисты в левой затылочной, теменной долях. Консилиум принял решение об удалении имплантата и одномоментном выполнении кожной пластики.*





**Рис. 1.** Пациентка Л., 61 года, с закрытой черепно-мозговой травмой. Ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением подострой субдуральной гематомой в левой лобно-теменно-височной области. Гипертензионно-дислокационный синдром: а — вид ран после декомпрессионной краниотомии; б — язвенный дефект кожного покрова над титановым имплантатом; в — иссечение рубцовых краев ран с формированием лоскута; г — результат операции

**Fig. 1.** Female patient L., 61 years, with closed head injury. Severe cerebral contusion with compression, subacute subdural hematoma in the left frontal-parietotemporal area. Hypertensive-dislocation syndrome: а — wounds after decompressive craniotomy; б — ulcerous defect of the skin above the titanium implant; в — excision of the cicatricial margins of the wounds with flap formation; г — result of the surgery



**Рис. 2.** Пациентка Л., 61 года. Вид ран перед выпиской из стационара

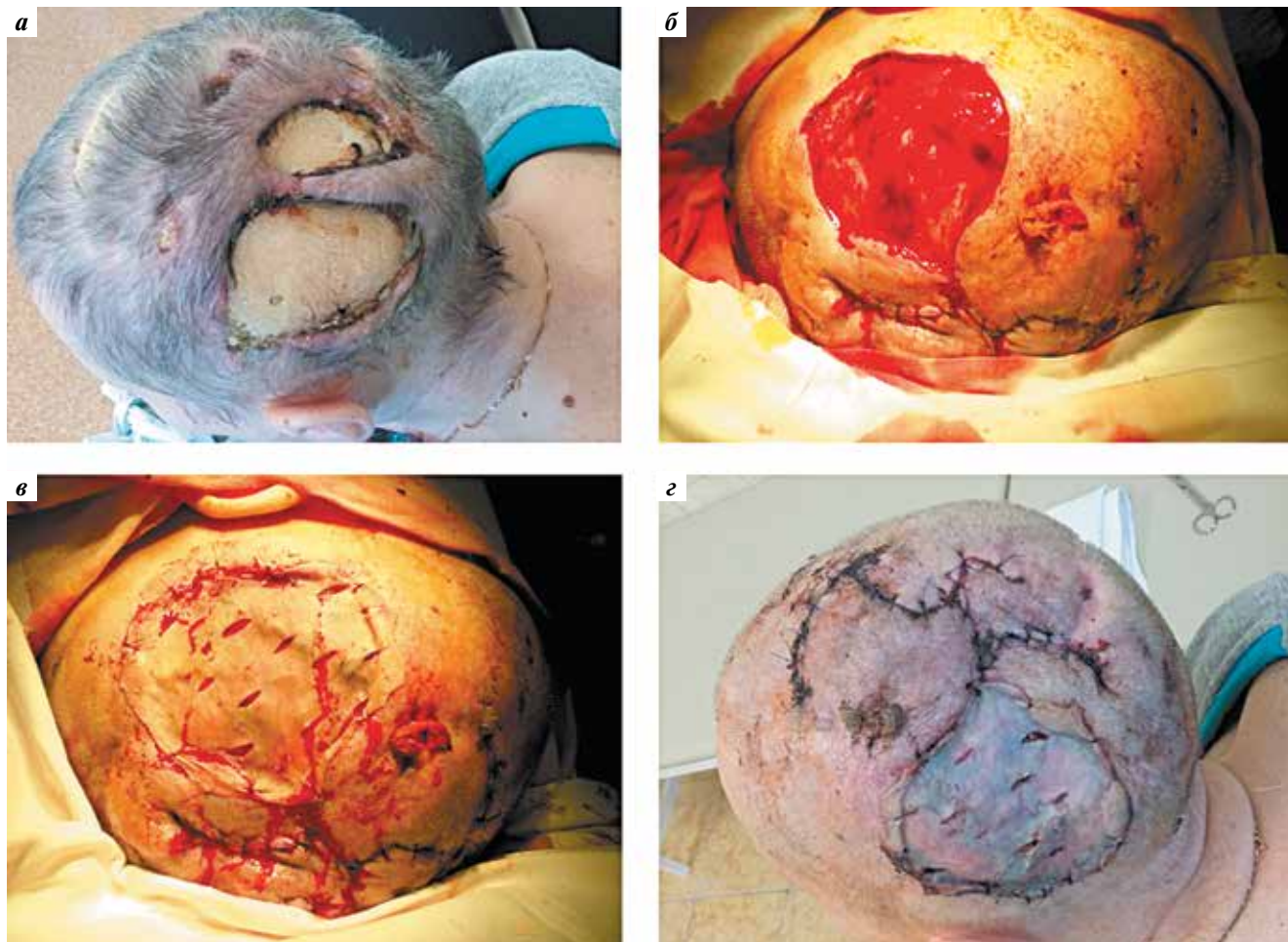
**Fig. 2.** Female patient L., 61 years, wounds before discharge from hospital

Операция проведена 16.02.2017 в указанном объеме, послеоперационный период протекал без особенностей. При контрольном обследовании 16.03.2017 зарегистрировано первичное заживление (рис. 3). При контрольных осмотрах спустя 6 и 12 мес (рис. 4) осложнений не выявлено, кожный покров восстановлен.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

**Пациент 3.,** 76 лет, госпитализирован в октябре 2017 г. по поводу менингиомы левой лобной области. Первые симптомы заболевания (слабость правой верхней конечности) появились за 1 мес до госпитализации. В ходе компьютерной томографии с контрастированием выявлена конвексительная менингиома левой лобной области. Удаление новообразования с краниопластикой титановым трансплантатом проведено 09.11.2017.

В послеоперационном периоде в результате расхождения краев раны сформировался дефект кожи левой лобно-теменной области размерами 6 × 9 см. Дно раны — титановый имплантат, гнойного отделяемого нет.



**Рис. 3.** Пациентка М., 72 лет, с дефектом кожи головы. Состояние после краниопластики протакриловой пластиной, подпапневротическая флегмона теменно-затылочной области: а — вид ран при поступлении; б — этап иссечения рубцово-измененных тканей; в — закрытие раны свободным расщепленным аутодермотрансплантатом; г — вид ран на 7-е сутки после операции

**Fig. 3.** Female patient M., 72 years, with defect of the skin of the head. State after cranioplasty with a protacryl plate, subgaleal phlegmon of the parieto-occipital area: a — wounds at admission; б — excision of cicatricial tissue; в — closure of the wound with autologous split-thickness skin graft; г — wounds at day 7 after surgery



**Рис. 4.** Пациентка М., 72 лет. Вид зоны операции на контрольном осмотре спустя год

**Fig. 4.** Female patient M., 72 years. Operation zone on the control inspection after a year

Для восстановления целостности кожного покрова 27.02.2018 пациент повторно помещен в нейрохирургическое отделение. При поступлении выявлен дефект мягких тканей левой лобно-теменной области размерами  $6 \times 9$  см с ровными подрытыми краями, дном которого была титановая пластина. Кожная пластика перемещенным дугообразным кожно-фасциальным лоскутом выполнена 14.03.2018. Послеоперационный период протекал без особенностей, 23.04.2018 пациент был выписан из стационара (рис. 5).

При контрольном осмотре спустя 6 мес подтверждено формирование полноценного кожного покрова, нормотрофических рубцов в зоне операции (рис. 6).

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 4

**Пациентка Ш., 56 лет,** госпитализирована по поводу дефекта кожи головы левой теменной области, состояния после краниопластики титановой пластиной, подпапневротической флегмоны левой теменной области,





**Рис. 5.** Пациент З., 76 лет, с дефектом кожи головы. Состояние после краниопластики титановым имплантатом: а — дефект кожи над титановым имплантатом левой лобно-теменной области; б — иссечение рубцовых тканей и формирование лоскута; в — перемещение комплекса тканей; г — результат операции

**Fig. 5.** Male patient Z., 76 years, with defect of the skin of the head. State after cranioplasty with a titanium implant: a — skin defect above the titanium implant on the left frontoparietal area; б — excision of cicatricial tissue and flap formation; в — transfer of the tissue complex; г — result of the surgery



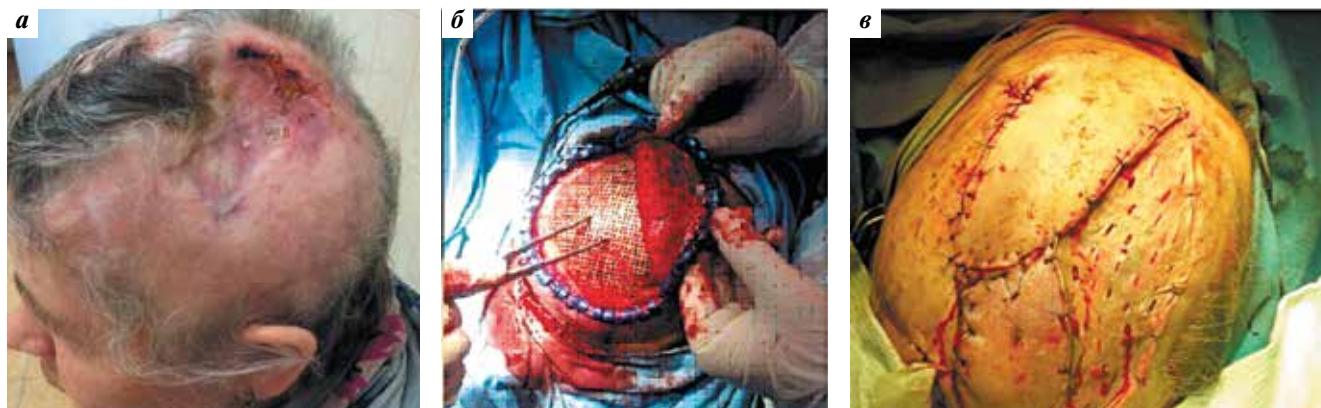
**Рис. 6.** Пациент З., 76 лет. Вид области операции при контрольном осмотре спустя 6 мес

**Fig. 6.** Male patient Z., 76 years. Operation zone on the control examination after a 6 months

остеомиелита. Из анамнеза известно, что в 1982 г. у пациентки была удалена менингиома левой теменной области, проведена костнопластическая трепанация. В октябре 2016 г. после травмы кожи головы развился остеомиелит костного трансплантата.

При поступлении выявлен свищ в правой теменной области с гнойным отделяемым. В посевах обнаружен *Staphylococcus aureus*.

Дренирование поверхностного абсцесса, иссечение некротически измененных краев дефекта кожи с последующим удалением кости выполнено 05.10.2016. В послеоперационном периоде раны зажили вторичным натяжением с формированием диастаза. С целью восстановления целостности кожного покрова 25.11.2016 проведена свободная аутодермопластика расщепленным лоскутом, а в 2017 г. — закрытие свода черепа титановым имплантатом. Послеоперационный период осложнился ишемией тканей с формированием участка краевого некроза над пластиной, пациентка была повторно госпитализирована. Дефект, образовавшийся после удаления имплантата,



**Рис. 7.** Пациентка Ш., 56 лет, с дефектом кожи головы левой теменной области. Состояние после краниопластики титановой пластиной, подпапневротической флегмоны, остеомиелита: а — восстановление тканей черепа после остеомиелита; б — установка титановой пластины; в — вид головы после удаления имплантата, кожной пластики

**Fig. 7.** Female patient Sh., 56 years, with defect of the skin of the head on the left parietal area. State after cranioplasty with a titanium plate, subgaleal phlegmon, osteomyelitis: а — recovery of skull tissue after osteomyelitis; б — installation of the titanium plate; в — head after implant removal, plastic surgery of the skin

17.04.2018 закрыт свободным расщепленным трансплантатом, прижившимся на 12-е сутки после операции (рис. 7).

При контрольном осмотре спустя 1 год наблюдается восстановленный кожный покров в области операции (рис. 8).



**Рис. 8.** Пациентка Ш., 56 лет. Вид области операции спустя 1 год

**Fig. 8.** Female patient Sh., 56 years. Operation zone on the control examination after a 1 year

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические наблюдения позволяют сделать вывод о том, что осложнения краниопластических операций в виде дефектов кожных покровов образуются над имплантатами как в раннем, так и в отдаленном

послеоперационном периоде. Основным методом их лечения следует признать выполнение кожной пластики, зачастую с удалением имплантатов. Формирование даже минимальных по площади дефектов кожных покровов в зоне установленных синтетических имплантатов при краниопластике считается показанием к удалению последних [15]. Попытки наложения вторичных швов и/или консервативного лечения таких дефектов неизбежно сопровождаются их увеличением и развитием осложнений. Однако приведенные примеры успешного восстановления кожного покрова свода черепа свидетельствуют о том, что комбинированная кожная пластика может стать одним из возможных вариантов оказания помощи такой категории пациентов. Поиск оптимальных методик местнопластических операций, а также способов установки экспандеров для кожной дермотензии, позволяющих сохранить имплантат, является сложной и актуальной задачей. Нейрохирурги должны планировать операции по краниопластике совместно со специалистами в области пластической хирургии с учетом прогноза возможных последствий установки гетерогенных имплантатов для реконструкции структур черепа, выбора оптимальной линии разреза, возможности сохранения питающих сосудов и мобилизации тканей в зоне вмешательства и в отдалении, контроля степени натяжения кожного лоскута. Такая совместная подготовка и проведение краниопластических операций позволит уменьшить число их непосредственных и отдаленных осложнений.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mukherjee S., Thakur B., Haq I. Complications of titanium cranioplasty – a retrospective analysis of 174 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(5):989–98. DOI: 10.1007/s00701-014-2024-x.
2. Lee L., Ker J., Quah B.L. et al. A retrospective analysis and review of an institution's experience with the complications of cranioplasty. *Br J Neurosurg* 2013;27(5):629–35. DOI: 10.3109/02688697.2013.815313.
3. Kim S.W., Hwang K.T., Kim J.D., Kim Y.H. Reconstruction of postinfected scalp defects using latissimus dorsi perforator and myocutaneous free flaps. *J Craniofac Surg* 2012;23(6):1615–9. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31825bd29d.
4. Yoon S.H., Burm J.S., Yang W.Y., Kang S.Y. Vascularized bipedicle pericranial flaps for reconstruction of chronic scalp ulcer occurring after cranioplasty. *Arch Plast Surg* 2013;40(4):341–7. DOI: 10.5999/aps.2013.40.4.341.
5. Gooch M.R., Gin G.E., Kenning T.J., German J.W. Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases. *Neurosurg Focus* 2009;26(6):E9. DOI: 10.3171/2009.3.FOCUS0962.
6. Mikami T., Miyata K., Komatsu K. et al. Exposure of titanium implants after cranioplasty: a matter of long-term consequences. *Interdiscip Neurosurg* 2017;8:64–7.
7. Kwaracinski J., Boughton P., Ruys A. et al. Cranioplasty and craniofacial reconstruction: a review of implant material, manufacturing method and infection risk. *Appl Sci* 2017;7(3):276.
8. Rish B.L., Dillon J.D., Meirowsky A.M. et al. Cranioplasty: a review of 1030 cases of penetrating head injury. *Neurosurgery* 1979;4(5):381–5. DOI: 10.1227/00006123-197905000-00002.
9. Afifi A., Djohan R.S., Hammert W. et al. Lessons learned reconstructing complex scalp defects using free flaps and a cranioplasty in one stage. *J Craniofac Surg* 2010;21(4):1205–9. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181e17c1e.
10. Beauchamp K.M., Kashuk J., Moore E.E. et al. Cranioplasty after postinjury decompressive craniectomy: is timing of the essence? *J Trauma* 2010;69(2):270–4. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181e491c2.
11. Chun H.J., Yi H.J. Efficacy and safety of early cranioplasty, at least within 1 month. *J Craniofac Surg* 2011;22(1):203–7. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181f753bd.
12. Tokoro K., Chiba Y., Tsubone K. Late infection after cranioplasty – review of 14 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1989;29(3):196–201. DOI: 10.2176/nmc.29.196.
13. Yadla S., Campbell P.G., Chitale R. et al. Effect of early surgery, material and method of flap preservation on cranioplasty infections: a systemic review. *Neurosurgery* 2011;68(4):1124–9. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820a5470.
14. Zins J.E., Langevin C.J., Nasir S. Controversies in skull reconstruction. *J Craniofac Surg* 2010;21(6):1755–60. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181c34675.
15. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. и др. Становление школы военной нейрохирургии в стенах Военно-медицинской академии. *Военно-медицинский журнал* 2013;334(12):27–32. [Gaidar B.V., Parfyonov V.E., Svistov D.V. et al. The formation of the school of military neurosurgery of the Military Medical Academy. *Voенno-meditsinsky zhurnal* = *Military Medical Journal* 2013;334(12):27–32. (In Russ.)].

## Вклад авторов

В.Е. Парфенов: разработка дизайна исследования, проведение операций, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательной версии статьи;  
 Е.В. Зиновьев: проведение операций, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
 П.Г. Туниманов: проведение операций, анализ полученных данных;  
 В.В. Солошенко: обзор публикаций по теме статьи, проведение операций;  
 Ю.В. Аникин: анализ полученных данных, проведение операций;  
 Д.В. Костяков: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

## Authors' contributions

V.E. Parfenov: developing the research design, surgical treatment, data analysis and interpretation, final editing and approval for publication;  
 E.V. Zinoviev: surgical treatment, data analysis, article writing;  
 P.G. Tunimanov: surgical treatment, data analysis;  
 V.V. Soloshenko: reviewing of publications of the article's theme, surgical treatment;  
 Yu.V. Anikin: data analysis, surgical treatment;  
 D.V. Kostyakov: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

## ORCID авторов/ORCID of authors

В.Е. Парфенов/V.E. Parfenov: <https://orcid.org/0000-0002-3221-5466>  
 Е.В. Зиновьев/E.V. Zinoviev: <https://orcid.org/0000-0002-2493-5498>  
 П.Г. Туниманов/P.G. Tunimanov: <https://orcid.org/0000-0002-4942-9364>  
 В.В. Солошенко/V.V. Soloshenko: <https://orcid.org/0000-0002-5800-5803>  
 Ю.В. Аникин/Yu.V. Anikin: <https://orcid.org/0000-0002-6447-4665>  
 Д.В. Костяков/D.V. Kostyakov: <https://orcid.org/0000-0001-5687-7168>

## 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.

## Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 30.05.2019. Принята к публикации: 20.06.2019.

Article received: 30.05.2019. Accepted for publication: 20.06.2019.

# ГЕМАТОМА ЖЕЛТОЙ СВЯЗКИ КАК ПРИЧИНА СТЕНОЗА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ (СЕРИЯ ИЗ 3 КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ)

А.С. Никитин, А.А. Каландари

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

**Контакты:** Андрей Сергеевич Никитин [zateya@bk.ru](mailto:zateya@bk.ru)

**Цель исследования** — описать клинические случаи гематомы желтой связки у больных с дегенеративным стенозом позвоночно-го канала на поясничном уровне.

**Материалы и методы.** В клиническом медицинском центре Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова находились на лечении 3 пациента со стенозом позвоночного канала на поясничном уровне, обусловленным гематомой желтой связки. У всех пациентов наблюдались корешковые боли и нейрогенная хромота вследствие стеноза.

**Результаты.** У всех пациентов выполнили декомпрессию спинного мозга в зоне стеноза с применением заднего доступа. В ходе операции было установлено, что главной причиной сдавления спинного мозга была гематома желтой связки. После декомпрессии у всех пациентов наблюдался регресс корешковых болей, стала возможна ходьба на неограниченные дистанции.

**Заключение.** Гематома желтой связки — крайне редкая находка у пациентов с дегенеративным стенозом позвоночного канала на поясничном уровне, которая может стать главным фактором развития стеноза. Хирургическое лечение позволяет эффективно устранить стеноз и его последствия.

**Ключевые слова:** стеноз позвоночного канала на поясничном уровне, гематома желтой связки, декомпрессия спинного мозга

**Для цитирования:** Никитин А.С., Каландари А.А. Гематома желтой связки как причина стеноза позвоночного канала на поясничном уровне (серия из 3 клинических наблюдений). Нейрохирургия 2019;21(3):66–72.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-66-72

## Ligamentum flavum hematoma as a cause of degenerative lumbar stenosis (3 clinical cases)

A.S. Nikitin, A.A. Kalandari

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;  
Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

**The study objective** is to describe the clinical cases of ligamentum flavum hematoma in patients with degenerative lumbar stenosis.

**Materials and methods.** Three patients with lumbar stenosis because of ligamentum flavum hematoma were treated in Clinical Medical Center of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. All patients had radicular pain and neurogenic claudication.

**Results.** Surgical decompression was performed in all cases, intraoperative we discovered ligamentum flavum hematoma, which was the main cause of stenosis. After decompression, all patients were free of pain and claudication.

**Conclusion.** Ligamentum flavum hematoma is extremely rare in patients with degenerative lumbar stenosis. Surgical decompression is an effective treatment of this pathology.

**Key words:** lumbar stenosis, ligamentum flavum hematoma, spinal cord decompression

**For citation:** Nikitin A.S., Kalandari A.A. Ligamentum flavum hematoma as a cause of degenerative lumbar stenosis (3 clinical cases). Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(3):66–72.

## ВВЕДЕНИЕ

Поясничный дегенеративный стеноз — это сужение позвоночного канала на поясничном уровне вслед-

ствие дегенеративных и гипертрофических изменений элементов, образующих стенки канала. Сужение позвоночного канала приводит к сдавлению корешков



спинного мозга, и именно степень сдавления определяет клиническую картину.

В большинстве случаев дегенеративный стеноз обусловлен гипертрофией заднего комплекса — желтой связки и дугоотростчатых суставов. Более редко дегенеративный стеноз развивается из-за возникновения синовиальной кисты дугоотростчатого сустава или кровоизлияния в гипертрофированную желтую связку, формирования хронической гематомы с масс-эффектом. Последнее осложнение возникает на фоне изменения структуры сосудов в дегенерировавшей желтой связке. Описаний случаев гематомы желтой связки в русскоязычной научной литературе мы не обнаружили. Представляем собственное наблюдение 3 пациентов с данной патологией.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

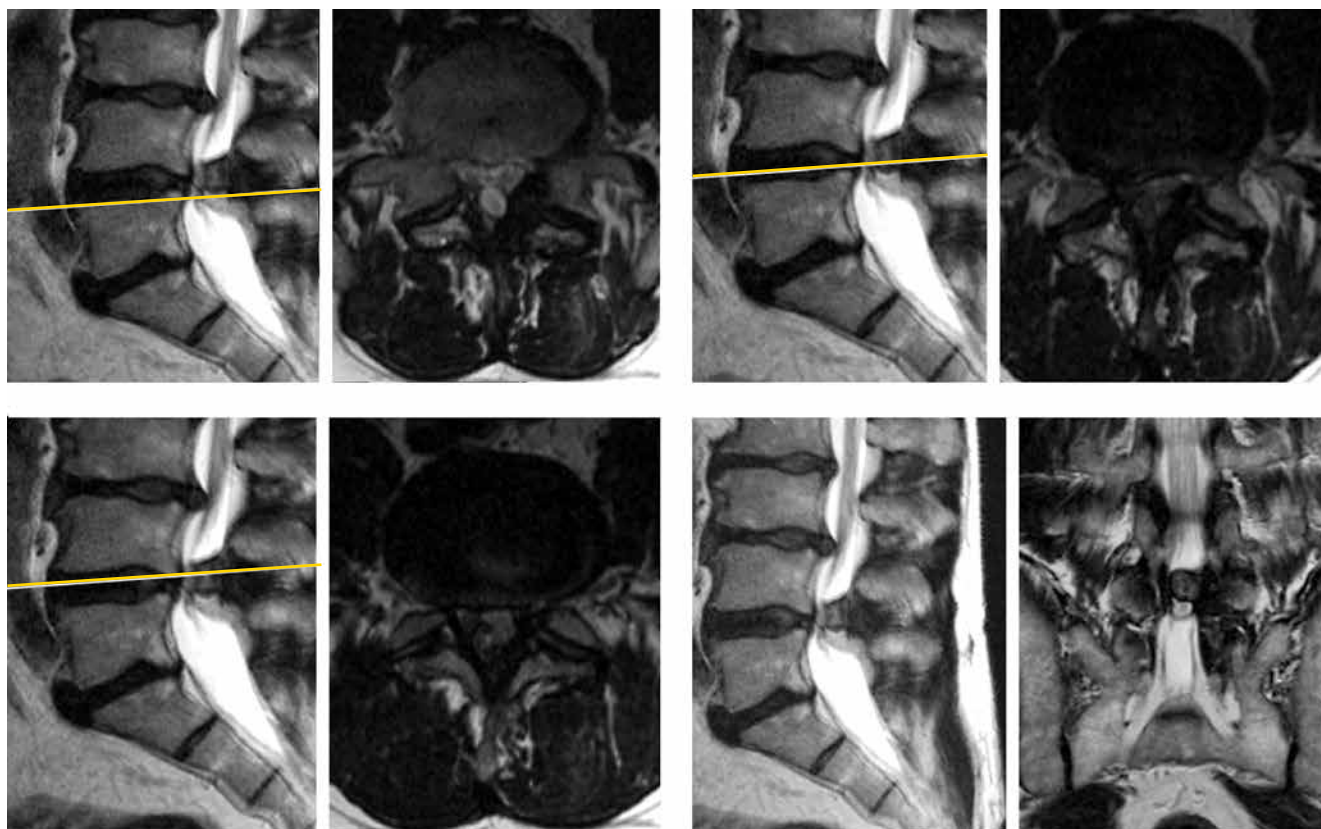
**Пациент Т.,** 62 лет, обратился за амбулаторной консультацией к нейрохирургу в клинический медицинский центр Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова с жалобами на боль в левой ноге, усиливающуюся при ходьбе. Эти симптомы беспокоили пациента в течение 2,5 мес; их выраженность постепенно нарастала. Пациент рассказал о падении на спину за 3 мес до обращения в центр.

При осмотре установлено, что боль распространялась по всей левой ноге, что соответствовало дерматому позвонка  $L_5$ . В покое интенсивность боли оценивалась в 3 балла по визуально-аналоговой шкале, при ходьбе — до 8 баллов. Из-за усиливавшейся при ходьбе боли пациент мог пройти без остановок не более 100 м. Боль в поясничной области отсутствовала.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) был выявлен абсолютный стеноз позвоночного канала на уровне позвонков  $L_4-L_5$  за счет заднего комплекса (рис. 1). Обращала на себя внимание необычная форма гипертрофированного заднего комплекса, его гетерогенность.

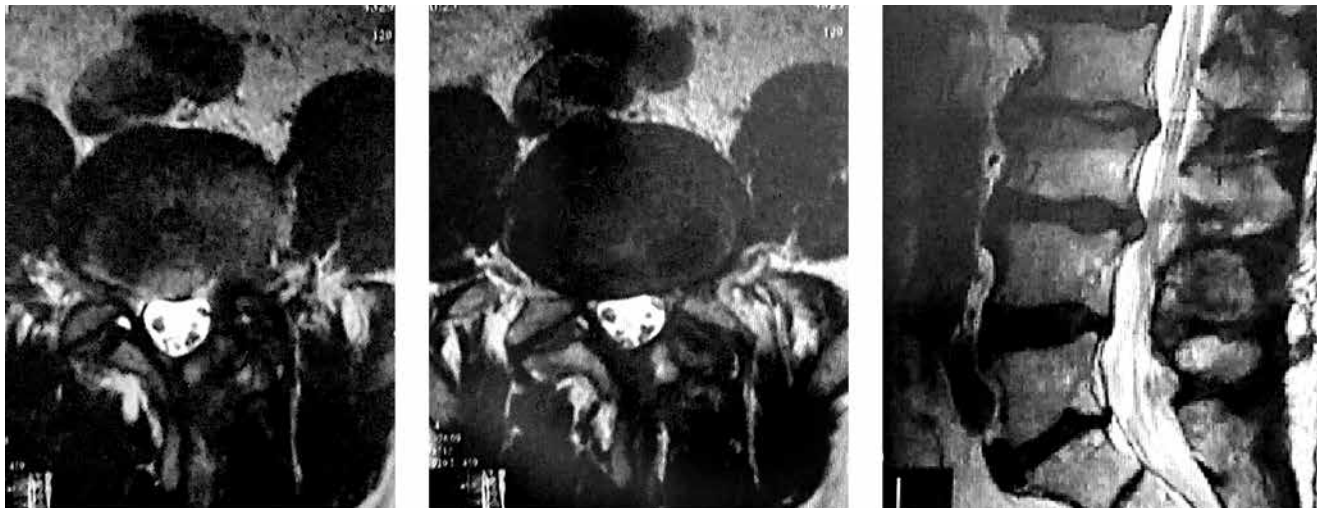
До обращения к нейрохирургу пациент прошел комплексное консервативное лечение, в том числе в неврологическом стационаре, значимого уменьшения интенсивности боли не достигнуто.

В клиническом медицинском центре выполнена микрохирургическая декомпрессия спинного мозга на уровне позвонков  $L_4-L_5$  путем левосторонней аркотомии с контралатеральным заходом. После аркотомии и резекции поверхностного листа желтой связки была обнаружена частично организованная хроническая гематома в виде бурых сгустков, распространяющаяся через всю желтую связку на дуральный мешок. Гематома имела тонкую капсулу, которая отделялась от дурального мешка. В ходе операции было выявлено, что гематома являлась



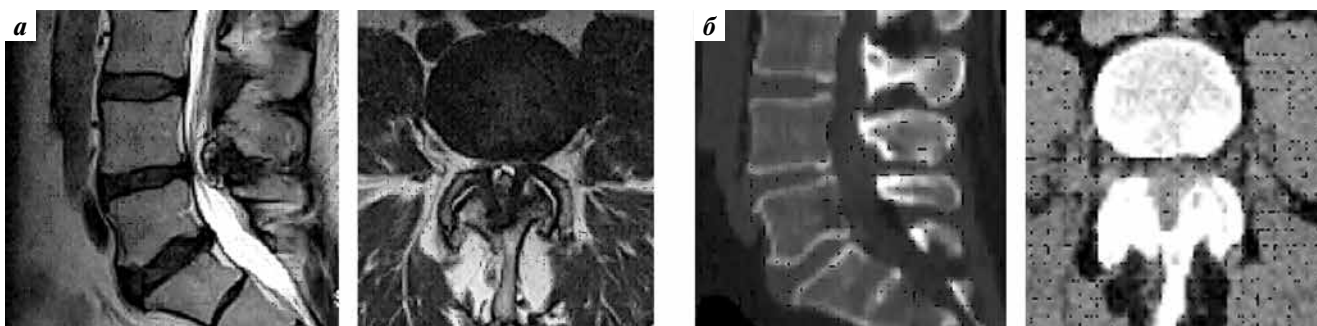
**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография пациента Т. до операции. Абсолютный стеноз позвоночного канала на уровне позвонков  $L_4-L_5$

**Fig. 1.** Magnetic resonance tomography of male patient T. prior to surgery. Absolute stenosis of the spinal cavity at the  $L_4-L_5$  vertebra level



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография пациента Т. после удаления хронической гематомы. Удовлетворительная декомпрессия спинного мозга на уровне позвонков  $L_4-L_5$

**Fig. 2.** Magnetic resonance tomography of male patient T. after removal of chronic hematoma. Satisfactory decompression of the spinal cord at the  $L_4-L_5$  vertebra level



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная (а) и компьютерная (б) томография пациента П. до операции. Абсолютный стеноз позвоночного канала на уровне позвонков  $L_4-L_5$ . Гетерогенность заднего комплекса. Мякотканый субстрат развития стеноза

**Fig. 3.** Magnetic resonance (a) and computed (b) tomography of male patient P. prior to surgery. Absolute stenosis of the spinal cavity at the  $L_4-L_5$  vertebra level. Heterogeneity of the anterior complex. Soft-tissue substrate of stenosis

главной причиной развития стеноза позвоночного канала. Гипертрофированная желтая связка была удалена вместе с гематомой, размеры последней составили  $2,0 \times 1,5$  см, визуализированы левый и правый корешки спинномозговых нервов на уровне позвонка  $L_5$ .

На следующий день после операции пациент был вертикализирован, при ходьбе отмечен значительный регресс болевого синдрома. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

При повторном амбулаторном осмотре через 1 год пациент не предъявлял жалобы на боль и ограничение способности к ходьбе. При контрольной МРТ подтверждена удовлетворительная декомпрессия спинного мозга в области позвонков  $L_4-L_5$  (рис. 2).

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

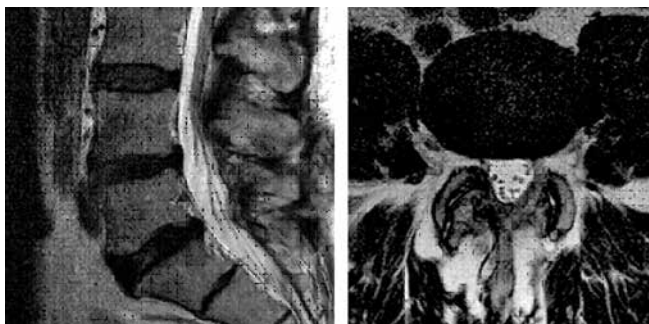
**Пациент П.,** 61 года, обратился за амбулаторной консультацией к нейрохирургу в клинический медицинский центр Московского государственного медико-стомато-

логического университета им. А.И. Евдокимова с жалобами на слабость, онемение и боль в обеих ногах, возникающие при ходьбе. Выраженность симптомов нарастала в течение 3 мес, предшествовавших обращению в центр.

При осмотре пациент не предъявлял жалоб в покое, но при ходьбе наблюдались боль, онемение и мышечная слабость в зонах иннервации корешков спинномозговых нервов на уровне позвонков  $L_5$  и  $S_1$  с обеих сторон. Из-за усиливавшейся боли в ноге пациент мог пройти без остановок не более 200 м. Боль в поясничной области отсутствовала.

При МРТ выявлен абсолютный стеноз позвоночного канала на уровне позвонков  $L_4-L_5$  за счет заднего комплекса (рис. 3). Визуализирован гипертрофированный задний комплекс необычной формы с признаками гетерогенности. При компьютерной томографии (КТ) с трудом можно было различить стеноз на уровне позвонков  $L_4-L_5$ , субстрат развития стеноза имел мягкотканые характеристики.





**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография пациента П. после удаления хронической гематомы. Удовлетворительная декомпрессия спинного мозга на уровне позвонков  $L_4-L_5$

**Fig. 4.** Magnetic resonance tomography of male patient P. after removal of the chronic hematoma. Satisfactory decompression of the spinal cord at the  $L_4-L_5$  vertebra level

До обращения к нейрохирургу пациент прошел комплексное консервативное лечение, после которого значимый регресс болевого синдрома не наблюдался.

В клиническом медицинском центре выполнена микрохирургическая декомпрессия спинного мозга на уровне позвонков  $L_4-L_5$  слева путем аркотомии с контралатеральным заходом. После аркотомии и резекции поверхностного листа желтой связки была обнаружена частично организованная хроническая гематома в виде бурых сгустков и жидкой лизированной крови. Гематому сочли главной причиной развития стеноза позвоночного канала. Гипертрофированная желтая связка удалена вместе с гематомой, размеры последней составили  $2,0 \times 1,5$  см, визуализированы левый и правый корешки спинномозговых нервов на уровне позвонка  $L_5$ .

Гистологическое заключение подтвердило наличие хронической гематомы.

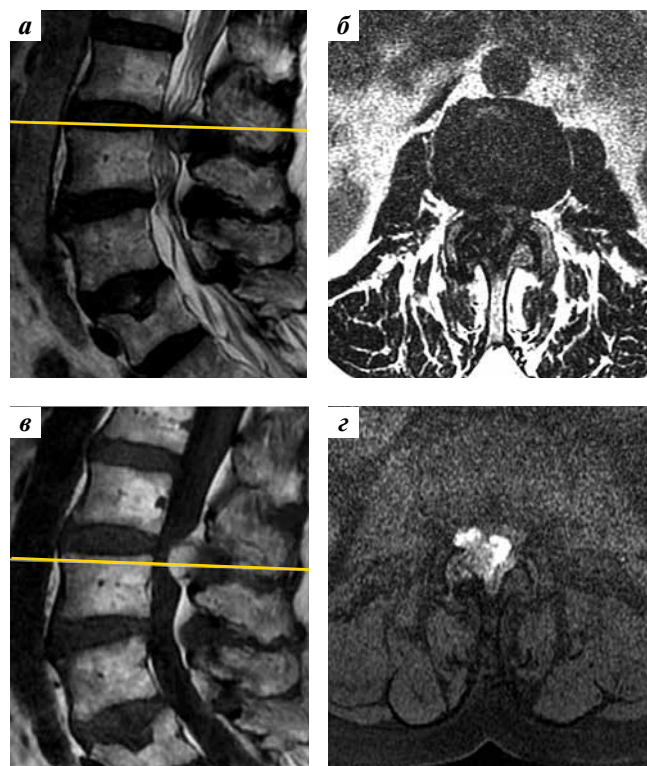
На следующий день после операции пациент был вертикализован, при ходьбе наблюдался значительный регресс нейрогенной хромоты. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

При повторных амбулаторных осмотрах через 1 и 2 года пациент не предъявлял жалобы на боль, хромоту и ограничение способности к ходьбе. При контрольной МРТ подтверждена удовлетворительная декомпрессия спинного мозга в области позвонков  $L_4-L_5$  (рис. 4).

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

**Пациентка Х.**, 78 лет, поступила в нейрохирургическое отделение клинического медицинского центра Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в правую ногу. Вышеуказанные жалобы беспокоили на протяжении 2 мес. Консервативная терапия давала слабый положительный эффект.

На момент осмотра боль распространялась по зонам иннервации правых корешков спинномозговых нервов на уровне позвонков  $L_3$  и  $L_4$ . В покое и при ходьбе интен-



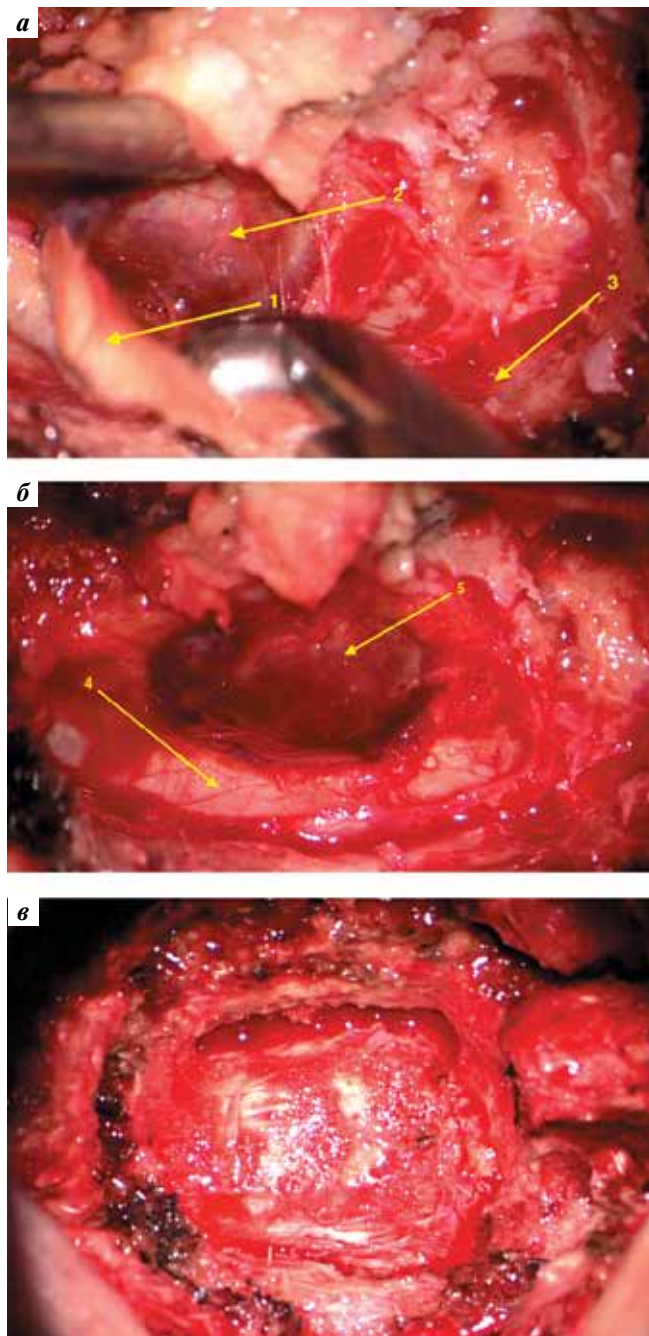
**Рис. 5.** Магнитно-резонансная томография поясничного отдела пациентки Х. до операции в режимах T2 (а, б) и T1 (в, з). Сакральные (а, в) и аксиальные (б, з) срезы

**Fig. 5.** Magnetic resonance tomography of the lumbar spine of female patient H. prior to surgery, T2-weighted (a, б) and T1-weighted (в, з). Sagittal (a, в) and axial (б, з) sections

сивность боли оценивалась в 8 баллов по визуально-аналоговой шкале.

При МРТ поясничного отдела позвоночника выявлен абсолютный стеноз позвоночного канала на уровне позвонков  $L_2-L_3$  за счет гипертрофии дугоотростчатых суставов, желтой связки и наличия образования, примыкающего к дугоотростчатому суставу позвонков  $L_2-L_3$  справа (рис. 5), при этом в режимах T1 и T2 отмечена явная неоднородность как желтой связки, так и самого образования, с умеренным усилением сигнала в режиме T2 и значительным усилением в режиме T1. По МРТ-признакам мы предположили наличие синовиальной кисты дугоотростчатого сустава и рекомендовали хирургическое вмешательство.

С учетом характера расположения сдавливающего фактора выполнили фасетсохраняющую ламинэктомию позвонка  $L_2$ , аркотомию позвонка  $L_3$ . Далее с целью оптимизации визуализации и диссекции образования рассекли наружный листок левой порции желтой связки, после чего было обнаружено овальное образование бурого оттенка эластичной консистенции с четкой капсулой, плотно сращенное с правой порцией желтой связки и сдавливающее дуральный мешок (хроническая гематома) (рис. 6). Путем поэтапной диссекции капсулу отделили от твердой мозговой оболочки, удалили единым

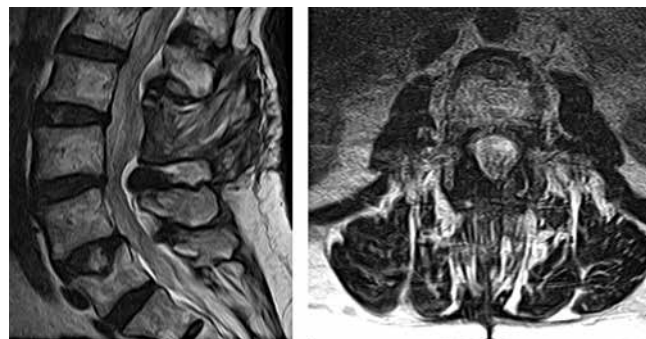


**Рис. 6.** Этапы хирургического лечения пациентки Х.: а — рассечение желтой связки (1) слева и обнажение капсулы хронической гематомы (2), виден левый дугоотростчатый сустав  $L_2-L_3$ ; б — отделение от твердой мозговой оболочки (4) капсулы хронической гематомы (5) в толще желтой связки; в — вид после декомпрессии

**Fig. 6.** Stages of surgical treatment of female patient H.: a — dissection of the ligamentum flavum (1) on the left and exposure of the chronic hematoma capsule (2), left  $L_2-L_3$  zygapophysial joint is visible; б — separation of the chronic hematoma capsule (5) from the dura mater (4) inside the ligamentum flavum; в — condition after decompression

блоком вместе с пораженной желтой связкой и отправили на гистологическое исследование.

Гистологическое исследование подтвердило наличие хронической гематомы с признаками организации.



**Рис. 7.** Магнитно-резонансная томография пациентки Х. через 9 мес после операции

**Fig. 7.** Magnetic resonance tomography of female patient H. 9 months after the surgery

В послеоперационном периоде болевой синдром регрессировал, пациентка была выписана на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Через 9 мес при контрольном осмотре пациентка жалоб на боль не предъявляла. При контрольной МРТ поясничного отдела позвоночника подтверждено устранение компрессии нервных структур и отсутствие каких-либо значимых послеоперационных изменений (рис. 7).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали примеры хирургического лечения пациентов с дегенеративной болезнью позвоночника и гематомой желтой связки. У всех пациентов гематома желтой связки оказывалась главной причиной стеноза позвоночного канала и сдавления спинного мозга. Кровоизлияние во всех случаях было первичным, т. е. не было обнаружено ни сосудистых образований, ни следов опухоли, ни признаков инфекционного поражения. В 1 случае провоцирующим фактором, вероятно, была травма. Во всех случаях течение болезни имело хронический прогрессирующий характер. Хирургическое лечение во всех случаях оказалось эффективным.

В русскоязычной научной литературе нам не удалось найти информации о случаях гематомы желтой связки, поэтому, возможно, наше описание будет первой публикацией по этой проблеме в отечественной периодике. В англоязычной научной литературе в настоящее время можно найти около 30 отдельных описаний клинических случаев первичной гематомы желтой связки. Малое количество статей свидетельствует о редкости этой патологии; до настоящего времени даже не установлена ее истинная распространенность.

Гематома желтой связки может располагаться на любом уровне позвоночника: описаны случаи гематомы желтой связки с масс-эффектом и миелопатией в шейном и в грудном отделах [1–3]. Гематома желтой связки может локализоваться на одном или нескольких уровнях.



Причиной развития первичной гематомы желтой связки считается дегенеративная болезнь позвоночника. Иммуногистологические исследования удаленной желтой связки у пациентов с дегенеративной болезнью позвоночника выявляют дезорганизацию волокон, утончение и фрагментацию эластичных пучков, увеличение количества коллагена, несовершенный неоангиогенез, отложение кальция [4]. Несовершенный неоангиогенез и становится причиной появления гематомы желтой связки. Возникновение гематомы может быть спонтанным или спровоцированным каким-либо внешним фактором (травмой, физическими упражнениями, массажем) [5–7]. Прием антикоагулянтов повышает вероятность любого внутреннего кровотечения, в том числе и кровоизлияния в желтую связку. Y. Shimada и соавт. (2006) описывают пациентку с сочетанием хронической субдуральной гематомы на уровне позвонков  $L_3-L_5$  и гематомы желтой связки на уровне позвонков  $L_2-L_3$ , в анамнезе у пациентки был эпизод падения на спину и она постоянно принимала антикоагулянты [8]. H.W. Lee и соавт. (2008) проанализировали 20 случаев гематомы желтой связки, описанных в научной литературе. В 8 (40 %) случаях никаких предрасполагающих факторов (антикоагулянтной терапии, травмы и т. п.) выявлено не было [9]. Y.S. Lee и соавт. (2011) описали случай гематомы желтой связки, развившейся после выполнения эпидуральной блокады [10].

Течение гематомы желтой связки может быть острым, подострым и хроническим. В случае острого начала возможно развитие симптомов острого неврологического дефицита [11]. Практически во всех описанных в научной литературе случаях лечение гематомы было хирургическим. T. Ohba и соавт. (2011) приводят пример эндоскопического удаления гематомы желтой связки [12].

H. Algattas и соавт. (2016) описали случай многоуровневой (с  $C_2$  по  $C_5$ ) эпидуральной гематомы желтой связки [13]. Несмотря на выявленный по данным нейровизуализации масс-эффект, клинически гематома проявлялась только локальной болью без каких-либо симптомов неврологического дефицита. В связи с этим была выбрана консервативная тактика, и через 3 мес при контрольном нейровизуализационном исследовании обнаружено полное разрешение гематомы.

Оптимальным методом диагностики гематомы желтой связки считается МРТ, так как гематома локализуется в мягких тканях. КТ позволяет четко визуализировать гематому в острой стадии, но по мере эволюции гематомы диагностическая ценность КТ

снижается. По данным МРТ гематома может иметь разные характеристики, которые в первую очередь зависят от срока ее существования (естественной эволюции гемоглобина) и ее однородности. Гематома, как правило, имеет овальную, округлую форму, что требует исключения диагнозов синовиальной кисты, опухоли, абсцесса при дифференциальной диагностике [14]. Исключают также диагноз эпидуральной гематомы латеродорсальной локализации. Спинальная эпидуральная гематома, как правило, имеет вытянутую форму, так как не ограничена желтой связкой, однако в литературе описан случай люмбальной эпидуральной гематомы округлой формы [15, 16]. Еще одно крайне редкое заболевание, которое может иметь похожую МРТ-картину, — кровоизлияние в кисту дуготростчатого сустава, киста дуготростчатого сустава — также представляет собой проявление дегенеративного процесса. Известны случаи, когда кровоизлияние в кисту дуготростчатого сустава распространялось в толщу желтой связки [17].

По своему составу гематома желтой связки может быть как гомогенной, так и гетерогенной, иметь солидный и кистозный компоненты, и это тоже определяется сроками и наличием повторных кровоизлияний. Из-за этого и при МРТ с контрастированием наблюдаются различные варианты накопления контраста: отсутствие, гетерогенное, солидное, по периферии [18].

Сроки существования гематомы определяют макроскопическими и гистологическими методами; различают острые, подострые, хронические, смешанные (при повторных кровоизлияниях) гематомы.

Удаление гематомы желтой связки — технически несложное вмешательство, если она располагается только в толще связки. Но если гематома выходит за пределы связки, является организованной, имеет капсулу и припаяна к твердой мозговой оболочке, ее удаление становится более сложным. Хирургическое вмешательство по поводу гематомы желтой связки аналогично тому, которое выполняется при дегенеративном стенозе позвоночника: обычно это микрохирургическая декомпрессия, а в случае нестабильности сегмента ее дополняют стабилизацией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гематома желтой связки — крайне редкая находка у пациентов с дегенеративным люмбальным стенозом. Она может быть главной причиной стеноза позвоночного канала и сдавления нервных структур. Хирургическое лечение считается эффективным методом лечения данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen H.C., Hsu P.W., Lin C.Y., Tzaan W.C. Symptomatic hematoma of cervical ligamentum flavum: case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30(16):E489–91. DOI: 10.1097/01.brs.0000174282.71947.c7.
- Kotani Y., Sudo H., Abumi K. et al. Spinal cord compression by hematoma in the cervical ligamentum flavum: a case report. *Spine J* 2012;12(4):e18–21. DOI: 10.1016/j.spinee.2012.03.029.
- Sudo H., Abumi K., Ito M. et al. Spinal cord compression by ligamentum flavum hematoma in the thoracic spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(25):E942–4. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181b3f87c.
- Yayama T., Kobayashi S., Sato R. et al. Calcium pyrophosphate crystal deposition in the ligamentum flavum of degenerated lumbar spine: histopathological and immunohistological findings. *Clin Rheumatol* 2008;27(5):597–604. DOI: 10.1007/s10067-007-0754-3.
- Yamaguchi S., Hida K., Akino M. et al. Ligamentum flavum hematoma in the lumbar spine. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005;45(5):272–6. DOI: 10.2176/nmc.45.272.
- Hirakawa K., Hanakita J., Suwa H. et al. A post-traumatic ligamentum flavum progressive hematoma: a case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25(9):1182–4. DOI: 10.1097/00007632-200005010-00021.
- Miyakoshi N., Kasukawa Y., Ando S., Shimada Y. Two-level ligamentum flavum hematoma in the lumbar spine. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008;48(4):179–82. DOI: 10.2176/nmc.48.179.
- Shimada Y., Kasukawa Y., Miyakoshi N. et al. Chronic subdural hematoma coexisting with ligamentum flavum hematoma in the lumbar spine: a case report. *Tohoku J Exp Med* 2006;210(1):83–9. DOI: 10.1620/tjem.210.83.
- Lee H.W., Song J.H., Chang I.B., Choi H.C. Spontaneous ligamentum flavum hematoma in the rigid thoracic spine: a case report and review of the literature. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44(1):47–51. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.1.47.
- Lee Y.S., Yi J.S., Kim H.J. et al. Epidural block-induced ligamentum flavum hematoma mimicking epidural hematoma in the lumbar spine: a case report. *Spine J* 2011;11(2):e23–7. DOI: 10.1016/j.spinee.2010.12.014.
- Kono H., Nakamura H., Seki M., Motoda T. Foot drop of sudden onset caused by acute hematoma in the lumbar ligamentum flavum: a case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33(16):E573–5. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31817c6cb5.
- Ohba T., Ebata S., Ando T. et al. Lumbar ligamentum flavum hematoma treated with endoscopy. *Orthopedics* 2011;34(7):e324–7. DOI: 10.3928/01477447-20110526-27.
- Algattas H., Kimmell K.T., Petraglia A.L., Maurer P.K. Conservative management of a cervical ligamentum flavum hematoma: case report. *Surg Neurol Int* 2016;7(Suppl 3):E61–3. DOI: 10.4103/2152-7806.174887.
- Matsui H., Imagama S., Ito Z. et al. Chronic spontaneous lumbar epidural hematoma simulating extradural spinal tumor: a case report. *Nagoya J Med Sci* 2014;76(1–2):195–201.
- Борщенко И.А., Мигачев С.Л., Басков А.В. Хроническая спонтанная поясничная эпидуральная гематома. Клиническое наблюдение. *Нейрохирургия* 2011;(2):48–50. [Borshchenko I.A., Migachev S.L., Baskov A.V. Chronic spontaneous lumbar epidural hematoma: clinical observation. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2011;(2):48–50. (In Russ.)].
- Baek B.S., Hur J.W., Kwon K.Y., Lee H.K. Spontaneous spinal epidural hematoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44(1):40–2. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.1.40.
- Miyatake N., Aizawa T., Hyodo H. et al. Facet cyst haematoma in the lumbar spine: a report of four cases. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2009;17(1):80–4. DOI: 10.1177/230949900901700118.
- Ishimoto Y., Kawakami M., Curtis E. et al. A succession of MRI scans supports the diagnosis of lumbar ligamentum flavum hematoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Orthop* 2018;2018:2860621. DOI: 10.1155/2018/2860621.

**Вклад авторов**

А.С. Никитин: разработка дизайна исследования, проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Каландари: проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

A.S. Nikitin: developing the research design, surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.A. Kalandari: surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

A.C. Никитин/A.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-1755-1752>

A.A. Каландари/A.A. Kalandari: <https://orcid.org/0000-0003-4161-0940>

**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.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Informed consent.** The patients gave written informed consent for the publication of their data.

**Статья поступила:** 12.02.2019. **Принята к публикации:** 18.04.2019.

**Article received:** 12.02.2019. **Accepted for publication:** 18.04.2019.

# ПЕРВИЧНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Б.В. Мартынов, Р.С. Мартынов, Д.В. Свистов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;  
Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6

Контакты: Роман Сергеевич Мартынов rs\_martin@mail.ru

**Цель исследования** — описать современные взгляды на патогенез, особенности молекулярной биологии, диагностику, лечение первичных герминогенных опухолей центральной нервной системы, а также прогноз их лечения.

**Материалы и методы.** В обзор включен 51 источник литературы (4 русскоязычных и 47 англоязычных). Все работы были опубликованы в течение последних 20 лет.

**Результаты и заключение.** В настоящем обзоре отражены как общепринятые положения, так и особенности национального протокола лечения герминогенных опухолей, нюансы лечения, определяемые гистологическим типом опухоли. Наиболее эффективным методом лечения гермином считается лучевая и неoadъювантная химиотерапия. Для негерминомных герминогенных опухолей оптимальна химиотерапия и облучение с последующим тотальным удалением. Тотальная резекция опухоли сама по себе — идеальный метод лечения зрелых тератом. Проведение молекулярных и цитогенетических исследований позволит дополнительно выделить различные подтипы герминогенных опухолей центральной нервной системы, что станет основой для новых направлений терапии, улучшения результатов лечения и методов прогнозирования.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли, герминома, тератома, эмбриональная карцинома, хориокарцинома, опухоль желточного мешка, патогенез, диагностика, лечение, прогноз

**Для цитирования:** Мартынов Б.В., Мартынов Р.С., Свистов Д.В. Первичные герминогенные опухоли центральной нервной системы. Нейрохирургия 2019;21(3):73–82.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-73-82

## Primary germ cell tumors of the central nervous system

B. V. Martynov, R. S. Martynov, D. V. Svistov

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

**The study objective** is to describe current views on pathogenesis, molecular biology, diagnosis, treatment of primary germ cell tumors of the central nervous system, as well as treatment prognosis.

**Materials and methods.** The review includes 51 literature sources (4 in Russian, 47 in English). All articles were published in the last 20 years.

**Results and conclusion.** The review reflects both established principles and characteristics of the national protocol of treatment of germ cell tumors, treatment nuances determined by histological type of the tumor. The most effective treatment method for germ cell tumors are radiation and neoadjuvant chemotherapy. For non-germinal germ cell tumors chemotherapy with subsequent complete removal is optimal. Total tumor resection by itself is the ideal treatment of mature teratomas. In the future, molecular and cytogenetic studies will allow to additionally identify subtypes of germ cell tumors of the central nervous system which will become the basis of new directions for therapy, improved treatment results and methods of prognosis.

**Key words:** germinoma, teratoma, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, yolk sac tumors, pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis

**For citation:** Martynov B. V., Martynov R. S., Svistov D. V. Primary germ cell tumors of the central nervous system. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(3):73–82.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ

Герминогенные опухоли (ГО) — редкая группа морфологически и иммунофенотипически подобных новообразований, развивающихся из эктопических зародышевых клеток и поражающих преимущественно детей.

Наиболее часто ГО обнаруживаются в гонадах, а внегонадные опухоли чаще поражают средостение, забрюшинную область и центральную нервную систему (ЦНС). ЦНС — вторая по частоте типичная локализация внегонадных ГО [1]. ГО составляют около

30 % всех опухолей пинеальной области. Первичные ГО ЦНС представляют собой гетерогенную группу опухолей, этиология и молекулярная биология которых до сих пор плохо изучены, что, в свою очередь, затрудняет их диагностику и лечение.

Распространенность ГО значительно варьирует в разных регионах. Наиболее распространены они на Дальнем Востоке, где составляют 2–3 % всех случаев первичных новообразований головного мозга и 8–15 % — у детей. В Северной Америке ГО составляют приблизительно 1 % от общего числа опухолей головного мозга у детей и молодых людей; средний возраст постановки диагноза — 16 лет [2]. В США заболеваемость ГО составляет 0,6 случая на 1 млн человек в год, в Европе — 1 случай, в Японии — 2,7 случая [3].

Всемирная организация здравоохранения выделяет 5 гистологических типов внутричерепных ГО: герминома и негерминозные герминогенные опухоли (НГГО), включающие эмбриональную карциному, опухоль желточного мешка, хориокарциному и зрелую или незрелую тератомы. В Соединенных Штатах и Европе герминомы являются наиболее распространенным типом, а НГГО составляют приблизительно 1/3 всех случаев ГО [3–7].

Первичные ГО ЦНС гистологически могут соответствовать как одному, так и сразу нескольким типам. Герминома и тератома часто встречаются «в чистом виде», тогда как другие типы в основном выявляют в смешанных опухолях. Патоморфолог должен уметь идентифицировать каждый компонент ГО. Когда постановка гистологического диагноза затруднена, могут быть использованы иммуногистохимические маркеры: OCT4, PLAP характерны для гермином, глипикан 3 — для опухолей желточного мешка, SALL4 — для внутричерепных ГО. Когда герминогенная природа опухоли шишковидной железы сомнительна, обнаружение изохромосомы 12p указывает на диагноз ГО [8].

Итак, в группу ГО входят:

- **герминома.** Является наиболее типичной ГО ЦНС, представлена крупными клетками, напоминающими первичные зародышевые элементы, с большим количеством митозов. Некроз нетипичен. Характерная особенность — инфильтрация Т-клетками;
- **эмбриональная карцинома.** В чистом виде встречается редко, чаще является компонентом смешанных ГО, сочетается с тератомой или хориокарциномой; в типичных случаях гистологически представлена тяжами и пластами железистых клеток с признаками анаплазии, большим количеством митозов и некрозом; отличается от герминомы отсутствием в цитоплазме клеток гликогена, лимфоцитарной инфильтрации и гранулематозной реакции;
- **хориокарцинома.** Наиболее редкая и злокачественная ГО, построенная из синцитиотрофобласта и цитотрофобласта; элементы синцитиотрофобласта встречаются при герминомах, эмбриональном раке,

тератомах, но лишь сочетание их с цитотрофобластом позволяет диагностировать хориокарциному; — **опухоль желточного мешка** (опухоль эндодермального синуса). По гистологическому строению близка к эмбриональному раку; отличительные признаки — наличие телец Шиллера–Дювала (сосочков, образованных нежной фиброваскулярной стромой, которая покрыта 2 рядами клеток, и напоминающих развивающийся желточный мешок) и внутрицитоплазматических или расположенных в строме эозинофильных телец, содержащих  $\alpha$ -фетопроtein;

- **тератомы.** Они могут быть как зрелыми, состоящими из полностью дифференцированных клеток (хряща, эпителия, гладких мышц и др.), нередко расположенных в виде органоидных структур (чаще кист, выстланных эпителием), так и незрелыми, представленными недифференцированными тканями, производными всех зародышевых листков [7]. К группе тератоидных относят близкие по происхождению новообразования — холестеатомы и липомы, изредка встречающиеся в пинеальной области.

Первые 4 типа характеризуются высокой степенью злокачественности, склонностью к инфильтративному росту и диссеминации по ликворным пространствам.

Японская классификация ГО разделяет их на группы хорошего, промежуточного и плохого прогноза [9]. В группу хорошего прогноза входят «чистая» герминома и зрелая тератома; в группу промежуточного прогноза — смешанные опухоли, состоящие преимущественно из клеток герминомы или зрелой тератомы в сочетании с клетками незрелой тератомы; в группу плохого прогноза — хориокарцинома, опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома и смешанные опухоли из клеток любого из этих типов [10, 11].

Чаще ГО ЦНС встречаются у лиц монголоидной расы, преимущественно мужчин, с гораздо более высокой частотой в пинеальной области; тогда как супрасellarные герминомы чаще отмечали у женщин [1, 2, 4]. НГГО не ассоциируются с каким-либо полом, локализацией, расой или возрастом, за исключением пациентов грудного возраста [2].

### ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Определяющим фактором в патогенезе ГО считается повышенный уровень циркулирующих гонадотропинов.

Этиология первичных ГО ЦНС неясна, однако существует несколько гипотез [2]. Считается, что эмбриональные половые клетки плюрипотентны и способны дифференцироваться в клетки любого типа [12]. Эти клетки возникают в желточном мешке эмбриона примерно с 3-й по 4-ю неделю беременности, и в норме из них развиваются яичники или семенники, но они могут по неизвестным причинам мигрировать в другие



области зародыша [12]. Некоторые авторы считают, что предшественники половых клеток «ошибочно» мигрируют и попадают в область срединной линии вдоль переднезадней оси тела, что подтверждается локализацией экстракраниальных ГО в средостении и забрюшинном пространстве и общими их свойствами, такими как метилирование ДНК, экспрессия генов, секреция маркеров и хромосомные повреждения [10, 13].

Данные исследований показывают, что тератомы могут возникать из других зародышевых клеток, и предполагается, что другие подтипы ГО также могут развиваться из незародышевых клеточных линий [10]. Другая теория утверждает, что вероятным источником первичных ГО ЦНС являются эндогенные нейронные стволовые клетки головного мозга. Сверхэкспрессия одного специфического гена, *Ost4*, была способна стимулировать развитие нормальных клеток-предшественников головного мозга из нервных стволовых клеток; различные гистологические типы ГО, по-видимому, развиваются из соответствующей клеточной линии, о чем свидетельствует их рецидивирование после лечения в виде уже другого или же смешанного гистологического типа [10, 14].

Подобно другим экстракраниальным ГО, более чем в 80 % случаев герминомы ЦНС преимущественно локализируются по срединной линии, возникая в паравентрикулярных структурах III желудочка (наиболее типичная локализация — шишковидная железа). Другие области — супрасellarная, интравентрикулярная, диффузная перивентрикулярная, область базальных ганглиев и зрительный бугор. У 5–10 % пациентов опухоли располагаются как в пинеальной, так и в супрасellarных областях. Такой вариант чаще наблюдается у пациентов с герминомами [6].

При наличии 2 очагов заболевания неизвестно, появились ли они в результате метастазирования опухоли или одновременно и независимо возникли в 2 разных зонах [6]. Предполагается, что метастатическое распространение более вероятно, так как более высока частота обсеменения желудочков у пациентов с 2 очагами ГО ЦНС [15].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Своевременная диагностика первичной ГО ЦНС может быть сложна из-за неспецифичности симптоматики [15–17]. Кроме того, алгоритмы лечения могут различаться в зависимости от гистологического типа ГО и могут варьировать в разных медицинских учреждениях.

Внутричерепные герминомы обычно возникают между 7 и 30 годами, в то время как НГГО чаще диагностируются до 20 лет [14]. Одно из наиболее ранних и характерных проявлений ГО в области шишковидной железы — развитие гидроцефалии и внутричерепной гипертензии вследствие окклюзии водопровода мозга. Локальные симптомы связаны со сдавлением (или инфильтрацией) покрывки и крыши среднего

мозга. Наиболее яркими и постоянными являются глазодвигательные нарушения (синдром Парино). При инфильтрации среднего мозга возможны и другие глазодвигательные нарушения (например, нейропатия глазодвигательного нерва), обусловленные избирательным поражением ядерных структур. Пациенты могут также страдать от головной боли, тошноты, рвоты, пареза мимической мускулатуры или гемипареза [18, 19]. По мере развития заболевания присоединяются нарушения статики, походки, изменение тонуса мышц, нарушение слуха. Вторичный несахарный диабет, гипопитуитаризм могут возникать, когда ГО или дополнительный очаг присутствуют в супрасellarной области и поражают гипоталамус и нейрогипофиз. Возможно преждевременное половое созревание из-за секреции гормонов некоторыми ГО [6, 20]. На поздних стадиях развиваются децеребрационная ригидность и нарушения сознания. Сочетание внутричерепной гипертензии с симптомами поражения среднего мозга (синдромом Парино) позволяет достаточно обоснованно заподозрить наличие ГО области шишковидной железы. Однако для постановки окончательного диагноза и определения тактики лечения необходимы дополнительные исследования.

### ДИАГНОСТИКА

Главная цель диагностики внекраниальной ГО — выявить ее локализацию, установить ее гистологический тип и распространение. При начальном обследовании определяют локализацию первичной опухоли, степень распространения опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов. В настоящее время компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) — ведущие диагностические методы при любой локализации опухоли [21].

Обычно постановка диагноза внутричерепных ГО более чем у половины пациентов происходит не ранее чем через 6 мес с момента развития симптомов. Это связано с неспецифичностью клинических проявлений ГО. МРТ дает наиболее полную информацию о локализации опухоли и ее взаимоотношениях с близлежащими структурами. Магнитно-резонансная ангиография позволяет выявить взаимоотношения опухоли и важнейших венозных коллекторов — большой вены мозга (вены Галена) и ее притоков. Знание этих особенностей особенно важно для планирования и успешного проведения операции. Мало уступающие по информативности данные могут быть получены с помощью спиральной КТ, также позволяющей исследовать сосуды мозга. При оценке информации, полученной при МРТ и КТ, важно учитывать не только характеристику сигнала или плотность опухоли, но и ее взаимоотношения с мозговыми структурами. На основании анализа этих особенностей в достаточно большом числе случаев можно предположить ту или иную гистологическую природу опухоли.

Для герминомы типична симметричная инфильтрация задних отделов зрительных бугров в сочетании с центральным расположением петрификатов. Это дает характерную картину «бабочки с расправленными крыльями». Указанный рентгенографический признак наблюдается только при герминомах.

На КТ герминомы имеют слегка повышенную плотность, локализуются по срединной линии (в области шишковидной железы, III желудочка, супрасellarной области). Опухоль может окружать обызвествленную шишковидную железу или вращаться в нее. Характерным является сильное гомогенное усиление сигнала после внутривенного введения контрастного вещества (см. рисунок).

По данным МРТ герминомы обычно изоинтенсивны по отношению к серому веществу во всех последовательностях, включая T2-взвешенные изображения. Типично также гомогенное усиление после введения парамагнитного контрастного вещества. Большие опухоли могут содержать кисты или некрозы.

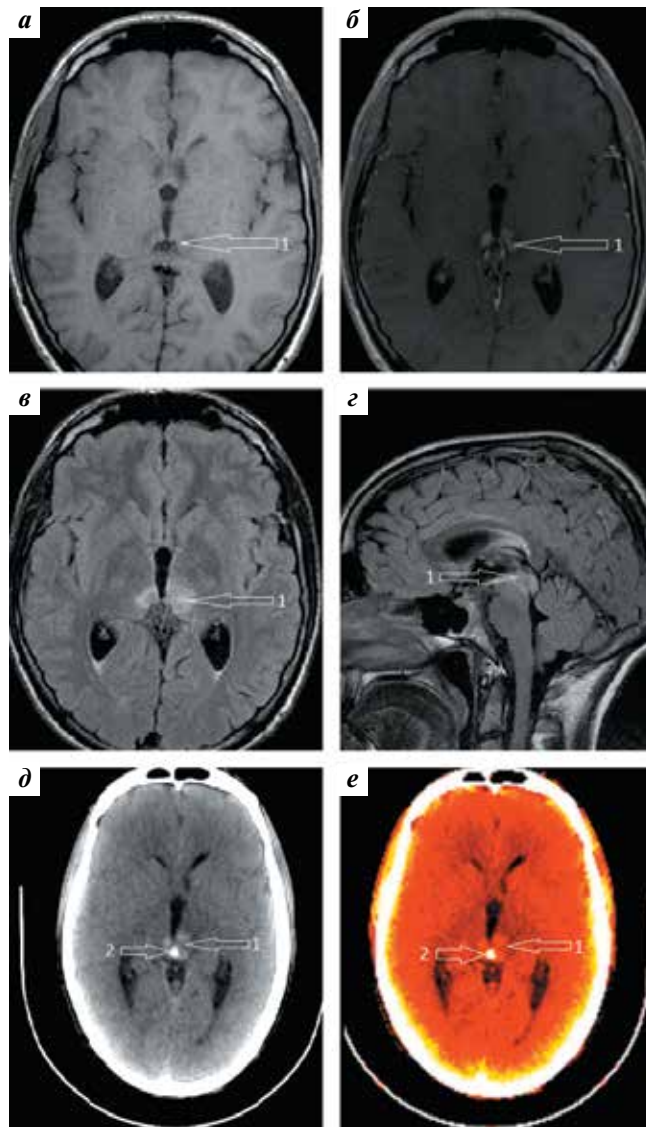
Герминомы, как и другие ГО, могут метастазировать в ликворные пространства. Характерно сочетание опухоли пинеальной области с новообразованием в области воронки III желудочка и хиазмы (10–15 % случаев). Метастазы в других областях головного и спинного мозга обнаруживают приблизительно у 10 % больных с ГО.

Зрелая тератома характеризуется наличием четких контуров. Она имеет гетерогенное строение с множественными кистами, жировыми скоплениями и кальцификатами. Накопление контраста происходит неинтенсивно. Характерно, что тератомы имеют гетерогенный МРТ-сигнал как в T1-, так и в T2-режиме с четко определяемыми множественными мелкими кистами. Картина незрелой или злокачественной тератомы схожа с картиной зрелой тератомы, с той лишь разницей, что границы последней менее четкие, вокруг опухоли наблюдается отек.

При КТ злокачественные ГО визуализируются как нечетко отграниченные образования повышенной плотности с интенсивным гетерогенным накоплением контраста и перитуморозным отеком.

На МРТ большинство из злокачественных ГО имеют мультилобулярное строение с нечеткими границами и наличием мелких кист в структуре опухоли. Введение парамагнитного контрастного вещества приводит к гетерогенному усилению сигнала [22, 23].

В распознавании ГО имеет значение также определение в сыворотке и цереброспинальной жидкости  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) и хорионического  $\beta$ -гонадотропина человека (ХГЧ) [3]. Опухоль желточного мешка может секретировать АФП; хориокарцинома — ХГЧ [6]. У пациентов с герминомами только уровень ХГЧ оказывается слабо повышенным [6]. Повышенные уровни АФП и ХГЧ могут иногда наблюдаться у пациентов с незрелыми тератомами [24]. Чистые



Визуализационные исследования пациента с герминомой. а–г — магнитно-резонансная томография: а, б — аксиальные срезы, T1-взвешенное изображение без контрастного усиления (а) и с контрастным усилением (б); в, г — режим подавления сигнала от жидкости (fluid attenuation inversion recovery), аксиальный (в) и сагиттальный (г) срезы; д — компьютерная томография; е — компьютерная позитронная эмиссионная томография. Стрелками обозначены новообразование (1) и обызвествленный эпифиз (2)

Imaging of a patient with germinoma. а–г — magnetic resonance imaging: а, б — axial sections, T1-weighted image without contrast (а) and with contrast (б); в, г — fluid attenuation inversion recovery, axial (в) and sagittal (г) sections; д — computed tomography; е — computed positron emission tomography. Arrows indicate the tumor (1) and calcified pineal gland (2)

эмбриональные карциномы, как известно, не секретируют каких-либо опухолевых маркеров; однако они, как правило, содержат в своем составе другие подтипы ГО, особенно часто опухоли желточного мешка.

В современных условиях, когда решающими диагностическими критериями являются результаты МРТ и КТ, выявление биологических маркеров имеет лишь вспомогательное значение. Они более важны для

**Таблица 1.** Основные маркеры и методы диагностики первичных герминогенных опухолей центральной нервной системы (адаптировано из [23])  
**Table 1.** Major diagnostic tools for primary central nervous system germ cell tumors (adapted from [23])

| Нозологическая форма<br>Nosological form                                  | Маркеры опухоли<br>(кровь/ликвор)<br>Serum/liquor tumor<br>markers | Иммуногистохимиче-<br>ские маркеры опухоли<br>Immunohistochemical<br>staining of tumor markers | Нейровизуализационные исследования<br>Imaging studies                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Герминомы<br>Germinomas                                                   | ХГЧ, ПЩФ<br>HCG, PLAP                                              | ПЩФ, c-kit, OCT3/4<br>PLAP, c-kit, OCT3/4                                                      | Компьютерная томография головного мозга,<br>магнитно-резонансная томография<br>головного и спинного мозга<br>Computed tomography of the brain, magnetic<br>resonance imaging of the brain, spine |
| Негерминозные герминогенные опухоли<br>Non-germinomatous germ cell tumors |                                                                    |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                  |
| Тератома:<br>Teratoma:<br>зрелая<br>mature<br>незрелая<br>immature        | —<br><br>ХГЧ, АФП<br>HCG, AFP                                      | —<br><br>—                                                                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| Эмбриональная<br>карцинома<br>Embryonal carcinomas                        | —                                                                  | CD30, CKAЕ1/3                                                                                  |                                                                                                                                                                                                  |
| Хориокарцинома<br>Choriocarcinomas                                        | ХГЧ<br>HCG                                                         | ХГЧ<br>HCG                                                                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| Опухоль желточного<br>мешка<br>Yolk sac tumors                            | АФП<br>AFP                                                         | АФП<br>AFP                                                                                     |                                                                                                                                                                                                  |

**Примечание.** АФП —  $\alpha$ -фетопротейн; ПЩФ — плацентарная щелочная фосфатаза; ХГЧ — хорионический  $\beta$ -гонадотропин человека.

**Note.** AFP —  $\alpha$ -fetoprotein; HCG — human chorionic gonadotrophic hormone; PLAP — placental alkaline phosphatase.

оценки эффективности лечения и выявления рецидивирования опухоли.

ГО ЦНС имеют тенденцию распространяться по ликворопроводящим путям вдоль нейроаксиса, поэтому необходимо включать в обследование МРТ головного мозга с контрастным усилением, а также МРТ всех отделов позвоночника и спинного мозга с контрастным усилением [6]. Положительные маркеры опухолей могут указывать на их злокачественный характер, а уровень АФП >1000 нг/мл считается индикатором высокого риска злокачественности, что может потребовать проведения интенсивной химиотерапии и облучения [5, 6]. Даже при отрицательном результате или снижении уровней маркеров опухоли пациенты должны быть обследованы на наличие метастазов [25]. При отсутствии диагностически значимого повышения уровня онкомаркера требуется выполнение биопсии для постановки окончательного диагноза [6]. Если онкомаркеры обнаруживаются в крови или ликворе, то биопсия для уточнения диагноза не требуется [3, 13, 26]. Хотя повышение уровня ХГЧ и нормальный уровень АФП при бифокальных внутричерепных опухолях является патогномоничным для гермином, было показано, что у 21 % пациентов с бифокальной формой заболевания с повышенными значениями ХГЧ при нормальном и умеренно повышенном уровне АФП были диагностированы НГГО. Это следует учитывать для того, чтобы избежать неверной тактики

лечения [27]. Главные диагностические методики представлены в табл. 1 [23, 28].

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение первичных ГО ЦНС может различаться, но обычно является комплексным. Химиотерапия без облучения оказывается малоэффективной, сопровождается высокой частотой рецидивов и худшими результатами [6, 29–31]. Кроме того, возможны осложнения в виде несахарного диабета, если для химиотерапии применяется цисплатин или ифосфамид [32]. Выживаемость значительно возрастает, когда пациенты проходят лучевую терапию [4]. Но хотя облучение обеспечивает отличную выживаемость пациентов, позже оно может привести к возникновению вторичных злокачественных новообразований или нейрокогнитивных и нейроэндокринных осложнений, таких как снижение кратковременной и зрительной памяти [6].

Герминомы излечимы при применении лучевой терапии или, как недавно было показано, комбинации неoadъювантной химиотерапии с облучением [26, 29, 33–35]. В исследовании S. Cheng и соавт. получены хорошие результаты комбинированного лечения 24 пациентов с герминомами ЦНС: 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 96 %, а общая выживаемость — 100 % [29]. Превосходные результаты комбинированного лечения представлены и в другом источнике [35].

При подозрении на герминому хирургическое вмешательство ограничивается операциями, направленными на получение гистологического материала и разрешение внутричерепной гипертензии, так как опухоль имеет высокую чувствительность к химио- и лучевой терапии [16].

При выявлении клинически значимого повышения одного или обоих маркеров (ХГЧ — в 5 раз, АФП — более чем в 2 раза в сравнении с нормой) лечение пациента с первичной ГО ЦНС рекомендовано начинать с химиотерапии без гистологической верификации опухоли [28].

В настоящее время в лечении гермином на 1-м этапе принято проводить 4 курса химиотерапии (обычно с применением платиносодержащих препаратов: этопозид, ифосфамид и карбоплатина или цисплатина) с последующей лучевой терапией. В случае локализованного процесса обычно достаточно дозы 30–40 Гр. Техника облучения довольно сильно разнится по размерам полей и методам фракционирования. Так, лучевая терапия с суммарной очаговой дозой (СОД) 5 Гр вызывает рассасывание опухоли, после чего проводится краниоспинальное облучение с СОД 30 Гр и дополнительно облучение pineальной области с СОД 10 Гр. Ремиссия достигается практически в 100 % случаев, излечение достижимо в большинстве случаев (5-летняя выживаемость варьирует от 60 до 90 %) [36]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2017) необходимо облучение всей желудочковой системы до уровня позвонка C<sub>2</sub> (разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр, СОД 24 Гр) [28].

У пациентов с НГГО прогноз хуже. Вследствие их редкости доступны лишь отдельные немногочисленные наблюдения. Только 20–40 % НГГО эффективно контролируются с помощью лучевой терапии и, следовательно, требуют комбинирования химиотерапии и облучения в дополнение к тотальному хирургическому удалению при возможности [26, 34, 37]. Резистентность к лучевой терапии выводит на первое место химиотерапию и агрессивную хирургию, которые позволяют излечить более половины больных. Химиотерапия перед лучевой терапией повышает выживаемость до 60–70 % у пациентов с НГГО [6, 38]. Наиболее активными препаратами для НГГО являются карбоплатин, цисплатин, этопозид, гемцитабин, ифосфамид, таксаны и винбластин [6].

Хирургическое удаление само по себе не является достаточным для лечения НГГО, за исключением зрелых тератом [3, 6, 18, 26].

Хотя в Соединенных Штатах и Японии результаты лечения сопоставимы, в Японии хирургическое вмешательство включается в протокол лечения ГО чаще, чем в Соединенных Штатах [1]. В Японии хирургическое вмешательство чаще применяется после завершения и химиотерапии, и лучевой терапии, в то время как в США и Европе, как правило, практикуется

резекция опухоли после химиотерапии, но перед последующим облучением [3]. Незрелые тератомы обычно плохо отвечают на химиотерапию цисплатином, но для достижения лучших результатов лечения по-прежнему требуется сочетание лучевой и химиотерапии наряду с хирургической резекцией, когда последняя возможна [24].

В США, как правило, используется для лечения НГГО краниоспинальное облучение и облучение ложа опухоли с бустом [26, 27]; в то время как японские протоколы рекомендуют проводить облучение ложа опухоли и фокусное облучение окружающих тканей при НГГО с промежуточным прогнозом, но рекомендуют краниоспинальное облучение для НГГО с плохим прогнозом [9, 11]. Европейским стандартом лечения неметастазирующих НГГО является только локальная лучевая терапия [39]. Анализ результатов краниоспинального облучения с дозой >36 Гр и облучения ложа опухоли с дозой 54 Гр или большей показал, что краниоспинальное облучение связано со значительным увеличением общей выживаемости пациентов НГГО с плохим прогнозом [40].

Согласно действующему дельфийскому консенсусу лечение НГГО должно включать химиолучевую терапию, краниоспинальное облучение, особенно при наличии метастазов, и резекцию остаточной опухоли [3].

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2017) у пациентов с НГГО после 4 курсов химиотерапии в режиме «цисплатин + ифосфамид + этопозид» проводится краниоспинальное облучение (разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр, СОД 36 Гр); в случае подозрения на остаточную опухоль (вероятнее всего — одну из разновидностей тератомы) вопрос о хирургическом вмешательстве решают до начала лучевой терапии [28].

Эндоскопическая тривентрикулостомия — метод выбора для лечения окклюзионной гидроцефалии и проведения эндоскопической биопсии ГО, имеющих преимущества перед открытой хирургией и наружным дренированием желудочков, так как характеризуется большей диагностической эффективностью и меньшей частотой осложнений и летальных исходов [10, 20]. Согласно действующему дельфийскому консенсусу в лечении пациентов с окклюзионной гидроцефалией эндоскопическая тривентрикулостомия, когда она может быть выполнена, является более предпочтительной, чем другие виды хирургического вмешательства [3].

Риски, которые следует учитывать при выполнении эндоскопической тривентрикулостомии, включают повреждение столбов свода и получение недостаточного количества биоптата для выполнения гистологического исследования, особенно при ГО смешанного типа, при которых уровень гормональных маркеров не повышен [10, 20]. Эффективность открытой хирургической резекции все еще обсуждается. В то время как



Таблица 2. Основные рекомендации по лечению герминогенных опухолей центральной нервной системы (адаптировано из [23])

Table 2. Main treatments available for primary central nervous system germ cell tumors (adapted from [23])

| Нозологическая форма<br>Nosological form                                         | Рекомендации<br>Recommendations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Герминома<br>Germinoma                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Четыре цикла химиотерапии, обычно включающей применение этопозиды, ифосфамида и карбоплатина/цисплатина [9, 43, 44];</li> <li>– последующее облучение желудочковой системы (20–24 Гр) и облучение с бустом (12–16 Гр) ложа опухоли [28, 45, 46];</li> <li>– при метастазировании по ликворопроводящим путям назначают краниоспинальное облучение [43, 47, 48]</li> <li>– 4 cycles of platinum based chemotherapy, usually including etoposide, ifosfamide, and either carboplatin or cisplatin [9, 43, 44];</li> <li>– followed by whole ventricular radiotherapy (20–24 Gy) and boost radiation (12–16 Gy) to tumor bed [28, 45, 46];</li> <li>– if cerebrospinal fluid metastasis detected, then craniospinal irradiation also administered [43, 47, 48]</li> </ul> |
| <b>Негерминозные герминогенные опухоли</b><br>Non-germinomatous germ cell tumors |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Тератома зрелая<br>Mature teratoma                                               | Тотальное хирургическое удаление [6, 24, 26]<br>Complete surgical resection [6, 24, 26]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Тератома незрелая<br>Immature teratoma                                           | Неoadъювантная химиотерапия (4–6 циклов), обычно включающая применение карбоплатина/цисплатина, этопозиды и ифосфамида, может также включать применение гемцитабина, таксанов или винбластина [6, 26, 28, 44]; незрелые тератомы плохо реагируют на лечение цисплатином [24]<br>Neoadjuvant chemotherapy (4–6 cycles), usually including carboplatin/cisplatin, etoposide, and ifosfamide, but may include gemcitabine, taxanes, or vinblastine [6, 26, 28, 44]; however, immature teratomas do not respond well to cisplatin [24]                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Эмбриональная карцинома<br>Embryonal carcinoma                                   | Для негерминозных герминогенных опухолей с плохим прогнозом рекомендуются более интенсивные режимы химиотерапии [11]<br>More intensive chemotherapy regimens are recommended for worse prognosis nongerminomatous germ cell tumors [11]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Хориокарцинома<br>Choriocarcinoma                                                | Краниоспинальное облучение ( $\geq 36$ Гр) и облучение с бустом ( $\geq 54$ Гр) ложа опухоли [26, 27, 40] или облучение всего головного мозга/желудочковой системы (24–40 Гр) и облучение с бустом (15–30 Гр) ложа опухоли [49]<br>Craniospinal irradiation ( $\geq 36$ Gy) and boost radiation ( $\geq 54$ Gy) to tumor bed [26, 27, 40] or whole brain/ventricular radiation (24–40 Gy) with boost radiation (15–30 Gy) to tumor bed [49]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Опухоль желточного мешка<br>Yolk sac tumor                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Тотальное хирургическое удаление, когда оно возможно [3, 6, 27];</li> <li>– для негерминозных герминогенных опухолей с плохим прогнозом — одновременное облучение и химиотерапия с последующим удалением оставшейся опухоли [3, 9]</li> <li>– Complete surgical resection when possible [3, 6, 27];</li> <li>– some suggest best protocol for poor prognosis central nervous system germ cell tumors should include simultaneous radiation and chemotherapy followed by resection of remaining tumor [3, 9]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |

некоторые авторы сообщают об отсутствии существенных различий в выживаемости при любых типах ГО вне зависимости от степени хирургического удаления, другие исследователи приходят к выводу, что продолжительность жизни у пациентов, особенно с НГГО, после тотального удаления выше, чем после биопсии или субтотальной резекции [4, 6]. Однако при герминомах почти никогда не требуется хирургическое удаление, за исключением случаев, когда сохраняется остаточная опухоль после того, как все другие методы лечения оказались неэффективными [26].

Радиохирургия — еще один метод воздействия, который может принести пользу при лечении ГО. Хотя проспективного исследования не проводилось, 1 ретроспективное исследование показало, что средний размер опухоли шишковидной железы уменьшился примерно наполовину через 6 мес после лечения,

полное исчезновение опухоли наблюдалось у 39 % пациентов через 1 год. Трехлетняя выживаемость пациентов с ГО составила 62,4 %, 5-летняя — 54,4 % [41].

Другая область исследований лечения первичных ГО ЦНС — терапия стволовыми клетками. Идея применения высокодозной химиотерапии с пересадкой аутологичных стволовых клеток призвана исключить лучевую терапию или хотя бы уменьшить дозу облучения у маленьких детей с опухолями головного мозга для снижения риска отсроченных побочных эффектов [42].

Согласно дельфийскому консенсусу при рецидиве злокачественной НГГО, наряду с хирургическим удалением и облучением, следует использовать высокодозную химиотерапию с последующей пересадкой гемопоэтических стволовых клеток [3].

В общем виде современные методы лечения описаны в табл. 2 [23, 28].

**НАБЛЮДЕНИЕ**

После завершения лечения пациента с первичной чистой герминомой ЦНС рекомендовано проводить контрольную МРТ головного и спинного мозга каждые 3 мес в течение 1-го года наблюдения, затем каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, затем — 1 раз в год или при выявлении неврологической симптоматики.

После завершения лечения пациента с первичной НГГО ЦНС рекомендовано контрольную МРТ головного и спинного мозга проводить каждые 3 мес (в сочетании с определением уровня опухолевых маркеров вне зависимости от их первичных значений) в течение первых 2 лет наблюдения, затем каждые 6 мес в течение 3-го и 4-го годов наблюдения, затем — 1 раз в год или при выявлении неврологической симптоматики [28].

**ПРОГНОЗ**

При ГО 5-летняя общая выживаемость пациентов составляет 80 %, это высокий показатель: выживаемость пациентов с другими типами опухолей шишковидной железы ниже [4]. У детей прогноз выживаемости лучше, чем у взрослых. Негативные прогностические факторы — женский пол, возраст старше 18 лет, НГГО и отказ от использования лучевой терапии. Прогноз относительно благоприятен для пациентов с герминомами, 5-летняя выживаемость которых превышает 90 %, а общая выживаемость даже при наличии метастазов лучше, чем выживаемость пациентов с НГГО, которая составляет 30–70 % [6, 29, 43]. Тем не менее в 1 исследовании было показано, что неоадьювантная комбинированная химиотерапия и лучевая терапия с последующей полной резекцией остаточной опухоли привели к 93 % 5-летней вы-

живаемости пациентов с НГГО [50]. В исследовании Токийского университета установлено, что 10- и 20-летняя выживаемость больных с чистыми герминомами составляет 92,7 и 81 %, а у пациентов с герминомами с синцитиотрофобластическими гигантскими клетками прогноз хуже: 10-летняя выживаемость составила 83,3 %, несмотря на химиолучевую терапию. В этом же исследовании было продемонстрировано, что 10-летняя выживаемость пациентов со зрелыми и незрелыми тератомами составляет 93 и 71 % соответственно, а 3-летняя выживаемость пациентов с эмбриональными карциномами, опухолями желточного мешка и хориокарциномами — 27 % [11].

В другом исследовании оценивались отдаленные исходы у 455 пациентов с герминомами и 94 пациентов с НГГО и было установлено, что 20- и 30-летняя выживаемость при герминомах составила 84,1 и 61,9 % соответственно, а при НГГО — 86,7 % [51].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Первичные ГО ЦНС — гетерогенная группа редких злокачественных новообразований, которые преимущественно поражают пациентов в детском и подростковом возрасте. Наиболее эффективным методом лечения гермином являются лучевая и неоадьювантная химиотерапия [10]. НГГО лучше всего лечить химиотерапией и облучением с последующим тотальным удалением; тотальная резекция опухоли является идеальным лечением зрелых тератом [6, 10]. Проведение цитогенетических и молекулярных исследований позволит дополнительно выделить различные подтипы ГО, что поможет разработать новые направления исследований для улучшения результатов лечения.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- McCarthy B.J., Shibui S., Kayama T. et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol* 2012;14(9):1194–200. DOI: 10.1093/neuonc/nos155.
- Goodwin T.L., Sainani K., Fisher P.G. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(8):541–4. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181983af5.
- Murray M.J., Bartels U., Nishikawa R. et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 2015;16(9):e470–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00244-2.
- Al-Hussaini M., Sultan I., Abuirmileh N. et al. Pineal gland tumors: experience from the SEER database. *J Neurooncol* 2009;94(3):351–8. DOI: 10.1007/s11060-009-9881-9.
- Böhrnsen F., Enders C., Ludwig H.C. et al. Common molecular/cytogenetic alterations in tumors originating from the pineal region. *Oncol Lett* 2015;10(3):1853–7. DOI: 10.3892/ol.2015.3383.
- Dufour C., Guerrini-Rousseau L., Grill J. Central nervous system germ cell tumors: an update. *Curr Opin Oncol* 2014;26(6):622–6. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000140.
- Georgiu C., Opincariu I., Cebotaru C.L. et al. Intracranial immature teratoma with a primitive neuroectodermal malignant transformation — case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol* 2016;57(4):1389–95.
- Vasiljevic A., Szathmari A., Champier J. et al. Histopathology of pineal germ cell tumors. *Neurochirurgie* 2015;61(2–3):130–7.
- Matsutani M. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors — the Japanese experience. *J Neurooncol* 2001;54(3):311–6.
- Huang X., Zhang R., Mao Y. et al. Recent advances in molecular biology and treatment strategies for intracranial germ cell tumors. *World J Pediatr* 2016;12(3):275–82. DOI: 10.1007/s12519-016-0021-2.
- Matsutani M., Sano K., Takakura K. et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86(3):446–55. DOI: 10.3171/jns.1997.86.3.0446.
- Villano J.L., Propp J.M., Porter K.R. et al. Malignant pineal germ-cell tumors: an analysis of cases from three tumor registries. *Neuro Oncol* 2008;10(2):121–30. DOI: 10.1215/15228517-2007-054.
- Jorsal T., Rørth M. Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations. *Acta Oncol* 2012;51(1):3–9. DOI: 10.3109/0284186X.2011.586000.

14. Tan C., Scotting P.J. Stem cell research points the way to the cell of origin for intracranial germ cell tumours. *J Pathol* 2013;229(1):4–11. DOI: 10.1002/path.4098.
15. Phi J.H., Kim S.K., Lee Y.A. et al. Latency of intracranial germ cell tumors and diagnosis delay. *Childs Nerv Syst* 2013;29(10):1871–81. DOI: 10.1007/s00381-013-2164-y.
16. Коновалов А.Н., Кадыров Ш.У., Тарасова Е.М. и др. Герминомы подкорковых узлов у детей. 4 клинических случая и обзор литературы. Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» 2016;80(1):71–82. [Konovalov A.N., Kadyrov Sh.U., Tarasova E.M. et al. Basal ganglia germinomas in children. Four clinical cases and a literature review. *Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko" = Problems of Neurosurgery n. a. N.N. Burdenko* 2016;80(1):71–82. (In Russ.)].
17. Sethi R.V., Marino R., Niemierko A. et al. Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors. *J Pediatr* 2013;163(5):1448–53. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.024.
18. Cardellicchio S., Farina S., Buccoliero A.M. et al. Successful treatment of metastatic  $\beta$ HCG-secreting germ cell tumor occurring 3 years after total resection of a pineal mature teratoma. *Eur J Pediatr* 2014;173(8):1011–5. DOI: 10.1007/s00431-014-2282-x.
19. Raiyawa T., Khorprasert C., Lertbutsayanukul C. et al. Management of intracranial germ cell tumors at the King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012;95(10):1327–34.
20. Herrada-Pineda T., Revilla-Pacheco F., Manrique-Guzman S. Endoscopic approach for the treatment of pineal region tumors. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2015;76(1):8–12. DOI: 10.1055/s-0032-1330958.
21. Клименко В.Н. Внегонадные герминомы. Практическая онкология 2006;7(1):63–8. [Klimenko V.N. Extragonadal germ cell tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2006;7(1):63–8. (In Russ.)].
22. Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И. Опухоли пинеальной области. В кн.: Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 т. Т. 3 (часть II). Основы нейрохирургии. Под ред. А.Н. Коновалова. М.: Медицина, 2004. С. 318–335. [Konovalov A.N., Pitskhelauri D.I. Tumors of the pineal region. In: Nikiforov A.S., Konovalov A.N., Gusev E.I. Clinical neurology. In 3 vol. Vol. 3 (Part 2). Fundamentals of Neurosurgery. Ed. by A.N. Konovalov. Moscow: Meditsina, 2004. Pp. 318–335. (In Russ.)].
23. Fetcko K., Dey M. Primary central nervous system germ cell tumors: a review and update. *Med Res Arch* 2018;6(3):1719. DOI: 10.18103/mra.v6i3.1719.
24. Huang X., Zhang R., Zhou L.F. Diagnosis and treatment of intracranial immature teratoma. *Pediatr Neurosurg* 2009;45(5):354–60. DOI: 10.1159/000257524.
25. Jeong Y.B., Wang K.C., Phi J.H. et al. A case of nongerminomatous germ cell tumor with fulminant course concomitant leptomeningeal metastasis. *Brain Tumor Res Treat* 2016;4(1):21–5. DOI: 10.14791/btrt.2016.4.1.21.
26. Frappaz D., Conter C.F., Szathmari A. et al. The management of pineal tumors as a model for a multidisciplinary approach in neuro-oncology. *Neurochirurgie* 2015;61(2–3):208–11. DOI: 10.1016/j.neuchi.2014.03.003.
27. Aizer A.A., Sethi R.V., Hedley-Whyte E.T. et al. Bifocal intracranial tumors of nongerminomatous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications. *Neuro Oncol* 2013;15(7):955–60. DOI: 10.1093/neuonc/not050.
28. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации. Год пересмотра: 2017. 43 с. Доступ по: [http://www.oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines-new/pervichnye\\_opukholi\\_centralnoy\\_nervnoy\\_sistemy.pdf](http://www.oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines-new/pervichnye_opukholi_centralnoy_nervnoy_sistemy.pdf). [Primary tumors of the central nervous system. Clinical recommendations. Year of approval: 2017. 43 p. Available at: [http://www.oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines-new/pervichnye\\_opukholi\\_centralnoy\\_nervnoy\\_sistemy.pdf](http://www.oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines-new/pervichnye_opukholi_centralnoy_nervnoy_sistemy.pdf). (In Russ.)].
29. Cheng S., Kilday J.P., Laperriere N. et al. Outcomes of children with central nervous system germinoma treated with multi-agent chemotherapy followed by reduced radiation. *J Neurooncol* 2016;127(1):173–80. DOI: 10.1007/s11060-015-2029-1.
30. Robertson P.L., Jakacki R., Hukin J. et al. Multimodality therapy for CNS mixed malignant germ cell tumors (MMGCT): results of a phase II multi-institutional study. *J Neurooncol* 2014;118(1):93–100. DOI: 10.1007/s11060-013-1306-0.
31. Sun X.F., Zhang F., Zhen Z.J. et al. The clinical characteristics and treatment outcome of 57 children and adolescents with primary central nervous system germ cell tumors. *Chin J Cancer* 2014;33(8):395–401. DOI: 10.5732/cjc.013.10112.
32. Afzal S., Wherrett D., Bartels U. et al. Challenges in management of patients with intracranial germ cell tumor and diabetes insipidus treated with cisplatin and/or ifosfamide based chemotherapy. *J Neurooncol* 2010;97(3):393–9. DOI: 10.1007/s11060-009-0033-z.
33. Wong K., Opimo A.B., Olch A.J. et al. Re-irradiation of recurrent pineal germ cell tumors with radiosurgery: report of two cases and review of literature. *Cureus* 2016;8(4):e585. DOI: 10.7759/cureus.585.
34. Claude L., Faure-Conter C., Frappaz D. et al. Radiation therapy in pediatric pineal tumors. *Neurochirurgie* 2015;61(2–3):212–5. DOI: 10.1016/j.neuchi.2014.11.002.
35. Bouffet E., Baranzelli M.C., Patte C. et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multi-centre SFOP experience. *Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Br J Cancer* 1999;79(7–8):1199–204. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690192.
36. Boyer M.J., Raghavan D. Extragonadal germ cell tumours. In: Oxford text book of oncology. Oxford University Press, 2002. Vol. 2. Pp. 2038–2045.
37. Jinguji S., Yoshimura J., Nishiyama K. et al. Long-term outcomes in patients with pineal nongerminomatous malignant germ cell tumors treated by radical resection during initial treatment combined with adjuvant therapy. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(12):2175–83. DOI: 10.1007/s00701-015-2614-2.
38. Kellie S.J., Boyce H., Dunkel I.J. et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol* 2004;22(5):846–53. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.006.
39. Calaminus G., Frappaz D., Kortmann R.D. et al. Outcome of patients with intracranial nongerminomatous germ cell tumors—lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol* 2017;19(12):1661–72. DOI: 10.1093/neuonc/nox122.
40. Kim J.W., Kim W.C., Cho J.H. et al. A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):625–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.077.
41. Li W., Zhang B., Kang W. et al. Gamma knife radiosurgery (GKRS) for pineal region tumors: a study of 147 cases. *World J Surg Oncol* 2015;13:304. DOI: 10.1186/s12957-015-0720-5.
42. Gardner S.L. Application of stem cell transplant for brain tumors. *Pediatr Transplant* 2004;8 Suppl 5:28–32. DOI: 10.1111/j.1398-2265.2004.00202.x.
43. Foo A.S., Lim C., Chong D.Q. et al. Primary intracranial germ cell tumours: experience of a single South-East Asian institution. *J Clin Neurosci* 2014;21(10):1761–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.01.021.
44. Goldman S., Bouffet E., Fisher P.G. et al. Phase II trial assessing the ability of neo-adjuvant chemotherapy with or without second-look surgery to eliminate measurable disease for nongerminomatous germ cell tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2464–71. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5132.

45. Chen Y.W., Huang P.I., Ho D.M. et al. Change in treatment strategy for intracranial germinoma: long-term follow-up experience at a single institute. *Cancer* 2012;118(10):2752–62. DOI: 10.1002/cncr.26564.
46. Alapetite C., Brisse H., Patte C. et al. Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. *Neuro Oncol* 2010;12(12):1318–25. DOI: 10.1093/neuonc/noq093.
47. Calaminus G., Kortmann R., Worch J. et al. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol* 2013;15(6):788–96. DOI: 10.1093/neuonc/not019.
48. Smith A.A., Weng E., Handler M., Foreman N.K. Intracranial germ cell tumors: a single institution experience and review of the literature. *J Neurooncol* 2004;68(2):153–9.
49. Kochi M., Itoyama Y., Shiraishi S. et al. Successful treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors by administering neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy before excision of residual tumors. *J Neurosurg* 2003;99(1):106–14. DOI: 10.3171/jns.2003.99.1.0106.
50. Nakamura H., Makino K., Kochi M. et al. Evaluation of neoadjuvant therapy in patients with nongerminomatous malignant germ cell tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7(4):431–8. DOI: 10.3171/2011.1.PEDS10433.
51. Acharya S., DeWees T., Shinohara E.T., Perkins S.M. Long-term outcomes and late effects for childhood and young adulthood intracranial germinomas. *Neuro Oncol* 2015;17(5):741–6. DOI: 10.1093/neuonc/nou311.

**Вклад авторов**

Б.В. Мартынов: обзор и анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Р.С. Мартынов: научное редактирование текста статьи;

Д.В. Свистов: научное редактирование текста статьи.

**Authors' contributions**

B.V. Martynov: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing;

R.S. Martynov: article scientific editing;

D.V. Svistov: article scientific editing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Б.В. Мартынов/B.V. Martynov: <https://orcid.org/0000-0002-8459-2466>

Р.С. Мартынов/R.S. Martynov: <https://orcid.org/0000-0002-2769-3551>

Д.В. Свистов/D.V. Svistov: <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>

**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.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** The patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 26.03.2019. **Принята к публикации:** 03.06.2019.

**Article received:** 26.03.2019. **Accepted for publication:** 03.06.2019.



# РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 2

В.А. Смирнов<sup>1</sup>, А.А. Гринь<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

**Контакты:** Владимир Александрович Смирнов [vla\\_smirnov@mail.ru](mailto:vla_smirnov@mail.ru)

Проблема лечения травматических повреждений спинного мозга — одна из наиболее сложных и актуальных для современной медицины. В подавляющем большинстве случаев травма спинного мозга (ТСМ) приводит к стойкой инвалидизации пациентов, что имеет как медико-социальные, так и экономические последствия для пациента, его семьи и государства. Современные методы лечения ТСМ обладают крайне ограниченной эффективностью и не позволяют в достаточной степени восстановить утраченные функции центральной нервной системы. Регенеративные методы и, в частности, клеточная терапия — очень многообещающее направление, дающее надежду на эффективное лечение ТСМ. В обзоре освещены проблемы эпидемиологии и патогенеза ТСМ, описаны существующие методы терапии, а также перспективные методы регенеративной терапии. Особое внимание уделено результатам доклинических и клинических исследований в области клеточной терапии. Обзор разделен на 4 части. Во 2-й части описаны методы регенеративной терапии неклочного происхождения и клеточной терапии.

**Ключевые слова:** травма спинного мозга, клеточная терапия, регенеративная терапия, клетки пуповинной крови

**Для цитирования:** Смирнов В.А., Гринь А.А. Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 2. Нейрохирургия 2019;21(3):83–92.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-83-92

## Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 2

V.A. Smirnov<sup>1</sup>, A.A. Grin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department;  
3 Bol'shaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;  
Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Treating traumatic spinal cord injuries is one of the most complicated and relevant problems in the modern medicine. In the vast majority of cases spinal cord injury (SCI) leads to persistent disability, with medical, social and economic consequences ensuing for the patient, the family and the state. Modern SCI therapy has a very limited effectiveness and does not allow to sufficiently restore the lost functions of central nervous system. Regenerative methods and particularly cell therapy are very promising to effectively treat SCI. The review highlights SCI epidemiological and pathogenetic problems, existing therapy, as well as promising methods of regenerative therapy. We emphasize the results of preclinical and clinical studies in the field of cell therapy. The review is divided into 4 parts. Part 2 describes the methods of non-cellular regenerative therapy and cell therapy.

**Key words:** spinal cord injury, cell therapy, regenerative therapy, cord blood cells

**For citation:** Smirnov V.A., Grin A.A. Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 2. Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(3):83–92.

### МЕТОДЫ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Все описанные в 1-й части обзора методы лекарственной терапии, воздействующие на те или иные звенья патогенеза травмы спинного мозга (ТСМ), имеют невысокую эффективность [1, 2]. Многие из них по сути являются средствами симптоматической терапии

и могут применяться сугубо ограниченно. На сегодняшний день действительно эффективных методов патогенетической терапии травматических повреждений различных структур центральной нервной системы (ЦНС) (не только ТСМ, но и травм головного мозга (ТГМ) и ишемических повреждений) не существует.

Этот факт, а также крайняя социальная значимость проблемы лечения ТСМ диктуют необходимость поиска новых методов патогенетической терапии этих повреждений.

В последние несколько десятилетий научные представления о структуре и физиологии ЦНС изменились. Если ранее ЦНС считалась закрытой и стабильной системой, неспособной к восстановлению, то в середине 90-х годов появилась концепция так называемой нейропластичности [3–5]. Были открыты нейронные стволовые клетки, сохраняющиеся на протяжении всей жизни человека в определенных зонах головного и спинного мозга — субвентрикулярной зоне боковых желудочков головного мозга, гиппокампе и зубчатой извилине, эпендиме центрального спинномозгового канала [6–9]. Все это позволило ученым по-новому взглянуть на возможность восстановления структуры и функций элементов ЦНС и, соответственно, на возможность терапии травматических повреждений различных структур, в том числе и спинного мозга.

Учитывая феномен нейропластичности головного и спинного мозга и особенности патогенеза травматического процесса в спинном мозге, можно предполагать, что единственный способ воздействия практически на все звенья патогенеза ТГМ и ТСМ — применение методов регенеративной медицины. Во многих экспериментальных и даже некоторых клинических исследованиях было показано, что методы регенеративной медицины, применяемые вовремя и в правильных условиях, способны восстанавливать структуру и функции головного и спинного мозга при травматических, ишемических повреждениях и нейродегенеративных заболеваниях [2, 10–26]. Более того, именно благодаря регенеративной медицине пациенты могут получить то самое патогенетическое лечение, столь необходимое для них.

Сегодня в рамках регенеративной медицины исследована эффективность применения ростовых и нейротрофических факторов, генно-инженерной и клеточной терапии.

**Подавление активности ингибиторов роста аксонов.** В 1988 г. Р. Caroni и М.Е. Schwab впервые описали молекулы, содержащиеся в миелиновых оболочках и подавляющие рост аксонов как в центральной, так и в периферической нервной системе [27]. Одним из наиболее активных белков этого ряда был гликопротеин массой 250 кДа, позднее названный Nogo-A [28]. В конце 90-х годов исследователи, занимающиеся проблемой ТГМ и ТСМ, столкнулись с необходимостью подавления активности этой молекулы для стимуляции регенерации нервных волокон. Так были созданы антитела IN-1, блокирующие активность Nogo-A [29]. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что эффективное подавление активности этой молекулы способствует восстановлению двигательной функции конечностей у животных с ТСМ, стимулирует рост аксонов и регенерацию длинных кортикоспинальных

нисходящих двигательных волокон [27, 29, 30]. Позднее была разработана другая блокирующая активность Nogo-A молекула — NEP 1-40. В 2002 и 2003 гг. ряд авторов доказал эффективность применения NEP 1-40 при ТСМ у животных [31, 32]. Позднее проведено сравнение эффективности нескольких препаратов у более крупных животных, таких как обезьяны, и применение блокирующих антител оказалось значительно эффективнее [33, 34]. В 2013 г. было начато крупное клиническое исследование, финансируемое компанией Novartis, по применению блокирующих антител к Nogo-A у пациентов с контузией спинного мозга (номер исследования NCT00406016). Сейчас это исследование завершено, однако результаты пока не опубликованы.

Помимо вышеописанных средств подавления активности ингибиторов роста аксонов имеются данные о применении других препаратов и биологически активных молекул (растворимой формы NgR) [35], иммунизации экспериментальных животных рекомбинантными формами Nogo-66 и MAG (гликопротеином, ассоциированным с миелином) [36], рекомбинантной ДНК-вакциной [37].

Еще одной мишенью при стремлении воздействовать на рост аксонов становится биохимическая система Rho [38]. Молекула Rho играет важную роль в передаче сигналов от межклеточного матрикса к белкам цитоскелета нейронов [39]. Подавление активности Rho способствует полимеризации волокон актина и тем самым стимулирует восстановление и рост аксонов. Так, авторы одной из публикаций применили трансферазу С3 для подавления активности Rho [40]. При этом как *in vitro*, так и *in vivo* наблюдался активный рост аксонов [41]. В последующем эти результаты были воспроизведены в других исследованиях [42], но в некоторых работах были отрицательными [43]. Тем не менее терапевтическое действие ингибиторов Rho и селективных Rho-киназ, так же как и неселективных протеинкиназ, при ТСМ не вызывает сомнений. На основе этих данных в 2005 г. было инициировано клиническое исследование эффективности препарата Cethrin (одного из блокаторов Rho, созданного компанией BioAxone Therapeutics Inc.) при локальном введении в область ушиба спинного мозга. Каждому пациенту препарат вводили однократно при выполнении хирургической декомпрессии. При этом наблюдали умеренное улучшение двигательной функции нижних конечностей, однако было зарегистрировано множество побочных эффектов. В связи с этим исследование было прекращено досрочно [44].

**Применение нейротрофических факторов.** Ввиду сложности патогенеза ТГМ и ТСМ, для которого характерно одновременное протекание множества процессов вторичного повреждения, одним из средств, способных воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза, считаются трофические факторы, присутствующие в организме в естественных условиях

и играющие важную роль в росте, развитии и функционировании нервной ткани. Давно известно, что нейротрофические факторы (нейротрофины) в ЦНС образуются в течение всей жизни человека, однако их концентрация с возрастом значительно снижается [45]. Более того, если в различных отделах головного мозга, таких как гиппокамп, ольфакторная область или кора больших полушарий, секреция нейротрофинов сохраняется на достаточном уровне, то в спинном мозге концентрация этих важных молекул снижается до критического уровня. Именно поэтому доставка нейротрофических факторов в область повреждения особенно важна именно при ТСМ [46].

Каждый из нейротрофических факторов имеет свои особенности и область воздействия. Так, фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) стимулирует рост и регенерацию аксонов холинергических мотонейронов, первичных ноцицептивных аксонов и церулоспинальных норадренергических аксонов [47–49]. Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) способствует регенерации рафеспинальных, руброспинальных и ретикулоспинальных моторных волокон, а также проприоцептивных чувствительных волокон [50–52]. Нейротрофин-3 (neurotrophin-3, NT3) по своему действию напоминает BDNF, однако воздействует также на кортикоспинальный тракт [53]. В ряде исследований было продемонстрировано, что многие из нейротрофических факторов, например NT3, NGF и глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), способствуют восстановлению поврежденных аксонов спинного мозга, а также их прорастанию в нервной ткани и образованию синапсов [54, 55]. Некоторые другие факторы роста, такие как фактор роста фибробластов (bFGF), эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и GDNF, также имеют эффективность при ТСМ, но она оказалась ниже, чем у истинных нейронных трофических факторов [56–59]. Тем не менее в большинстве исследований улучшение показателей при введении трофических факторов подтверждалось преимущественно гистологическими методами, тогда как функциональное восстановление описывалось как умеренное. Кроме того, крайне мало публикаций посвящено сравнению различных методов введения этих факторов, хотя они особенно важны в условиях нарушенного кровообращения в области травмы или в хронической стадии травматической болезни.

Многие авторы пытались сравнивать эффективность различных сочетаний нейротрофических факторов [50, 51, 55]. При этом в разных работах были получены отличающиеся, а зачастую и противоречащие результаты. Однако большинство исследователей сходится в одном: применение любых сочетаний ростовых и трофических факторов оказывается менее эффективным, чем клеточная терапия.

## КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

В последние годы представления о механизмах терапевтического действия различных стволовых (в том числе прогениторных) клеток при различных патологиях нервной системы обновлялись несколько раз. Если ранее считалось, что клеточная терапия обладает терапевтическим эффектом исключительно благодаря возможности превращения стволовых клеток в те или иные клетки и ткани, то современная концепция гораздо сложнее и учитывает множество факторов. В основе потенциального терапевтического действия стволовых и прогениторных клеток при повреждениях и заболеваниях нервной системы, согласно современным общепринятым представлениям, лежат следующие механизмы:

- 1) паракринное действие, обеспечиваемое секрецией различных трофических и протективных факторов, которые обеспечивают выживание и сохранение клеток и волокон, а также их регенерацию и репарацию;
- 2) активация эндогенных стволовых и прогениторных клеток тех тканей, на которые воздействуют введенные клетки (в случае ЦНС, к примеру, речь идет об эндогенных тканеспецифичных нейронных стволовых клетках, располагающихся в субвентрикулярной зоне боковых желудочков головного мозга, гиппокампе и зубчатой извилине, ольфакторной области и эпендиме центрального спинномозгового канала);
- 3) нейрорегенеративное и нейрорепаративное действие, обеспечиваемое как определенными трофическими и протективными факторами, так и прямым воздействием стволовых клеток на поврежденные элементы тканей (например, прямое подавление апоптоза нейронов или воздействие на внутриклеточную теломеразу);
- 4) противовоспалительное действие — подавление инфильтрации поврежденной нервной ткани иммунными клетками, активации микроглии и формирования фиброзно-астроглиального рубца (этот тип действия наиболее свойственен стволовым клеткам мезенхимального происхождения);
- 5) ангиогенный эффект (стимуляция пролиферации сосудистого эндотелия, формирования сосудов микроциркуляторного русла *de novo* и улучшение кровоснабжения в области повреждения или заболевания);
- 6) прямая дифференцировка стволовых и прогениторных клеток в клеточные элементы поврежденной ткани [1, 51, 60–62].

Все описанные механизмы терапевтического действия свойственны всем типам стволовых клеток, но у каждого типа клеток те или иные свойства преобладают. Необходимо отметить, что, ввиду сложности патогенеза ТГМ и ТСМ, стволовые и прогениторные

клетки, оказывая все описанные выше эффекты, способны в той или иной степени воздействовать на все звенья патогенеза травматической болезни, в отличие от фармакологических и иных способов лечения [2, 62–64].

На данный момент описаны попытки применения всех известных видов стволовых и прогениторных клеток — эмбриональных, нейронных, мезенхимальных, гемопоэтических стволовых клеток, клеток ольфакторного эпителия, шванновских клеток, индуцированных плюрипотентных клеток и, что особенно важно для данного обзора, стволовых и прогениторных клеток пуповинно-плацентарной крови.

### ТЕРАПИЯ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК

**Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) человека** — плюрипотентные стволовые клетки внутренней выстилки ранней бластоцисты. *In vitro* они способны активно пролиферировать в течение длительного времени и в определенных условиях дифференцироваться практически в любые типы клеток, включая клетки нейронного и глиального происхождения [65]. Именно поэтому некоторые исследователи рассматривают ЭСК как источник клеточного материала для лечения различных патологий ЦНС, в том числе и ТСМ.

Многие авторы, такие как N.W. Dunham и соавт. (1957) [66], S. Erceg и соавт. (2010) [67], G.E. Gil и соавт. (2009) [68], S. Liu и соавт. (2000) [69], G.I. Nistor и соавт. (2005) [70] и др., в своих исследованиях на животных моделях ТСМ описали возможность дифференцировки ЭСК человека в нейронные предшественники и сами нейроны, а также предшественники всех клеток глиального ряда. В исследованиях *in vitro* тех же авторов ЭСК человека в соответствующих условиях легко превращались в предшественники мотонейронов (motoneuron progenitors) и олигодендроцитов (oligodendrocyte progenitor cells) [70, 71]. При этом полученные клетки-предшественники эффективно развивались, созревали и были способны выполнять нормальные функции нейронов (например, образование аксонов, синаптических связей между клетками и формирование мембранного потенциала) и олигодендроцитов (секреция миелина). Более того, на модели ушиба спинного мозга было показано, что при трансплантации эти клетки выживают в условиях организма реципиента в течение длительного времени, сохраняются как в белом, так и в сером веществе спинного мозга, активно дифференцируются и образуют полноценные миелинизированные аксоны и в конечном счете способствуют восстановлению двигательной и чувствительной функций задних конечностей травмированных животных [13].

Что интересно, эффективность применения нейронных прогениторных клеток, полученных из ЭСК,

зависит от того, на какой стадии развития нейронов вводятся клетки-предшественники. Так, G. Kumagai и соавт. (2009) показали, что при введении вторичных нейросфер (secondary neurosphere), образующихся из ЭСК, животным с ТСМ наблюдается восстановление двигательной функции, рост аксонов, их ремиелинизация и активный ангиогенез, тогда как при трансплантации первичных нейросфер (primary neurosphere) эти эффекты отсутствуют [72]. Это свидетельствует о том, что на более поздних стадиях развития нейронные прогениторные клетки оказывают заметное паракринное действие.

H.S. Keirstead и соавт. (2005) использовали ЭСК для получения исключительно предшественников олигодендроцитов человека, способных дифференцироваться в полноценные олигодендроциты *in vitro* и *in vivo* [13]. При трансплантации мышам с ушибом спинного мозга вводимые клетки мигрировали в область повреждения и дифференцировались в олигодендроциты. При этом у животных наблюдалось восстановление двигательной функции задних конечностей по шкале Basso—Beattie—Bresnahan. Важно, что в данном случае функциональное восстановление было связано с активной ремиелинизацией поврежденных волокон спинного мозга; а у животных со среднетяжелой травмой, у которых, по данным гистологического исследования, отсутствовала существенная демиелинизация в зоне повреждения нервной ткани, эффект от введения предшественников олигодендроцитов не наблюдался [11–13].

На протяжении долгого времени считалось, что полный разрыв спинного мозга и животная модель подобной травмы (резекционная модель ТСМ) не подразумевают возможности сохранения части волокон и, соответственно, даже минимальной вероятности спонтанного восстановления функций. Однако в 2010 г. было продемонстрировано, что при введении недифференцированных ЭСК человека в раннем периоде резекционной ТСМ они способны активно мигрировать в область повреждения, встраиваться в существующую структуру нервной системы и способствовать восстановлению проведения нервного сигнала [66]. При этом авторы связывают механизм терапевтического действия клеток не только с их прямой дифференцировкой, но и с иммуномодулирующими свойствами, а также паракринным и нейропротективным действием получаемых клеток-предшественников. Этот вывод оспаривается другими учеными [73, 74].

Эффективность применения нативных, т. е. необработанных, эмбриональных клеток также получила подтверждение в ряде исследований. Например, D. Bottai и соавт. (2010) установили, что внутривенное введение недифференцированных ЭСК человека животным с ушибом спинного мозга способствует значительному восстановлению двигательной функции задних конечностей по сравнению с контрольной



группой (которой вводили физиологический раствор) [10]. У экспериментальных животных наблюдали также практически полное отсутствие макрофагальной и нейтрофильной инфильтрации в зоне повреждения, что свидетельствует об активном иммуносупрессивном действии ЭСК.

Таким образом, судя по результатам множества доклинических исследований, ЭСК, обладая способностью к дифференцировке почти в любые клетки организма, имеют эффективность в лечении ТСМ. Тем не менее на текущий момент применение любых клеток эмбрионального происхождения в эксперименте, а тем более в клинической практике значительно ограничено. Это связано в первую очередь с вопросом безопасности ЭСК. В настоящее время ни в одном исследовании безопасность применения ЭСК полностью не доказана [2, 14, 21, 75]. При этом основной опасностью считается нестабильность генетического материала эмбриональных клеток и возможность их превращения в раковые клетки, т. е. развития тератом [75]. Причина такого осложнения — крайне высокая способность ЭСК к пролиферации и дифференцировке. Эти процессы, как оказалось, крайне сложно контролировать, а цена ошибки в данном случае велика: развитие злокачественных новообразований является одним из наиболее опасных осложнений. Именно поэтому о безопасном применении эмбриональных клеток в клинической медицине нельзя говорить до тех пор, пока не будут разработаны методы тотального контроля деления клеток и предотвращения их малигнизации [76, 77].

Использование ЭСК в лечении ТСМ невозможно и по этическим соображениям. Источники эмбриональных клеток сегодня — абортный материал либо искусственно выращенные зародыши. В современном обществе оба этих способа получения ЭСК считаются неприемлемыми [2, 14, 26].

Наконец, еще одна проблема применения ЭСК в терапии связана с необходимостью их культивирования. Независимо от того, какой из способов получения эмбриональных клеток используют, их количество заведомо недостаточно для проведения терапии (даже у экспериментальных животных, а тем более у пациентов). Их культивирование проблематично, так как в большинстве случаев требует применения специальных сред животного происхождения. Если в эксперименте это не является препятствием для дальнейшего введения клеток в организм реципиента, то в клинической медицине использование таких клеток категорически запрещено [15, 72, 76]. Более того, применение нескольких образцов ЭСК для проведения терапии, т. е. создание гетерогенной популяции клеток, также не является выходом из ситуации, так как тоже значительно повышает риск малигнизации клеточного трансплантата и развития опухолей [76].

Тем не менее в нескольких работах было продемонстрировано, что искусственное пролонгирование процесса дифференцировки ЭСК, подавление механизмов активации клеточной пролиферации и использование чистых гомогенных клеточных линий позволяет в определенной степени снизить вероятность развития тератом [63, 67, 69]. Благодаря этому группа исследователей получила разрешение на проведение клинических исследований по применению ЭСК при ТСМ. Исследование GRNOPC1 компании Geron проводилось с целью подтверждения безопасности применения эмбриональных клеток при ТСМ. Авторы использовали ЭСК для получения предшественников олигодендроцитов, которые в последующем вводили в спинной мозг пациентов с ТСМ. Данное исследование несколько раз останавливали в связи с временными запретами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), однако в конечном счете с 2010 г. по ноябрь 2011 г. более чем у 20 пациентов с ушибами спинного мозга на уровне позвонков Th<sub>3</sub>—Th<sub>10</sub> тяжелой степени (с неврологическим дефицитом степени А по классификации Американской ассоциации спинальной травмы (American Spine Injury Association)) было проведено лечение с применением ЭСК. К сожалению, в 2011 г. исследование было прекращено по экономическим соображениям, однако в 2013 г. были опубликованы обнадеживающие результаты. Развитие тератом не было зарегистрировано ни у одного пациента [78–80].

В настоящее время данное направление активно развивается. Однако вопрос о возможности применения ЭСК в клинической медицине остается открытым и требует большого количества новых исследований.

**Индукированные плюрипотентные стволовые клетки.** Один из способов решения этических проблем при использовании ЭСК был предложен в 2006 г. исследовательской группой К. Takahashi и соавт. [81]. Они обнаружили возможность перепрограммирования соматических клеток организма и их дедифференцировки до уровня плюрипотентных стволовых клеток. Данные клетки в последующем были названы индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (induced pluripotent stem cells, ИПСК). Получаемые в большинстве случаев из фибробластов кожи с помощью ряда транскрипционных факторов (SOX2, OCT4 и KLF4) и протоонкогена с-MYC либо сочетания факторов OCT4, SOX2, Nanog и Lin28, ИПСК обладают нормальным кариотипом, в них активно экспрессируется ген теломеразы и, самое главное, они соответствуют ЭСК по морфологии, маркерам, пролиферативной активности и дифференцировочному потенциалу. Как и ЭСК, они способны дифференцироваться практически в любые типы клеток, в том числе в нейроны, глиальные клетки и нейронные стволовые клетки. Таким образом, ИПСК, являясь аналогом ЭСК,

позволяют избежать применения абортного материала и других этических проблем [15, 25, 26, 81].

Однако вторая проблема ЭСК — опасность развития тератом — в случае ИПСК также не решена. Индуцированные клетки в ряде случаев вели себя еще более непредсказуемо в плане пролиферации и развития, что, вероятно, связано с вмешательством в генетический материал соматических клеток для их дедифференцировки [25, 81]. Кроме того, получение ИПСК, а точнее доставка генов в геном используемых фибробластов, осуществляется специальными вирусными векторами. На сегодняшний день разработаны альтернативные методы получения ИПСК без использования вирусных векторов, такие как применение химических соединений и так называемых малых молекул [82], белков [83], вирусов, не интегрируемых в геном, со способностью к самоуничтожению [84] и прямое «таргетное» воздействие на геном клеток [85]. Однако данные методы пока несовершенны, тогда как применение классических вирусов является непреодолимым препятствием для лечения людей. Поэтому применение ИПСК в клинической медицине на сегодняшний день не разрешено ни в одной из цивилизованных стран.

Тем не менее исследования индуцированных клеток не стоят на месте. В ряде работ была показана и доказана эффективность применения ИПСК при ТСМ у животных моделей. В условиях *in vitro* индуцированные клетки доказали способность к дифференцировке в нейронные прогениторные клетки (neural progenitor cells), предшественники олигодендроцитов, мотонейроны, астроциты и так называемые клетки нервного гребня (neural crest cells) [22, 86–92].

Нейронные клетки-предшественники, получаемые как из ИПСК, так и из ЭСК, обладают ограниченным терапевтическим потенциалом при ТСМ. В нескольких исследованиях на моделях контузионной ТСМ у грызунов и приматов было продемонстрировано, что нейронные прогениторные клетки в условиях *in vivo* дифференцируются в нейроны и клетки глии, способствуют восстановлению поврежденных аксонов и их ремиелинизации, стимулируют выживание поврежденных нейронов и в конечном счете способствуют восстановлению двигательной и чувствительной функций конечностей [87, 89–91, 93, 94]. В настоящее время на основе полученных результатов разрабатывают протокол клинического исследования, организуемого медицинским центром Университета Киото (Kyoto University) под руководством S. Yamanaka и H. Okano.

Группа исследователей, возглавляемая H. Okano, в серии экспериментальных работ использовала ИПСК животного происхождения. При этом авторы доказали онкологическую безопасность полученных клеток путем их введения мышам с отсутствием иммунитета, у которых моделировали ТСМ на уровне позвонка Th<sub>10</sub>, через 9 дней после травмы. Было пока-

зано, что выживаемость введенных клеток не превышает 20 %, причем 30 % этих клеток дифференцируются в нейроны, 50 % — в астроциты и 15 % — в олигодендроциты. Ни у одного животного не было зарегистрировано развитие тератом. Что важно, у всех животных наблюдали восстановление двигательной функции конечностей на 30 % по сравнению с контрольной группой. В последующем авторы получили аналогичные результаты применения ИПСК, полученных из фибробластов человека [95, 96]. В 2012 г. результаты были воспроизведены в исследовании Y. Fujimoto и соавт. (2012), использовавших ИПСК при ТСМ у крыс на уровне позвонка Th<sub>9</sub>. Важно, что полученные нейроны были способны образовывать между собой синаптические контакты, что считается одним из основных показателей функциональной полноценности нейронов [86].

Некоторые исследователи, например S.E. Nutt и соавт. (2013), N. Romanyuk и соавт. (2015) и M.H. Tuszynski и соавт. (2014) в своих работах показали, что для ИПСК, полученных из фибробластов человека, оптимальным временем введения является острый период травматического процесса (т.е. первые 2 нед после травмы), а в дальнейшем эффективность клеточной терапии значительно снижается [88, 90, 91].

Некоторые авторы полагают, что терапевтическое действие получаемых из индуцированных клеток нейронных клеток-предшественников (нейронных прогениторных клеток) во многом обусловлено возможностью ремиелинизации поврежденных аксонов. В этом аспекте применение недифференцированных клеток-предшественников олигодендроцитов может оказаться более эффективным. На данный момент, к сожалению, проведены лишь единичные некрупные исследования по применению предшественников олигодендроцитов, полученных из ИПСК, у животных, а клинических исследований, даже пилотных, не проводилось вообще [97–103]. Однако, если судить по результатам применения предшественников олигодендроцитов, получаемых из ЭСК, этот подход может быть эффективным. В 2013 г. компания Asterias Biotherapeutics Inc., учтя ошибки компании Geron и приобретя права на технологию использования предшественников олигодендроцитов, получила разрешение FDA на проведение ограниченного клинического исследования эффективности предшественников олигодендроцитов, развивающихся из ИПСК, при ТСМ в верхнешейном отделе [104]. В настоящее время это исследование еще не запущено.

Хорошие результаты были получены и при использовании других дериватов ИПСК, таких как мотонейроны [105–107], клетки нервного гребня или астроциты. К примеру, введение в область ушиба спинного мозга полученных из ИПСК астроцитов существенно не влияло на двигательную активность животных, однако способствовало восстановлению тактильной

и температурной чувствительности конечностей [108, 109]. В свою очередь, клетки нервного гребня, развивающиеся из ИПСК, в условиях *in vitro* могут дифференцироваться в нейроны и шванновские клетки, введение которых в поврежденный спинной мозг также способствует функциональному улучшению [110, 111].

Таким образом, применение ИПСК сегодня является сугубо экспериментальным методом, который, тем не менее, в ряде доклинических исследований показал свою эффективность при ТСМ. Необходимо отметить, что как ЭСК, так и ИПСК, обладающие преимущественно дифференцировочной активностью, требуют локального применения, т.е. введения непосредственно в ткань поврежденного спинного мозга. Системное введение таких клеток (внутривенное, внутриартери-

альное, а также введение в ликвор) никогда ранее не изучалось. В целом можно утверждать, что применение ИПСК — потенциально высокоэффективный метод терапии ТГМ и ТСМ, не связанный с этически сомнительными технологиями наподобие ЭСК. Однако на сегодняшний день этот метод является сугубо экспериментальным и требует подтверждения эффективности и безопасности путем доклинических и клинических исследований.

В следующих частях обзора будет представлен анализ научной литературы, посвященной применению при ТСМ иных видов стволовых клеток (нейронных, мезенхимальных, шванновских клеток, клеток олифакторного эпителия), а также клеток пуповинно-плацентарной крови.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rogers W.K., Todd M. Acute spinal cord injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016;30(1):27–39. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.11.003.
2. Silva N.A., Sousa N., Reis R.L., Salgado A.J. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury. *Prog Neurobiol* 2014;114:25–57. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.002.
3. Cramer S.C., Lastra L., Lacourse M.G., Cohen M.J. Brain motor system function after chronic, complete spinal cord injury. *Brain* 2005;128(Pt 12):2941–50. DOI: 10.1093/brain/awh648.
4. Jain N., Catania K.C., Kaas J.H. Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury. *Nature* 1997;386(6624):495–8. DOI: 10.1038/386495a0.
5. Levy W.J. Jr, Amassian V.E., Traad M., Cadwell J. Focal magnetic coil stimulation reveals motor cortical system reorganized in humans after traumatic quadriplegia. *Brain Res* 1990;510(1):130–4. DOI: 10.1016/0006-8993(90)90738-w.
6. Cristante A.F., Barros-Filho T.E., Tatsui N. et al. Stem cells in the treatment of chronic spinal cord injury: evaluation of somatosensitive evoked potentials in 39 patients. *Spinal Cord* 2009;47(10):733–8. DOI: 10.1038/sc.2009.24.
7. Gage F.H., Coates P.W., Palmer T.D. et al. Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(25):11879–83. DOI: 10.1073/pnas.92.25.11879.
8. Gage F.H. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000;287(5457):1433–8. DOI: 10.1126/science.287.5457.1433.
9. Potten C.S., Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 1990;110(4):1001–20.
10. Bottai D., Cigognini D., Madaschi L. Embryonic stem cells promote motor recovery and affect inflammatory cell infiltration in spinal cord injured mice. *Exp Neurol* 2010;223(2):452–63. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.01.010.
11. Cloutier F., Siegenthaler M.M., Nistor G., Keirstead H.S. Transplantation of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors into rat spinal cord injuries does not cause harm. *Regen Med* 2006;1(4):469–79. DOI: 10.2217/17460751.1.4.469.
12. Faulkner J., Keirstead H.S. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors for the treatment of spinal cord injury. *Transpl Immunol* 2005;15(2):131–42. DOI: 10.1016/j.trim.2005.09.007.
13. Keirstead H.S., Nistor G., Bernal G. et al. Human embryonic stem cell derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci* 2005;25(19):4694–705. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0311-05.2005.
14. Leavitt A.D., Hamlett I. Homologous recombination in human embryonic stem cells: a tool for advancing cell therapy and understanding and treating human disease. *Clin Transl Sci* 2011;4(4):298–305. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2011.00281.x.
15. Miura K., Okada Y., Aoi T. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nat Biotechnol* 2009;27(8):743–5. DOI: 10.1038/nbt.1554.
16. Muheremu A., Peng J., Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell* 2016;48(4):328–33. DOI: 10.1016/j.tice.2016.05.008.
17. Nguyen L.T., Nguyen A.T., Vu C.D. et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial. *BMC Pediatr* 2017;17(1):104. DOI: 10.1186/s12887-017-0859-z.
18. Parish C.L., Thompson L.H. Developing stem cell-based therapies for neural repair. *Front Cell Neurosci* 2013;7:198. DOI: 10.3389/fncel.2013.00198.
19. Park D.H., Lee J.H., Borlongan C.V. et al. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. *Stem Cell Rev* 2011;7(1):181–94. DOI: 10.1007/s12015-010-9163-0.
20. Pittenger M.F., Mosca J.D., McIntosh K.R. Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;251:3–11.
21. Puri M.C., Nagy A. Concise review: embryonic stem cells *versus* induced pluripotent stem cells: the game is on. *Stem Cells* 2012;30(1):10–4. DOI: 10.1002/stem.788.
22. Salewski R.P., Buttigieg J., Mitchell R.A. et al. The generation of definitive neural stem cells from PiggyBac transposon-induced pluripotent stem cells can be enhanced by induction of the NOTCH signaling pathway. *Stem Cells Dev* 2013;22(3):383–96. DOI: 10.1089/scd.2012.0218.
23. Saporta S., Kim J.J., Willing A.E. et al. Human umbilical cord blood stem cells infusion in spinal cord injury: engraftment and beneficial influence on behavior. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;12(3):271–8. DOI: 10.1089/152581603322023007.
24. Sun T., Ma Q.H. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. *Mol Neurobiol* 2013;47(3):938–45. DOI: 10.1007/s12035-012-8388-0.
25. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126(4):663–76. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.

26. Tsuji O., Miura K., Fujiyoshi K. et al. Cell therapy for spinal cord injury by neural stem/progenitor cells derived from iPS/ES cells. *Neurotherapeutics* 2011;8(4):668–76.
27. Caroni P., Schwab M.E. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron* 1988;1(1):85–96.
28. Caroni P., Schwab M.E. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J Cell Biol* 1988;106(4):1281–8. DOI: 10.1083/jcb.106.4.1281.
29. Bregman B.S., Kunkel-Bagden E., Schnell L. et al. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 1995;378(6556):498–501. DOI: 10.1038/378498a0.
30. Schnell L., Schwab M.E. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 1990;343(6255):269–72. DOI: 10.1038/343269a0.
31. GrandPré T., Li S., Strittmatter S.M. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration. *Nature* 2002;417(6888):547–51. DOI: 10.1038/417547a.
32. Li S., Strittmatter S.M. Delayed systemic Nogo-66 receptor antagonist promotes recovery from spinal cord injury. *J Neurosci* 2003;23(10):4219–27.
33. Fouad K., Klusman I., Schwab M.E. Regenerating corticospinal fibers in the Marmoset (*Callithrix jacchus*) after spinal cord lesion and treatment with the anti-Nogo-A antibody IN-1. *Eur J Neurosci* 2004;20(9):2479–82. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03716.x.
34. Steward O., Sharp K., Yee K.M., Hofstadter M. A re-assessment of the effects of Nogo-66 receptor antagonist on regenerative growth of axons and locomotor recovery after spinal cord injury in mice. *Exp Neurol* 2008;209(2):446–68. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.12.010.
35. Li S., Liu B.P., Budel S. et al. Blockade of Nogo-66, myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble Nogo-66 receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury. *J Neurosci* 2004;24(46):10511–20. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2828-04.2004.
36. Shin J.C., Kim K.N., Yoo J. et al. Clinical trial of human fetal brain-derived neural stem/progenitor cell transplantation in patients with traumatic cervical spinal cord injury. *Neural Plast* 2015; 2015:630932. DOI: 10.1155/2015/630932.
37. Xu G., Nie D.-Y., Chen J.-T. et al. Recombinant DNA vaccine encoding multiple domains related to inhibition of neurite outgrowth: a potential strategy for axonal regeneration. *J Neurochem* 2004;91(4):1018–23. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02803.x.
38. Dickson B.J. Rho GTPases in growth cone guidance. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(1):103–10.
39. Song H., Poo M. The cell biology of neuronal navigation. *Nat Cell Biol* 2001;3(3):E81–8. DOI: 10.1038/35060164.
40. Jalink K., van Corven E.J., Hengeveld T. et al. Inhibition of lysophosphatidate- and thrombin-induced neurite retraction and neuronal cell rounding by ADP ribosylation of the small GTP-binding protein Rho. *J Cell Biol* 1994;126(3):801–10. DOI: 10.1083/jcb.126.3.801.
41. Dergham P., Ellezam B., Essagian C. et al. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci* 2002;22(15):6570–7. DOI: 20026637.
42. Boato F., Hendrix S., Huelsenbeck S.C. et al. C3 peptide enhances recovery from spinal cord injury by improved regenerative growth of descending fiber tracts. *J Cell Sci* 2010;123(Pt 10):1652–62. DOI: 10.1242/jcs.066050.
43. Fournier A.E., Takizawa B.T., Strittmatter S.M. Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS. *J Neurosci* 2003;23(4):1416–23.
44. Fehlings M.G., Theodore N., Harrop J. et al. A phase I/IIa clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011;28(5):787–96. DOI: 10.1089/neu.2011.1765.
45. Maisonnier P.C., Belluscio L., Friedman B. et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 1990;5(4):501–9.
46. Costigan M., Befort K., Karchewski L. et al. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *BMC Neurosci* 2002;3:16.
47. Granger C.V., Albrecht G.L., Hamilton B.B. Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil* 1979;60(4):145–54.
48. Tuszynski M.H., Peterson D.A., Ray J. et al. Fibroblasts genetically modified to produce nerve growth factor induce robust neurite ingrowth after grafting to the spinal cord. *Exp Neurol* 1994;126(1):1–14. DOI: 10.1006/exnr.1994.1037.
49. Tuszynski M.H., Gabriel K., Gage F.H. et al. Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. *Exp Neurol* 1996;137(1):157–73. DOI: 10.1006/exnr.1996.0016.
50. Bregman B.S., McAttee M., Dai H.N., Kuhn P.L. Neurotrophic factors increase axonal growth after spinal cord injury and transplantation in the adult rat. *Exp Neurol* 1997;148(2):475–94. DOI: 10.1006/exnr.1997.6705.
51. Kwon B.K., Soril L.J., Bacon M. et al. Demonstrating efficacy in preclinical studies of cellular therapies for spinal cord injury – how much is enough? *Exp Neurol* 2013;248:30–44. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.05.012.
52. Liu Y., Kim D., Himes B.T. et al. Transplants of fibroblasts genetically modified to express BDNF promote regeneration of adult rat rubrospinal axons and recovery of forelimb function. *J Neurosci* 1999;19(11):4370–87.
53. Tuszynski M.H., Grill R., Jones L.L. et al. NT-3 gene delivery elicits growth of chronically injured corticospinal axons and modestly improves functional deficits after chronic scar resection. *Exp Neurol* 2003;181(1):47–56. DOI: 10.1016/s0014-4886(02)00055-9.
54. Bradbury E.J., Khemani S., Von R. et al. NT-3 promotes growth of lesioned adult rat sensory axons ascending in the dorsal columns of the spinal cord. *Eur J Neurosci* 1999;11(11):3873–83.
55. Ramer M.S., Priestley J.V., McMahon S.B. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. *Nature* 2000;403(6767):312–6. DOI: 10.1038/35002084.
56. Blesch A., Tuszynski M.H. Cellular GDNF delivery promotes growth of motor and dorsal column sensory axons after partial and complete spinal cord transections and induces remyelination. *J Comp Neurol* 2003;467(3):403–17. DOI: 10.1002/cne.10934.
57. Facchiano F., Fernandez E., Mancarella S. et al. Promotion of regeneration of corticospinal tract axons in rats with recombinant vascular endothelial growth factor alone and combined with adenovirus coding for this factor. *J Neurosurg* 2002;97(1):161–8. DOI: 10.3171/jns.2002.97.1.0161.
58. Kasai M., Jikoh T., Fukumitsu H., Furukawa S. FGF-2-responsive and spinal cord-resident cells improve locomotor function after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2014;31(18):1584–98. DOI: 10.1089/neu.2009.1108.
59. Adeeb N., Hose N., Tubbs R.S., Mortazavi M.M. Stem cell therapy for spinal cord injury: cellular options. *Austin J Cerebrovasc Dis Stroke* 2014;1(3):1012.
60. Li J., Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: a systematic review. *Biomed Res Int* 2013;2013:786475. DOI: 10.1155/2013/786475.
61. Nakamura M., Nagoshi N., Fujiyoshi K. et al. Regenerative medicine for spinal cord injury: current status and open issues. *Inflamm Regen* 2009;29(3):198–203.
62. Willerth S.M., Sakiyama-Elbert S.E. Cell therapy for spinal cord regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60(2):263–76. DOI: 10.1016/j.addr.2007.08.028.
63. Váquero J., Zurita M., Rico M.A. et al. An approach to personalized cell therapy



- in chronic complete paraplegia: The Puerta de Hierro phase I/II clinical trial. *Cytotherapy* 2016;18(8):1025–36. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.05.003.
64. Young W. Spinal cord regeneration. *Cell Transplant* 2014;23(4–5):573–611. DOI: 10.3727/096368914X678427.
  65. Conley B.J., Young J.C., Trounson A.O., Mollard R. Derivation, propagation and differentiation of human embryonic stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(4):555–67. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.07.003.
  66. Dunham N.W., Miya T.S. A note on a simple apparatus for detecting a neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc* 1957;46(3):208–9.
  67. Erceg S., Ronaghi M., Oria M. et al. Transplanted oligodendrocytes and motoneuron progenitors generated from human embryonic stem cells promote locomotor recovery after spinal cord transection. *Stem Cells* 2010;28(9):1541–9. DOI: 10.1002/stem.489.
  68. Gil J.E., Woo D.H., Shim J.H. et al. Vitronectin promotes oligodendrocyte differentiation during neurogenesis of human embryonic stem cells. *FEBS Lett* 2009;583(3):561–7. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.12.061.
  69. Liu S., Qu Y., Stewart T.J. et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(11):6126–31.
  70. Nistor G.I., Totoiu M.O., Haque N. et al. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia* 2005;49(3):385–96. DOI: 10.1002/glia.20127.
  71. McDonald J.W., Liu X.-Z., Qu Y. et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999;5(12):1410–2. DOI: 10.1038/70986.
  72. Kumagai G., Okada Y., Yamane J. et al. Roles of ES cell-derived gliogenic neural stem/progenitor cells in functional recovery after spinal cord injury. *PLoS One* 2009;4(11):e7706. DOI: 10.1371/journal.pone.0007706.
  73. Medalha C.C., Jin Y., Yamagami T. et al. Transplanting neural progenitors into a complete transection model of spinal cord injury. *J Neurosci Res* 2014;92(5):607–18. DOI: 10.1002/jnr.23340.
  74. Zhang W., Fang X., Zhang C. et al. Transplantation of embryonic spinal cord neurons to the injured distal nerve promotes axonal regeneration after delayed nerve repair. *Eur J Neurosci* 2017;45(6):750–62. DOI: 10.1111/ejn.13495.
  75. Li J.-Y., Christophersen N.S., Hall V. et al. Critical issues of clinical human embryonic stem cell therapy for brain repair. *Trends Neurosci* 2008;31(3):146–53. DOI: 10.1016/j.tins.2007.12.001.
  76. Brederlau A., Correia A.S., Anisimov S.V. et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cells to a rat model of Parkinson's disease: effect of *in vitro* differentiation on graft survival and teratoma formation. *Stem Cells* 2006;24(6):1433–40. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0393.
  77. Chambers S.M., Fasano C., Papapetrou E.P. et al. Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling. *Nat Biotechnol* 2009;27(3):275–80. DOI: 10.1038/nbt.1529.
  78. Chapman A.R., Scala C.C. Evaluating the first-in-human clinical trial of a human embryonic stem cell-based therapy. *Kennedy Inst Ethics J* 2012;22(3):243–61.
  79. Priest C.A., Manley N.C., Denham J. et al. Preclinical safety of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors supporting clinical trials in spinal cord injury. *Regen Med* 2015;10(8):939–58. DOI: 10.2217/rme.15.57.
  80. Scott C.T., Magnus D. Wrongful termination: lessons from the Geron clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(12):1398–401. DOI: 10.5966/sctm.2014-0147.
  81. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131(5):861–72. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
  82. Huangfu D., Maehr R., Guo W. et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds. *Nat Biotechnol* 2008;26(7):795–7. DOI: 10.1038/nbt1418.
  83. Kim J.B., Sebastiano V., Wu G. et al. Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. *Cell* 2009;136(3):411–9. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.023.
  84. Smith R.R., Shum-Siu A., Baltzley R. et al. Effects of swimming on functional recovery after incomplete spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 2006;23(6):908–19. DOI: 10.1089/neu.2006.23.908.
  85. Yu J., Hu K., Smuga-Otto K. et al. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences. *Science* 2009;324(5928):797–801. DOI: 10.1126/science.1172482.
  86. Fujimoto Y., Abematsu M., Falk A. et al. Treatment of a mouse model of spinal cord injury by transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells. *Stem Cells* 2012;30(6):1163–73. DOI: 10.1002/stem.1083.
  87. Kobayashi Y., Okada Y., Itakura G. et al. Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. *PLoS One* 2012;7(12):e52787. DOI: 10.1371/journal.pone.0052787.
  88. Lu P., Woodruff G., Wang Y. et al. Long-distance axonal growth from human induced pluripotent stem cells after spinal cord injury. *Neuron* 2014;83(4):789–96. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.014.
  89. Nori S., Okada Y., Yasuda A. et al. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(40):16825–30. DOI: 10.1073/pnas.1108077108.
  90. Nutt S.E., Chang E.-A., Suhr S.T. et al. Caudalized human iPSC-derived neural progenitor cells produce neurons and glia but fail to restore function in an early chronic spinal cord injury model. *Exp Neurol* 2013;248:491–503. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.07.010.
  91. Romanyuk N., Amemori T., Turnovcova K. et al. Beneficial effect of human induced pluripotent stem cell-derived neural precursors in spinal cord injury repair. *Cell Transplant* 2015;24(9):1781–97. DOI: 10.3727/096368914X684042.
  92. Tsuji O., Miura K., Okada Y. et al. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(28):12704–9. DOI: 10.1073/pnas.0910106107.
  93. Hawryluk G.W., Mothe A.J., Chamankhah M. et al. *In vitro* characterization of trophic factor expression in neural precursor cells. *Stem Cells Dev* 2012;21(3):432–47. DOI: 10.1089/scd.2011.0242.
  94. Hawryluk G.W.J., Spano S., Chew D. et al. An examination of the mechanisms by which neural precursors augment recovery following spinal cord injury: a key role for remyelination. *Cell Transplant* 2014;23(3):365–80. DOI: 10.3727/096368912X662408.
  95. Nakamura M., Tsuji O., Nori S. et al. Cell transplantation for spinal cord injury focusing on iPSCs. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(7):811–21. DOI: 10.1517/14712598.2012.681774.
  96. Nori S., Tsuji O., Okada Y. et al. [Therapeutic potential of induced pluripotent stem cells for spinal cord injury (In Japanese)]. *Brain Nerve* 2012;64(1):17–27.
  97. Douvaras P., Wang J., Zimmer M. et al. Efficient generation of myelinating oligodendrocytes from primary progressive multiple sclerosis patients by induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014;3(2):250–9. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.06.012.
  98. Karimi-Abdolrezaee S., Schut D., Wang J., Fehlings M.G. Chondroitinase and growth factors enhance activation and oligodendrocyte differentiation of endogenous neural precursor cells after spinal cord injury. *PLoS One* 2012;7(5):e37589. DOI: 10.1371/journal.pone.0037589.

99. Lin X., Zhao T., Walker M. et al. Transplantation of pro-oligodendroblasts, preconditioned by LPS-stimulated microglia, promotes recovery after acute contusive spinal cord injury. *Cell Transplant* 2016;25(12):2111–28. DOI: 10.3727/096368916X692636.
100. Myers S.A., Bankston A.N., Burke D.A. et al. Does the preclinical evidence for functional remyelination following myelinating cell engraftment into the injured spinal cord support progression to clinical trials? *Exp Neurol* 2016;283(Pt B):560–72. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.04.009.
101. Sharma A., Gokulchandran N., Chopra G. et al. Administration of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in children with incurable neurological disorders and injury is safe and improves their quality of life. *Cell Transplant* 2012;21 Suppl 1:S79–90. DOI: 10.3727/096368912X633798.
102. Wang S., Bates J., Li X. et al. Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination. *Cell Stem Cell* 2013;12(2):252–64. DOI: 10.1016/j.stem.2012.12.002.
103. Yang W.Z., Zhang Y., Wu F. et al. Safety evaluation of allogeneic umbilical cord blood mononuclear cell therapy for degenerative conditions. *J Transl Med* 2010;8:75. DOI: 10.1186/1479-5876-8-75.
104. Treatment for spinal cord injury to start clinical trial funded by California's Stem Cell Agency. Available at: <http://www.cirm.ca.gov/about-cirm/newsroom/press-releases/08262014/treatment-spinal-cord-injury-start-clinical-trial-funded>.
105. Jarocha D., Milczarek O., Kawecki Z. et al. Preliminary study of autologous bone marrow nucleated cells transplantation in children with spinal cord injury. *Stem Cell Transl Med* 2014;3(3):395–404. DOI: 10.5966/sctm.2013-0141.
106. Karumbayaram S., Novitch B.G., Patterson M. et al. Directed differentiation of human-induced pluripotent stem cells generates active motor neurons. *Stem Cells* 2009;27(4):806–11. DOI: 10.1002/stem.31.
107. Sareen D., O'Rourke J.G., Meera P. et al. Targeting RNA foci in iPSC-derived motor neurons from ALS patients with a C9ORF72 repeat expansion. *Sci Transl Med* 2013;5(208):208ra149. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007529.
108. Khazaei M., Ahuja C.S., Fehlings M.G. Induced pluripotent stem cells for traumatic spinal cord injury. *Front Cell Dev Biol* 2017;4:152. DOI: 10.3389/fcell.2016.00152.
109. Kim B.G., Hwang D.H., Lee S.I. et al. Stem cell-based cell therapy for spinal cord injury. *Cell Transplant* 2007;16(4):355–64. DOI: 10.3727/000000007783464885.
110. Li W., Huang L., Zeng J. et al. Characterization and transplantation of enteric neural crest cells from human induced pluripotent stem cells. *Mol Psychiatry* 2018;23(3):499–508. DOI: 10.1038/mp.2016.191.
111. Ma M.S., Boddeke E., Copray S. Pluripotent stem cells for Schwann cell engineering. *Stem Cell Rev* 2015;11(2):205–18. DOI: 10.1007/s12015-014-9577-1.
112. Kwon B.K., Liu J., Messerer C. et al. Survival and regeneration of rubrospinal neurons 1 year after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(5):3246–51. DOI: 10.1073/pnas.052308899.

**Вклад авторов**

В.А. Смирнов, А.А. Гринь: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

V.A. Smirnov, A.A. Grin: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

В.А. Смирнов/V.A. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0003-4096-1087>

А.А. Гринь/A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Статья поступила:** 20.11.2018. **Принята к публикации:** 20.06.2019.

**Article received:** 20.11.2018. **Accepted for publication:** 20.06.2019.

# ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА. КАКИМ ОБРАЗОМ ОНА КОНТРОЛИРУЕТ ДВИЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА?

З.А. Залялова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 420012 Казань, ул. Бултерова, 49

**Контакты:** Зулейха Абдуллагияновна Залялова z.zalyalova@gmail.com

Методика глубокой стимуляции головного мозга (deep brain stimulation, DBS) предполагает имплантацию электродов в базальные ядра головного мозга. Дисрегуляция нейрональной активности именно в этих структурах считается причиной двигательных расстройств. DBS применяется при многих двигательных нарушениях (болезни Паркинсона, эссенциальном треморе, дистонии, тиках, tardive dyskinesia и др.), психических, поведенческих и аффективных расстройствах (депрессии, обсессивно-компульсивном расстройстве, эпилепсии и др.), а также при резистентных к медикаментозной терапии тяжелых болевых синдромах. Однако механизмы действия DBS не до конца изучены. В настоящее время рассматриваются различные теории и гипотезы, объясняющие механизм возникновения ее лечебного эффекта: частотная модель, теория «заклинивания», гипотезы о влиянии на нейрогенез, активности астроцитов, усилении мозгового кровотока, электротаксисе и др.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, дистония, дискинезия, глубокая стимуляция головного мозга, базальные ганглии, субталамическое ядро, нейромодуляция, синаптическая пластичность

**Для цитирования:** Залялова З.А. Глубокая стимуляция головного мозга. Каким образом она контролирует движения при болезни Паркинсона? Нейрохирургия 2019;21(3):93–9.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-93-99

## Deep brain stimulation. How it controls movements in Parkinson's disease?

Z.A. Zalyalova

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia

Deep brain stimulation (DBS) involves implantation of electrodes in the basal ganglia of the brain. Dysregulation of neuronal activity in these structures is the cause of motor disorders. DBS is used in many motor (Parkinson's disease, essential tremor, dystonia, ticks, tardive dyskinesia and others), psychological, behavioral and affective (depression, obsessive-compulsive disorder, epilepsy and others) disorders, as well as in severe pain syndromes resistant to drug therapy. However, the mechanisms of action of DBS are not fully understood. Currently, different theories and hypotheses are considered which explain its mechanism of treatment: rate model, "jamming" theory, hypotheses about the effect on neurogenesis, astrocyte activity, increased brain circulation, electrotaxis, etc.

**Key words:** Parkinson's disease, dystonia, dyskinesia, deep brain stimulation, basal ganglia, subthalamic nucleus, neuromodulation, synaptic plasticity

**For citation:** Zalyalova Z.A. Deep brain stimulation. How it controls movements in Parkinson's disease? Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(3):93–9.

## ВВЕДЕНИЕ

Глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS) – это хорошо зарекомендовавшая себя функциональная нейрохирургическая техника, которая используется для лечения различных неврологических расстройств, хотя механизмы ее терапевтического действия остаются до сих пор неясными.

История DBS началась много тысячелетий назад, когда люди заметили, что электрический ток помогает облегчить боль. Большой популярностью у древних греков и египтян пользовались электрические рыбы, например морской электрический скат и пресноводный электрический сом. Их изображения встречаются даже на древних египетских гробницах. В исторических

источниках, которые относятся к 46 г. н. э., упоминается римский врач Скриптониус Ларгус, который первым использовал электричество ската в лечении подагры. Но современное научное обоснование метода, безусловно, принадлежит Майклу Фарадею, выдающемуся английскому физическому, основоположнику учения об электромагнитном поле, который обнаружил, что электрический ток может генерировать магнитное поле [1–3].

С начала 1960-х годов неврологи и нейрохирурги использовали электронейростимуляцию для изучения различных структур головного мозга и определения их роли. В процессе изучения было установлено, что стимуляция некоторых областей головного мозга подавляет симптомы неврологических расстройств, таких как эссенциальный тремор и болезнь Паркинсона (БП). На основании топического представления в 50-е и 60-е годы во всем мире были разработаны различные виды стереотаксической абляции для лечения расстройств движения и некоторых психических состояний [4–6].

С появлением леводопы в середине 60-х годов XX в. и с началом успешного лечения БП с ее помощью эпоха абляционной хирургии, как казалось на тот момент, завершилась. Однако всего через несколько лет эйфории от драматических эффектов леводопы были обнаружены ее побочные действия, которые заставили искать новые возможности для лечения БП и осложнений терапии леводопой [1, 7].

Позже благодаря исследованиям модели БП на приматах сформировалось более ясное понимание патофизиологии БП, и в 1987 г. французский нейрохирург Алим-Луи Бенаби и его коллеги предложили метод хронической высокочастотной стимуляции глубоких структур мозга, открыв дверь в новую эру лечения БП [4]. Последние 2 десятилетия применения DBS позволили отточить методологию, определить критерии отбора пациентов, расширить показания [8–10].

Поскольку DBS впервые была применена для лечения БП, наши представления преимущественно основаны на научных исследованиях эффективности метода при этом заболевании. С тех пор показания к DBS значительно расширились, и в настоящее время DBS применяется также при других двигательных расстройствах (дистонии, треморе, тиках, tardive dyskinesia и др.), психических, поведенческих и аффективных расстройствах (депрессии, обсессивно-компульсивном расстройстве, эпилепсии и др.), резистентных к медикаментозной терапии тяжелых болевых синдромах [11].

Несмотря на то что DBS хорошо зарекомендовала себя в качестве терапии БП, до сих пор механизмы ее терапевтического действия остаются не до конца понятными. Предложено несколько теорий, подразумевающих участие более чем одного механизма. Прогресс в изучении механизмов DBS с одной стороны и в патофизиологии БП с другой формирует представ-

ление о взаимном проникновении 2 процессов и способствует постоянному пересмотру этой модели.

Согласно теории M.R. DeLong, гибель дофаминовых нейронов при БП вызывает дисбаланс в моторном круге (кора → базальные ганглии → таламус → кора) с угнетением активности прямого (моносинаптического) и усилением активности непрямого (полисинаптического) пути. Вследствие гиперактивности непрямого пути чрезмерная активация субталамического ядра (СТЯ) опосредованно — через компактную часть черной субстанции и медиальную часть бледного шара — угнетает активность таламокортикального пути и ведет к формированию гипокинезии [12]. В дальнейшем исследования на моделях животных и на пациентах с БП выявили характерные патофизиологические изменения нейрональной активности, такие как патологическая залповая активность и патологические бета-осцилляции (13–35 Гц) базальных ядер. В частности, гипокинезия при БП характеризуется аномально высокой синхронизацией бета-колебаний в нейрональной сети спинной мозг → СТЯ → моторная кора [13–16]. При этом скорость возбуждения нейронов увеличивается преимущественно в медиальной части бледного шара и в СТЯ [17, 18], но снижается в латеральной части бледного шара [18]. Бета-колебания особенно заметны в медиальной и латеральной частях бледного шара, СТЯ и ретикулярной части черной субстанции [19]. Кроме того, активность этих ядер, в норме независимая, становится гиперсинхронизированной [20]. Увеличение сферы распространения возбуждения и частоты разрядов статистически значимо коррелирует с тяжестью симптомов БП [21]. Обнаружение этих патологических паттернов изменило традиционное представление о патогенезе болезни. Стало ясно, что не только усиление возбуждения нейронов, но и изменение частотных характеристик нейрональной активности, а также дисбалансированность всей системы вызывают БП.

Понимание механизмов развития БП имеет глубокие последствия. Признание ключевой роли СТЯ в физиологии и патофизиологии базальных ганглиев привело к его рассмотрению в качестве хирургической цели. Предполагается, что глубокая стимуляция СТЯ может давать лечебный эффект, нарушая аномальную синхронизацию функциональных цепей базальных ганглиев, что позволяет нормализовать и восстановить «функциональность» системы базальных ганглиев [22].

Комплексные эффекты DBS недостаточно понятны и не могут быть охарактеризованы как простое функциональное ингибирование активности СТЯ, как было предположено ранее [23]. Скорее всего, DBS модулирует как локальную, так и распространенную в пространстве активность и пластичность нейрональной сети [24].

Современные исследования показывают, что DBS действует через многофакторные механизмы, включая немедленные нейромодулирующие эффекты,



синаптическую пластичность и долгосрочную реорганизацию нейронов. Таким образом, речь не идет о простой стимуляции определенных структур — механизмы воздействия носят полимодальный характер, что требует пересмотра терминологии. В свете этих представлений предлагается заменить термин «глубокая стимуляция мозга» на термин «нейромодуляция глубоких структур мозга».

Рассмотрим более подробно гипотезы, объясняющие механизм действия DBS.

### КЛАССИЧЕСКАЯ ЧАСТОТНАЯ МОДЕЛЬ

Первоначальная гипотеза о механизмах действия DBS — гипотеза торможения — была основана на идее о том, что DBS блокирует чрезмерную активность нейронов базальных ганглиев СТЯ и/или медиальной части бледного шара (классическая частотная модель). Эта модель предполагала, что истощение дофамина при БП приводит к усилению возбуждения СТЯ и медиальной части бледного шара, что вызывает ингибирование активности таламуса и формирование акинезии. Идея возникла благодаря наблюдениям: клинический эффект DBS напоминал последствия анатомического поражения СТЯ (например, лакунарного инфаркта) или лекарственной его инактивации (например, агонистом гамма-аминомасляной кислоты) [25]. Однако с помощью методов электрофизиологического рекординга было установлено, что DBS, вопреки гипотезе торможения, не уменьшает, а, напротив, увеличивает соматическую активность СТЯ [26]. Таким образом, DBS не подавляет патологическую активность СТЯ, а ремодулирует работу нейрональных сетей.

В попытке объяснить, каким образом осуществляется модуляция, исследователи задаются вопросами о том, какие части нейронов модулируются, стимулируются нейроны или ингибируются их активность, и если стимулируются, то афферентные или эфферентные аксоны, имеет ли DBS локальные или системные эффекты, воздействует ли DBS на нейроны или глиальные клетки и сохраняется ли эффективность на отдалении, почему DBS по-разному действует на разные симптомы (немедленно или отсроченно) и др.

### СИСТЕМНЫЙ ЭФФЕКТ

Ранние исследования были основаны на предположении о том, что при DBS активируются преимущественно локальные по отношению к имплантированному электроду области [26]. Дальнейшие исследования DBS подтвердили существование системного механизма, включавшего возбуждение как афферентных, так и эфферентных по отношению к месту стимуляции аксонов [27–29]. В опытах на грызунах и исследованиях с участием людей было обнаружено усиление высвобождения нейротрансмиттеров в эфферентных аксонах [30–33]. При проведении функциональной нейровизуализации у людей и животных

установлено, что высокочастотная стимуляция возбуждает аксоны как локально, так и системно, усиливая высвобождение нейротрансмиттеров и освобождение мессенджеров аксонов [30, 34–36]. Однако из-за существенной составляющей шума на функциональных магнитно-резонансных томограммах эти результаты следует интерпретировать с осторожностью [37].

В опытах на приматах и исследованиях с участием людей доказано ослабление активности латеральной части бледного шара и вентролатерального ядра таламуса и усиление возбуждения СТЯ и медиальной части бледного шара при БП. Однако другие наблюдения противоречат этому: в частности, это представление не объясняет патофизиологию формирования дистонии или дискинезии.

В 1999 г. Джерролд Витек и его коллеги обнаружили как снижение скорости возбуждения, так и, что более важно, аритмичность возбуждения латеральной и медиальной частей бледного шара у пациентов с дистонией, что привело к появлению альтернативной модели функционирования базальных ганглиев [38] и послужило поводом для создания новых теорий.

### ТЕОРИЯ «ЗАКЛИНИВАНИЯ»

Первоначально концепция «заклинивания» описана А.Л. Бенабидом и соавт. [39]. Они постулировали, что стимуляция эфферентных аксонов путем DBS вызывает их синхронизированный по времени высокочастотный регулярный разряд. Короткие интервалы между импульсами DBS могут препятствовать возвращению нейронов к спонтанной исходной патологической активности у пациентов с БП. В соответствии с этой гипотезой DBS не подавляет активность нейронов, а модулирует патологическую активность, вызывая изменения во всей нейронной сети.

### ЗАЛПОВАЯ АКТИВНОСТЬ

Известно, что при БП активность медиальной части бледного шара становится нерегулярной, а высокочастотная стимуляция может нормализовать эти патологические осцилляции. В эксперименте Дж.Е. Рубин и Д. Терман показали, что регулирование патологической активности медиальной части бледного шара после DBS СТЯ вызывает физиологический ответ таламуса [40]. Высокочастотная стимуляция (приблизительно 130 имп/с), вероятно, резонирует со средними физиологическими колебаниями в системе базальных ганглии — таламус — кора, тем самым вызывая терапевтические эффекты, и наоборот, низкочастотная DBS способна вызывать неблагоприятные эффекты [41–43].

### ПРЕРЫВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ

Колебания, которые обычно обнаруживаются в функционирующих нейронных сетях, как предполагается,

способствуют формированию динамической коммуникации и пластичности между пространственно-разрозненными группами нейронов. Патологическая осцилляторная активность бета-диапазона в сенсомоторной петле приводит к формированию патологической коммуникации между корой, базальными ганглиями, таламусом и мозжечком и повышению нейропластичности, что, вероятно, способствует появлению моторных симптомов БП, в то время как нормальные бета-колебания, по-видимому, поддерживают «статус-кво». Таким образом, избыточные бета-колебания могут вызывать акинезию или брадикинезию, а DBS может прерывать и подавлять патологические осцилляции бета-диапазона, снижая тем самым выраженность брадикинезии и ригидности [43–49]. Это явление было продемонстрировано S. Little и соавт. У 8 пациентов с БП выраженность симптомов уменьшилась на 50 % при стимуляции СТЯ с частотой, подавляющей бета-осцилляторную активность, в то время как непрерывная или случайная стимуляция не дала клинического результата [50].

### КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

На клеточном уровне DBS активирует непосредственно астроциты, а также тела нейронов, вызывая высвобождение различных глиотрансмиттеров, таких как глутамат, D-серин и аденозинтрифосфат [51]. После стимуляции астроциты модулируют возбуждение нейронов [52]. Опосредуя нейрососудистую связь, астроциты также оказывают прямое воздействие на мозговой кровоток, вызывая либо усиление, либо ослабление нейронной активности [53]. Это было подтверждено с помощью позитронной эмиссионной томографии [54].

После высокочастотной стимуляции вентролатерального таламуса увеличивается уровень аденозина, так как аденозинтрифосфат астроцитов превращается в аденозин во внеклеточном пространстве. В исследовании L. Beaka и соавт. отмечено снижение выраженности тремора во время повышения концентрации аденозина вокруг электрода в коре мозга мышей [55]. Следовательно, аденозин может способствовать увеличению эффективности высокочастотного воздействия путем стимулирования ингибированных нейронов. Кроме того, эффекты (микроповреждение) часто наблюдаются сразу после размещения электродов до того, как началась стимуляция. Это также связывают со стимуляцией астроцитов [53]. Микроповреждением в сочетании с модуляцией мозгового кровообращения можно объяснить некоторые системные механизмы действия DBS [53].

### НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

Восполнение дефицита дофамина — цель любой терапии БП. Накапливаются доказательства того,

что DBS защищает дофаминергические клетки — это еще одна составляющая механизма действия DBS. Исследование на приматах показало, что после DBS СТЯ сохраняется до 24 % дофаминергических нейронов [56]. Исследование на грызунах продемонстрировало увеличение уровня глиальных клеток на 30 % в ответ на DBS медиальной части бледного шара [57]. Таким образом, DBS может обеспечивать защиту дофаминергических клеток от гибели, что вселяет надежду на то, что это метод не только симптоматического лечения, но и модифицирующего воздействия [58]. Очевидно, исследования с участием людей будут иметь решающее значение для проверки этих предположений.

### ЭЛЕКТРОТАКСИС

Электротаксис характеризует смещение клеток или их отдельных элементов к катоду под влиянием электрического тока. Под воздействием электрического тока происходит рост нейритов и миграция нервных стволовых клеток [59]. Предполагается, что направленный транспорт здоровых клеток к местам повреждения в центральной нервной системе — перспективный компонент клеточной терапии различных неврологических заболеваний. Механизмы, лежащие в основе электротаксиса, могут объяснять и влияние DBS на факторы транскрипции и экспрессию генов, усиление мозгового кровотока и нейрогенеза, что в конечном счете может привести к повышению нейропластичности [60]. Усиленная нейронная пролиферация после DBS была отмечена постмортально [61]. Кроме того, высокочастотная стимуляция может ослабить неблагоприятные эффекты активации микроглии, тем самым также усиливая нейропластичность [62]. Накапливаются научные сведения, подтверждающие существование механизмов нейропластичности при DBS, хотя вряд ли нейропластичность можно считать основным эффектом, поскольку DBS обеспечивает немедленное уменьшение выраженности моторных симптомов при БП [14]. Исследования в этой области ограничены и в основном сосредоточены на эффектах электротаксиса при кортикальной стимуляции. Необходимы дальнейшие исследования этого явления на глубоких структурах мозга.

### КОРТИКАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ

Недавние исследования показали, что DBS оказывает заметное кортикальное влияние, уменьшая гиперсинхронизацию патологического бета-ритма базальных ганглиев и коры [63]. Известно, что осцилляторная активность СТЯ имеет транзиторные или постоянные взаимосвязи с лобными кортикальными колебаниями посредством когерентности или фазово-амплитудной взаимосвязи, через так называемый сверхпрямой путь. Такая коммуникация вызывает увеличение лобно-субталамической мощности и синхронизации бета-ритма

[64–66]. Установлена особая связь СТЯ с правой нижней лобной извилиной и дополнительной моторной корой [67, 68]. Хотя электроды размещаются в базальных ганглиях, нейромодуляция, по-видимому, опосредованно влияет на кору, антидромно или ортодромно. Это явление особенно актуально для дистонии, при которой изменение кортикальной пластичности считается фундаментальным терапевтическим эффектом DBS [69].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что DBS может превосходить лекарственную терапию в улучшении моторной функции и качества жизни.

Как DBS оказывает свое лечебное действие, пока неизвестно, хотя экспериментальные исследования

значительно расширили наши знания и позволили успешно внедрить нейромодуляцию в повседневную практику лечения БП и других двигательных, психоповеденческих и болевых синдромов.

Современные исследования подтверждают, что DBS не действует лишь через местные возбуждающие и тормозные механизмы, а также что механизмы DBS являются многофакторными и включают немедленные нейромодулирующие местные и отдаленные эффекты, изменение синаптической пластичности и долгосрочную реорганизацию нейронов. Будущие исследования должны быть основаны на системном подходе к рассмотрению влияния высокочастотной стимуляции на нейрогенез, активность астроцитов, усиление мозгового кровотока, электротаксис и другие процессы с целью поиска путей совершенствования метода, интеграции с медикаментозной и клеточной терапией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martinez-Ramirez D., Hu W., Bona A.R. et al. Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2015;4:12. DOI: 10.1186/s40035-015-0034-0.
- Залялова З.А., Шабалов В.А. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона в вопросах и ответах. Методическое пособие. Казань, 2008. 24 с. [Zalyalova Z.A., Shabalov V.A. Neurosurgical treatment of Parkinson's disease: questions and answers. Methodological guide. Kazan, 2008. 24 p. (In Russ.)].
- Reynolds E., Todd, Faraday and the electrical basis of brain activity. *Pract Neurol* 2007;7(5):331–5. DOI: 10.1136/jnnp.2007.129023.
- Benabid A.L., Pollak P., Louveau A. et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50(1–6):344–6. DOI: 10.1016/S0090-3019(97)00459-X.
- Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 606 с. [Extrapyramidal disorder. Guidelines for diagnosis and treatment. Ed. by V.N. Shtock, I.A. Ivanova-Smolenskaya, O.S. Levin. Moscow: MEDpress-inform, 2002. 606 p. (In Russ.)].
- Тюрников В.М., Федотова Е.Ю., Иванова Е.О. и др. Хирургическое лечение эссенциального тремора: хроническая электростимуляция мозга с двусторонней имплантацией электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса. *Нервные болезни* 2013;(3):22–8. [Tyurnikov V.M., Fedotova E.Yu., Ivanova E.O. et al. Surgical treatment of essential tremor: chronic brain electrostimulation with bilateral implantation of electrodes into the ventral intermediate nucleus of the thalamus. *Nervnye bolezni = Journal of Nervous Diseases* 2013;(3):22–8. (In Russ.)].
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 352 с. [Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's Disease. 4th edn. Moscow: MEDpress-inform, 2015. 352 p. (In Russ.)].
- Залялова З.А. Высокие технологии в лечении экстрапирамидных заболеваний. *Врач* 2010;(3):5–10. [Zalyalova Z.A. High technologies in the treatment of extrapyramidal diseases. *Vrach = The Doctor* 2010;(3):5–10. (In Russ.)].
- Томский А.А., Федорова Н.В., Шабалов В.А. и др. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона. Пожилой пациент 2016;6(2):31–4. [Tomskey A.A., Fedorova N.V., Shabalov V.A. et al. Neurosurgical treatment of Parkinson's disease. *Pozhiloy patsient = Elderly Patient* 2016;6(2):31–4. (In Russ.)].
- Гусев Е.И., Катунина Е.А., Титова Н.В. Глубокая стимуляция мозга в лечении болезни Паркинсона. *Вестник Росздрава* 2016;(6):54–60. [Gusev E.I., Katunina E.A., Titova N.V. Deep brain stimulation in Parkinson disease therapy. *Vestnik Roszdravnadzora = Journal of Federal Service for Surveillance in Healthcare* 2016;(6):54–60. (In Russ.)].
- Ashkan K., Rogers P., Bergman H., Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurol* 2017;13(9):548–54. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.105.
- DeLong M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13(7):281–5.
- Brittain J.S., Sharott A., Brown P. The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. *Eur J Neurosci* 2014;39(11):1951–9. DOI: 10.1111/ejn.12574.
- De Hemptinne C., Ryapolova-Webb E.S., Air E.L. et al. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(12):4780–5. DOI: 10.1073/pnas.1214546110.
- Levy R., Hutchison W.D., Lozano A.M., Dostrovsky J.O. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* 2000;20(20):7766–75. DOI: 10.1016/j.baga.2014.11.001.
- Moran A., Bergman H., Israel Z., Bar-Gad I. Subthalamic nucleus functional organization revealed by parkinsonian neuronal oscillations and synchrony. *Brain* 2008;131(Pt 12):3395–409. DOI: 10.1093/brain/awn270.
- Magill P.J., Bolam J.P., Bevan M.D. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network.

- Neuroscience 2001;106(2):313–30.  
DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00281-0.
18. Soares J., Kliem M.A., Betarbet R. et al. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *J Neurosci* 2004;24(29):6417–26. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0836-04.2004.
  19. Weinberger M., Mahant N., Hutchison W.D. et al. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2006;96(6):3248–56. DOI: 10.1152/jn.00697.2006.
  20. Wichmann T., DeLong M.R., Guridi J., Obeso J.A. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(6):1032–41. DOI: 10.1002/mds.23695.
  21. Sharott A., Gulberti A., Zittel S. et al. Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2014;34(18):6273–85. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1803-13.2014.
  22. Wichmann T., DeLong M.R. Deep brain stimulation for movement disorders of basal ganglia origin: restoring function or functionality? *Neurotherapeutics* 2016;13(2):264–83. DOI: 10.1007/s13311-016-0426-6.
  23. Limousin P., Pollak P., Benazzouz A. et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345(8942):91–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90062-4.
  24. Hamani C., Florence G., Heinsen H. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: basic concepts and novel perspectives. *eNeuro* 2017;4(5). DOI: 10.1523/ENEURO.0140-17.2017.
  25. Pahapill P.A., Levy R., Dostrovsky J.O. et al. Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann Neurol* 1999;46(2):249–52.
  26. Montgomery E.B. Jr, Gale J.T. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(3):388–407. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.06.003.
  27. Hashimoto T., Elder C.M., Okun M.S. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003;23(5):1916–23.
  28. Stefani A., Fedele E., Galati S. et al. Subthalamic stimulation activates internal pallidus: evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Ann Neurol* 2005;57(3):448–52. DOI: 10.1002/ana.20402.
  29. Montgomery E.B. Jr. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clin Neurophysiol* 2006;117(12):2691–702. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.08.011.
  30. Windels F., Bruet N., Poupard A. et al. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur J Neurosci* 2000;11(12):4141–6.
  31. Perlmutter J.S., Mink J.W., Bastian A.J. et al. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. *Neurology* 2002;58(9):1388–94. DOI: 10.1212/wnl.58.9.1388.
  32. Lanotte M.M., Rizzone M., Bergamasco B. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(1):53–8. DOI: 10.1136/jnnp.72.1.53.
  33. Vitek J.L., Hashimoto T., Peoples J. et al. Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. *Mov Disord* 2004;19(8):907–15. DOI: 10.1002/mds.20137.
  34. Dostrovsky J.O., Levy R., Wu J.P. et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 2000;84(1):570–4. DOI: 10.1152/jn.2000.84.1.570.
  35. Montgomery E.B. Jr, Baker K.B. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* 2000;22(3):259–66.
  36. Jech R., Urgosik D., Tintera J. et al. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16(6):1126–32.
  37. Knight E.J., Testini P., Min H.K. et al. Motor and nonmotor circuitry activation induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: intraoperative functional magnetic resonance imaging for deep brain stimulation. *Mayo Clin Proc* 2015;90(6):773–85. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.022.
  38. Vitek J.L., Chockkan V., Zhang J.Y. et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999;46(1):22–35.
  39. Benabid A.L., Benazzouz A., Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S73–4.
  40. Rubin J.E., Terman D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *J Comput Neurosci* 2004;16(3):211–35. DOI: 10.1023/B:JCNS.0000025686.47117.67.
  41. Rizzone M., Lanotte M., Bergamasco B. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(2):215–9. DOI: 10.1136/jnnp.71.2.215.
  42. Gale J.T. Basis of periodic activities in the basal ganglia-thalamic-cortical system of the Rhesus Macaque. Kent State University, ProQuest Dissertations Publishing, 2004. 3133685.
  43. Wingeier B., Tchong T., Koop M.M. et al. Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2006;197(1):244–51. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.09.016.
  44. Bronte-Stewart H., Barberini C., Koop M.M. et al. The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp Neurol* 2009;215(1):20–8. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.09.008.
  45. Zaidel A., Spivak A., Grieb B. et al. Subthalamic span of beta oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain* 2010;133(Pt 7):2007–21. DOI: 10.1093/brain/awq144.
  46. Giannicola G., Marceglia S., Rossi L. et al. The effects of levodopa and ongoing deep brain stimulation on subthalamic beta oscillations in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2010;226(1):120–7. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.08.011.
  47. Eusebio A., Thevathasan W., Doyle Gaynor L. et al. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(5):569–73. DOI: 10.1186/1743-0003-10-33.
  48. Davidson C.M., de Paor A.M., Lowery M.M. Application of describing function analysis to a model of deep brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014;61(3):957–65. DOI: 10.1109/TBME.2013.2294325.
  49. McIntyre C.C., Chaturvedi A., Shamir R.R., Lempka S.F. Engineering the next generation of clinical deep brain stimulation technology. *Brain Stimul* 2015;8(1):21–6. DOI: 10.1016/j.brs.2014.07.039.
  50. Little S., Pogossyan A., Neal S. et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013;74(3):449–57. DOI: 10.1002/ana.23951.
  51. Hamilton N.B., Attwell D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nat Rev Neurosci* 2010;11(4):227–38. DOI: 10.1038/nrn2803.
  52. Vedam-Mai V., van Battum E.Y., Kamphuis W. et al. Deep brain stimulation and the role of astrocytes. *Mol Psychiatry* 2011;17(2):124–31. DOI: 10.1038/mp.2011.61.
  53. Fenoy A.J., Goetz L., Chabardès S., Xia Y. Deep brain stimulation: are astrocytes a key driver behind the scene? *CNS Neurosci Ther* 2014;20(3):191–201. DOI: 10.1111/cns.12223.
  54. Tawfik V.L., Chang S.Y., Hitti F.L. et al. Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release:



- investigation into the role of astrocytes. *Neurosurgery* 2010;67(2):367–75. DOI: 10.1227/01.NEU.0000371988.73620.4C.
55. Bekar L., Libionka W., Tian G.F. et al. Adenosine is crucial for deep brain stimulation mediated attenuation of tremor. *Nat Med* 2008;14(1):75–80. DOI: 10.1038/nm1693.
  56. Wallace B.A., Ashkan K., Heise C.E. et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2007;130(Pt 8):2129–45. DOI: 10.1093/brain/awm137.
  57. Ho D.X., Tan Y.C., Tan J. et al. High-frequency stimulation of the globus pallidus interna nucleus modulates GFR $\alpha$ 1 gene expression in the basal ganglia. *J Clin Neurosci* 2014;21(4):657–60. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.05.024.
  58. Herrington T.M., Cheng J.J., Eskandar E.N. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 2016;115(1):19–38. DOI: 10.1152/jn.00281.2015.
  59. Kájdár E., Lim L.W., Carreras G. et al. High-frequency stimulation of the ventrolateral thalamus regulates gene expression in hippocampus, motor cortex and caudate-putamen. *Brain Res* 2011;1391:1–13. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.03.059.
  60. Vedam-Mai V., Gardner B., Okun M.S. et al. Increased precursor cell proliferation after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a human study. *PLoS One* 2014;9(3):e88770. DOI: 10.1371/journal.pone.0088770.
  61. Vedam-Mai V., Baradaran-Shoraka M., Reynolds B.A., Okun M.S. Tissue response to deep brain stimulation and microlesion: a comparative study. *Neuromodulation* 2016;19(5):451–8. DOI: 10.1111/ner.12406.
  62. Wolz M., Hauschild J., Koy J. et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(8):994–7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.05.011.
  63. Alegre M., Lopez-Azcarate J., Obeso I. et al. The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2013;239:1–12. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.08.027.
  64. Aron A.R., Poldrack R.A. Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2006;26(9):2424–33. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006.
  65. Benis D., David O., Lachaux J.P. et al. Subthalamic nucleus activity dissociate proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* 2014;91:273–81. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.070.
  66. Aron A.R., Herz D.M., Brown P. et al. Frontosubthalamic circuits for control of action and cognition. *J Neurosci* 2016;36(45):11489–95. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2348-16.2016.
  67. Bonnevie T., Zaghoul K.A. The subthalamic nucleus: unravelling new roles and mechanisms in the control of action. *Neuroscientist* 2019;25(1):48–64. DOI: 10.1177/1073858418763594.
  68. Tisch S., Zrinzo L., Limousin P. et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1314–9. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109694.
  69. Jahanshahi A., Schönfeld L.M., Lemmens E. et al. *In vitro* and *in vivo* neuronal electrotaxis: a potential mechanism for restoration? *Mol Neurobiol* 2014;49(2):1005–16. DOI: 10.1007/s12035-013-8575-7.

**ORCID автора/ORCID of author**

З.А. Залылова/Z.A. Zalyalova: <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

РЕПРЕССИРОВАННАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ:  
ЖИЗНЬ И ТВОРЧЕСТВО М.С. СКОБЛОБ.Л. Лихтерман<sup>1</sup>, М.Н. Козовенко<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России;  
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;<sup>2</sup>Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации**Контакты:** Болеслав Леонидович Лихтерман lichterman@hotmail.com

Статья посвящена описанию жизни и научной деятельности выдающегося невропатолога Макса Соломоновича Скобло (1899–1963), директора Института хирургической невропатологии в Ленинграде. Убежденный коммунист, он был дважды репрессирован (в 1937 г. по обвинению в троцкизме осужден на 10 лет, которые провел в лагерях на Колыме, в 1949 г. сослан на 5 лет в Красноярский край), в 1955 г. полностью реабилитирован и в 1956 г. восстановлен в рядах КПСС.

**Ключевые слова:** история неврологии, история нейрохирургии, М.С. Скобло, ГУЛАГ, политические репрессии, коммунизм

**Для цитирования:** Лихтерман Б.Л., Козовенко М.Н. Репрессированная нейрохирургия: жизнь и творчество М.С. Скобло. Нейрохирургия 2019;21(3):100–14.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-100-114

## Neurosurgery repressed: life and works of Max Skoblo

B.L. Lichterman<sup>1</sup>, M.N. Kozovenko<sup>2</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
Bld. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;<sup>2</sup>The State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation

The article is devoted to life and work of Max Skoblo (1899–1963), an outstanding professor of neurology, who was a director of the Institute for Surgical Neurology in Leningrad. A devoted communist, he was twice purged (in 1937 he was convicted to 10 years of imprisonment at concentration camps in Kolyma, and in 1949 he was sent to exile for 5 years to Siberia). In 1955 he was rehabilitated and restored his membership in the Communist Party in 1956.

**Key words:** history of neurology, history of neurosurgery, Max Skoblo, GULAG, political repression, Communism

**For citation:** Lichterman B.L., Kozovenko M.N. Neurosurgery repressed: life and works of Max Skoblo. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(3):100–14.

## ВВЕДЕНИЕ

В годы «большого террора» массовые репрессии коснулись всех слоев населения, включая ученых и медицинских работников. В этой статье мы попытались проследить непростой жизненный путь и оценить научное наследие Макса Соломоновича Скобло (1899–1963), невропатолога и коммуниста. Она основана на материалах его личного архива, следственного дела из архива ФСБ, документах Института хирургической невропатологии из Государственного архива РФ, публикациях и тексте докторской диссертации, а также на воспоминаниях родственников<sup>1</sup>.

## УЧЕНИК М.И. АСТВАЦАТУРОВА

Меер Залманович (Макс Соломонович) Скобло родился в многодетной семье местечкового торговца в Витебске<sup>2</sup>. Из 11 детей 5 умерли в младенческом возрасте. Рахиль, старшая сестра, умерла от тифа в 1918 г., Абрам, старший брат, покинул Россию в 1913 г. и жил в Лондоне, младший брат Вениамин умер молодым, а другой младший брат, Исаак, кандидат биологических наук, – стал жертвой Холокоста, младшая сестра Мириам (Мира) стала врачом [1]. По словам Леонида Исааковича Скобло (племянника М. С.), о своих родителях его дядя никогда не рассказывал<sup>3</sup>. Залман Скобло

<sup>1</sup>Авторы выражают сердечную благодарность внучке М.С. Скобло Ирине Васильевне Кытмановой за предоставленные материалы и помощь в подготовке данной статьи.

<sup>2</sup>В личном деле слушателя Военно-медицинской академии М.С. Скобло имеется рапорт с просьбой переменить имя и отчество Меер Залманович на Макс Соломонович.

<sup>3</sup>Встреча с Л.И. Скобло одного из авторов статьи (Б.Л.) состоялась 22.08.2018 в Санкт-Петербурге.



В кругу семьи (не позднее 1919). Слева направо: в первом ряду — Эсфирь, Песя Боруховна, неизвестный, во втором ряду — Меер (Макс), Мириам (Мира), Вениамин, Исаак (фотография из личного архива И.В. Кытмановой)

Among the family (before 1919). From left to right: first row — Esther, Pesya Borukhovna, unidentified person, second row — Meer (Max), Miriam (Mira), Veniamin, Isaac (photo from the private archive of I.V. Kytmanova)

был ортодоксальным евреем, являлся казначеем местной синагоги и держал москательную лавку. По словам Л.И. Скобло, дед был большим любителем чая, а если что-то не нравилось — швырял чашку на пол. На самом деле главой семьи была его жена Песя Боруховна Соркина.

В 1918 г. Меер Скобло с золотой медалью окончил витебскую гимназию и поступил в Военно-медицинскую академию (ВМА) в Петрограде. В январе 1919 г. принят в члены ВКП(б). Как он напишет в конце 50-х годов в своем заявлении о получении персональной пенсии, «состоял членом первой парторганизации Военно-Медицинской Академии в числе 8 человек, проводившей работу по советизации Академии. Весной 1919 г. по партмобилизации был направлен на фронт гражданской войны комиссаром 2-го полка Первой стрелковой дивизии 6-й Армии Северного фронта. По ликвидации фронта, в начале 1920 г., мобилизован на укрепление транспорта, назначен заместителем начальника Дорполита Ташкенской жел[елезной] дороги (г. Оренбург)<sup>4</sup>. В связи с болезнью направлен на советскую работу: с конца 1920 г. по конец 1921 г. был секретарем и членом президиума витебского губисполкома, а затем командирован ВКП(б) в ВМА

для продолжения образования. Окончив ее в 1926 г., остался в аспирантуре при кафедре нервных болезней, руководимой М.И. Аствацатуровым [2, л. 150]. После окончания аспирантуры в 1929 г. — ассистент на той же кафедре [3, л. 97]. В годы учебы в ВМА женился на однокурснице — Берте Александровне Рибущ из Пскова, которая стала впоследствии офтальмологом.

В заявлении на получение персональной пенсии М.С. Скобло упоминает о своей партийной и общественной работе в 20–30-е годы: руководил кружками в сети партпросвещения, был председателем совета старост ВМА, секретарем партийной ячейки научных работников ВМА и выполнял различные поручения партбюро и районного комитета ВКП(б), неоднократно избирался членом партбюро ВМА.

Ученик В.М. Бехтерева проф. М.И. Аствацатуров (1877–1936), в течение 20 лет (1916–1936) возглавлявший кафедру нервных болезней ВМА, в 1924 г. организовал и возглавил нервное отделение больницы им. Мечникова в Ленинграде, а в 1930 г. стал консультантом Института хирургической невропатологии (см. ниже) [4, с. 234]. Он являлся основоположником биогенетического (или исторического) направления в неврологии, пытаясь связать закономерности развития

<sup>4</sup>Здесь и далее, кроме специально оговоренных случаев, приводятся материалы из личного архива И.В. Кытмановой, находящегося в Санкт-Петербурге.



Гимназист Меер Скобло (фотографии из личного архива И. В. Кытмановой)

Grammar school student Meer Skoblo (photos from the private archive of I. V. Kytmanova)



Преподаватель кафедры нервных болезней, военврач 2-го ранга М.С. Скобло (1933) (фотография из музея истории Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова)

Lecturer at the Department of Neurological Disorders, army doctor 2<sup>nd</sup> rank M.S. Skoblo (1933) (photo from the History Museum of the S.M. Kirov Military Medical Academy)

симптомов заболеваний нервной системы с эволюционным учением Дарвина, а также изучал проблему боли. Под его руководством было издано «Руководство по военной травматологии», 2 главы в котором («Травматические и огнестрельные ранения спинного мозга» и «Травматические и огнестрельные ранения головного мозга») были написаны М.С. Скобло [5, 6]. Многие научные работы М.С. Скобло развивают идеи Аствацатурова [7–15].

В личном архиве М.С. Скобло сохранился набросок речи, по-видимому, произнесенной на похоронах Аствацатурова (см. приложение). Примечательно, что М.С. Скобло обращается к своему учителю на «ты». Он подробно и эмоционально говорит как о его научных достижениях, так и врачебных и человеческих качествах, характеризует созданную им школу. Самые трудные диагностические задачи Аствацатуров, по словам Скобло, решал «с эллинской ясностью и легкостью».

В 1933 г. М.С. Скобло демобилизовался из ВМА, а в следующем году стал заведующим кафедрой нервных болезней 3-го Ленинградского медицинского института [16, 17]. В его личном архиве сохранилась копия рекомендации М.С. Аствацатурова, датированная 22.05.1934, где дана высокая оценка соискателю: «За время своей восьмилетней работы при кафедре нервных болезней Военно-Медицинской Академии д-ром Скобло произведены ряд самостоятельных научных исследований по различным разделам теоретической



и клинической неврологии. Результаты этих исследований, напечатанные в различных русских и зарубежных журналах, свидетельствуют об умении автора правильно ставить научные вопросы и планомерно идти к их разрешению, о его прекрасном знакомстве со специальной литературой и способности внимательно наблюдать и сопоставлять результаты наблюдений.

Несмотря на сравнительно небольшой срок клинической работы д-р М.С. Скобло, благодаря своим выдающимся способностям, трудолюбию и исключительной преданности научным интересам, достиг той степени совершенства, которая дает основания несомненно считать его одним из наиболее выдающихся представителей кадра молодых клиницистов и научных исследователей в области неврологии».

### В ИНСТИТУТЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТОЛОГИИ

С 1929 по 1937 г. М.С. Скобло совмещал работу на кафедре неврологии ВМА, а затем 3-го Ленинградского медицинского института с работой в Институте хирургической невропатологии, где в 1929–1931 гг. был заместителем директора по административно-хозяйственной части, в 1931–1936 гг. — заместителем директора по науке, с 26 января (после смерти С.П. Федорова) по 1 декабря 1936 г. — директором<sup>5</sup>.

На рубеже 20-х и 30-х годов нейрохирургия все чаще стала рассматриваться как самостоятельная дисциплина. «Неврохирургия, пионерами которой по справедливости следует считать таких выдающихся людей, как Horsley, von Eiselsberg, F. Krause, в настоящее время настолько разрослась, что вполне может считаться совершенно самостоятельной отраслью медицинских знаний и не может уже рассматриваться как отдел общей хирургии», — писал М.С. Скобло в программной статье «Неврохирургия и проблема кадров» [18]. По его словам, самым важным фактором успеха нейрохирургии является «изучение физиологии, патологии нервной системы человека на операционном столе, создание новой главы медицинской науки — неврофизиологии живого человека» [18].

Приводя в качестве примера учение Отфрида Фёрстера о фокальной эпилепсии, М.С. Скобло пишет, что подобные исследования «весьма обогатили учение о локализации и имеют весьма важное практическое значение для уточнения диагностики: эти достижения добыты благодаря выходу за пределы ограниченного экспериментирования на животных операциями

на людях в комбинировании с экспериментом на живом человеке, без всякого, конечно, вреда для него». Курсивом выделена мысль о том, что количество операций на нервной системе настолько увеличилось, что становится непосильным для общего хирурга и требует «объединения и сочетания в одном лице способов диагностики и лечения. Мы можем поэтому определить предмет неврохирургии как науки о хирургических способах лечения заболеваний нервной системы на основе детального знакомства с неврологией. *Хирургическая невропатология есть неврология плюс хирургическая оперативная техника* (курсив М.С. Скобло. — прим. авт.)». Далее М.С. Скобло отмечает крайнее отставание СССР в развитии этой науки и недостаток кадров. В связи с прогнозируемым увеличением числа нейрохирургических больных в войне ближайшего будущего предлагалось ввести преподавание основ нейрохирургии в вузах при клиниках нервных болезней на правах приват-доцентур, а также создать кафедры нейрохирургии при институтах усовершенствования врачей и аспирантуру при этих кафедрах. Вопрос о том, из кого готовить нейрохирургические кадры (из хирургов или из невропатологов), по его мнению, мог быть решен компромиссно: их можно готовить из тех и других.

Научно-практический институт хирургической невропатологии был открыт в июле 1926 г. доцентом хирургической невропатологии А.Г. Молотковым по приказу Ленинградского губернского отдела здравоохранения (№ 15 от 09.01.1925) на базе Александринской женской больницы. В экспериментальном отделении, возглавляемом А.Д. Сперанским, в конце 20-х годов М.С. Скобло изучал на собаках физиологию серого бугра. Результаты этой работы были опубликованы на русском и немецком языках [19, 20]. Под руководством Б.С. Дойникова М.С. Скобло исследовал вторичное перерождение первичных зрительных путей в эксперименте на кроликах и написал об этом статью в ведущий немецкий журнал по неврологии и психиатрии [21].

«Ленинградский Институт Хирургической Невропатологии является по своим специальным задачам единственным учреждением в Республике, принужден удовлетворять нужды не только в Губернском и Областном масштабе, но и в масштабе Всесоюзном», — отмечал Молотков при подведении итогов первого года работы нового учреждения [22]. Хирургия периферических нервов и нейродегенеративных расстройств, а также хирургия боли доминировали в научной тематике института. В Ленинграде получает развитие

<sup>5</sup>Согласно справке от 12.09.1955, подписанной директором Ленинградского научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова, М.С. Скобло работал в ленинградском Институте хирургической невропатологии с 3 января 1929 г. по 20 мая 1931 г. зам. директора по административно-хозяйственной части, с 20 мая 1931 г. по 26 января 1936 г. — зам. директора, с 26 января 1936 г. — директором. 1 декабря 1936 г. освобожден от обязанностей директора и назначен заведующим мужским отделением с зарплатой 3200 руб. в месяц.

хирургия вегетативной нервной системы. Как продолжение исследований R. Leriche, T. Ionescu, В.А. Оппеля здесь формируется физиологическая хирургия.

В 1929 г. Молотков предпринял неординарный шаг, попросив С.П. Федорова занять директорский пост, а сам стал его заместителем<sup>6</sup>. Проводились многочисленные фундаментальные и прикладные исследования, результаты которых издавались в виде монографий и сборников научных трудов [24]. Как отмечено в паспорте института, в 1935 г. на 60 койках было пролечено 485 больных, в том числе 141 — с опухолями центральной нервной системы и 350 — с повреждениями периферической нервной системы. Проведено 380 операций, смертность составила 5,9 %, а смертность после операций на головном мозге была значительно выше — 35 % (против 78 % в 1934 г.) [1, л. 15]. Основной хирургический инструментарий был изношен более чем на 50 % [16, л. 30]. Библиотека института насчитывала 626 книг (из них 86 иностранных) и выписывала 19 журналов (в том числе 4 иностранных) [1, л. 18]. Наркомздрав выделил средства на надстройку 2 этажей. В итоге в 1937 г. планировалось увеличить хирургическое отделение с 60 до 130 коек [1, л. 3 (об.)].

В плане научных работ Института хирургической невропатологии Ленинградского горздравотдела на 1937 г. в качестве проблематики, над которой работает клиническое отделение, перечислены опухоли головного и спинного мозга, заболевания периферической нервной системы, боли, вегетативная нервная система, спонтанная гангрена. При этом опухоли центральной нервной системы указаны в качестве основной проблемы, которую планировалось изучать путем пересадок и прививок по методу клеточных культур [25, лл. 64–79]. М.С. Скобло сыграл важную роль в модернизации института и развертывании в нем научно-исследовательской работы. Он пробыл в должности директора менее года (с 26 января по 1 декабря 1936 г.), поскольку 26 ноября 1936 г. заседание бюро Куйбышевского районного комитета ВКП(б) решило М.С. Скобло, «как бывшего в прошлом активного троцкиста, сохранившего до последнего времени связи с участниками троцкистско-зиновьевской контрреволюционной банды, из рядов ВКП(б) исключить» [26, л. 52].

### ДОКТОРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

В середине 30-х годов в СССР была возобновлена дореволюционная практика написания и публичной защиты диссертаций по всем отраслям знания, причем введена двухступенчатая система научных степеней, аналогичная немецкой. Так появились кандидатские и докторские диссертации, защищавшиеся в ученых



Поля головного мозга (рисунок из докторской диссертации М.С. Скобло [27])  
Areas of the brain (figure from M.S. Skoblo's DSc dissertation [27])

советах НИИ и вузов и утверждавшиеся Высшей аттестационной комиссией с присуждением соискателям ученых степеней кандидата и доктора соответствующих наук. Как правило, получить профессорскую должность и звание можно было только после защиты докторской.

В декабре 1935 г. приват-доцент М.С. Скобло блестяще защитил докторскую диссертацию «Симптоматическая эпилепсия (эпилепсия при хирургических заболеваниях нервной системы — опухолях, абсцессах, арахноидитах и травмах)» на открытом заседании ученого совета Института хирургической невропатологии под председательством засл. деят. науки, проф. А.Д. Сперанского.

Диссертация начинается подробным историческим очерком, в котором показано изменение представлений о падучей болезни с античности до начала XX в. «Мы находимся сейчас в самой интенсивной фазе изучения эпилепсии, связанной с необходимостью пересмотра старых установок и ценностей», — пишет М.С. Скобло [27].

Затем идут главы, посвященные джексоновской эпилепсии, ауре, эпилепсии при мозговых опухолях, пограничным с эпилепсией состояниям при опухолях головного мозга (этиологии эпилепсии при мозговых опухолях, взаимосвязи сна и эпилепсии, мигрени и эпилепсии, обморочным состояниям, кивательным судорогам), структуре эпилептического припадка (все-го 5 глав).

<sup>6</sup>Биограф С.П. Федорова ошибочно утверждает, что институт был создан по его инициативе, а после смерти Федорова был возглавлен А.Л. Поленовым [23, с. 116].

характер припадков по отношению к  
170 верифицированным опухолям.

|                                              | кол-во | лобн.-<br>доля | височн. | лобно-<br>темен. | темен.-<br>затыл. | лобно-<br>височн.-<br>темен. | затыл.-<br>вертебр. | сложн. | сложн.-<br>параселл. | сложн.-<br>параселл.-<br>вертебр. | сложн.-<br>параселл.-<br>вертебр.-<br>затыл. | сложн.-<br>параселл.-<br>вертебр.-<br>затыл.-<br>лобн.-<br>доля |
|----------------------------------------------|--------|----------------|---------|------------------|-------------------|------------------------------|---------------------|--------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| общие припадки                               | 30     | 9/8            | 1/2     | 3/26             | 9/2               | 1/2                          | 9/17                | 4/58   | 9/8                  | -                                 | -                                            | -                                                               |
| локализи- р. джек-<br>сон. припадки          | 7      | -              | 1       | 4                | -                 | -                            | 2                   | -      | -                    | -                                 | -                                            | -                                                               |
| генерализиро-<br>ван. джек-<br>сон. припадки | 23     | -              | 1       | 12               | -                 | -                            | 9                   | -      | -                    | -                                 | -                                            | 1/3                                                             |
| абортивные и<br>атипичные припадки           | 10     | 1              | -       | -                | -                 | -                            | -                   | 4      | 1                    | -                                 | 4                                            | -                                                               |
| общее количество                             | 70     | 10             | 9       | 19               | 2                 | 1                            | 13                  | 8      | 3                    | -                                 | 4                                            | 1                                                               |

Характеристика эпилептических припадков (таблица из докторской диссертации М.С. Скобло [27])

Characteristics of epileptic seizures (table from M.S. Skoblo's DSc dissertation [27])

Материалом диссертации послужили около 200 случаев различных эпилептических приступов без какой-либо статистической обработки. В тексте приводятся подробные выписки из историй болезни. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство больных умерли до операции от вклинения мозга либо во время или сразу после операции от кровотечения и шока. В качестве диагностического метода использовалась пневмоэнцефалография, что также могло привести к летальному исходу. Ангиография не применялась. Многие диагнозы не верифицированы.

Следует отметить прекрасный литературный язык, которым написана эта работа. М.С. Скобло широко цитирует научную литературу на немецком, английском и французском языках, включая недавно опубликованные работы Отфрида Фёрстера и Уайлдера Пенфилда. Он приходит к выводу об искусственности разделения эпилепсии на симптоматическую и генуинную и предлагает отказаться от термина «генуинная эпилепсия»: «Есть только одна эпилепсия — эпилепсия симптоматическая, протекающая в форме общих, частичных и абортивных припадков». Он утверждает, что джексоновские и идиопатические припадки «тесно связаны между собой гаммой взаимных переходов и представляют собой различные степени и формы нарушения жизнедеятельности нервной системы».

По мнению автора, эпилептогенные факторы при мозговых опухолях многообразны: одни связаны с механическим давлением самой опухоли (менингиомы), другие — с водянкой, местным отеком, реактивным воспалением мозговых оболочек и сосудистыми изменениями (при глиомах).

Как считает М.С. Скобло, «эпилептический приступ конструируется всеми отделами головного мозга — от продолговатого мозга до мозговой коры». «Изучение разнообразия картин припадков в зависи-



Профессор М.С. Скобло накануне ареста (1936) (фотография из личного архива И.В. Кытмановой)

Professor M.S. Skoblo prior to arrest (1936) (photo from the private archive of I.V. Kytmanova)

мости от локализации патологического процесса может быть уподоблено физиологическому эксперименту. Ценность его заключается в том, что этот эксперимент ставится самой природой над мозгом человека, и выводы, из него происходящие, применяются для объяснения эпилепсии человека. История медицины демонстрирует много примеров того, что патология нервной системы может служить ключом к разгадке многих явлений физиологии нервной системы, и путь изучения физиологии нервной системы через клиническую патологию, при помощи патологии является таким же закономерным и ценным, как путь прямых физиологических экспериментов на животных», — подчеркивает он [27]. Эти утверждения перекликаются со словами Н.Н. Бурденко на Первой сессии нейрохирургического совета в мае того же года: «Для нас является принципом, что операция должна идти с точностью апробированного физиологического опыта, особенно в отношении операции без витальных показаний» [28].

Официальными оппонентами были ведущие ленинградские неврологи — проф. С.Н. Давиденков и проф. И.Я. Раздольский, а также заведующий кафедрой патофизиологии 3-го Ленинградского мединститута проф. В.С. Галкин. Все они высоко оценили диссертацию М.С. Скобло. С.Н. Давиденков назвал ее «совершенно исключительной по ценности своих исследований», хотя и отстаивал право генуинной эпилепсии на существование<sup>7</sup>. В качестве неофициального оппонента выступил председатель совета А.Д. Сперанский.

В 1936 г. Высшая аттестационная комиссия присудила М.С. Скобло ученую степень доктора медицинских наук и звание профессора.

<sup>7</sup>Стенограмма защиты имеется в личном архиве И.В. Кытмановой.



## НА КОЛЫМЕ

«В конце апреля 1937 г. я был арестован и осужден к 10 годам заключения в лагерях. Срок заключения я отбывал на Колыме, в г. Магадане, где работал до 1946 г. заведующим нервным отделением горбольницы и консультантом поликлиники МВД», — пишет М.С. Скобло в автобиографии<sup>8</sup>. Согласно выданной в 1956 г. справке, «отбывал наказание в исправительно-трудовых лагерях с 28.04.37 года по 29.04.46. На территории Магаданской области отбывал наказание с 15 января 1938 г.». По приговору его имущество было конфисковано.

Через пару лет после ареста брат М.С. Скобло Исаак пишет заявление на имя председателя Верховного Суда СССР с просьбой о пересмотре дела, к которому прилагает жалобу своего брата, осужденного выездной комиссией Военной коллегии Верховного Суда СССР в г. Ленинграде 9 октября 1937 г. по п. 8 и 11 ст. 58 к 10 годам тюремного режима, замененного лагерем. «Я знаю своего брата как человека, который всю свою жизнь, все свои силы отдавал социалистическому строительству родины, партии, верным сыном которой всегда являлся. Осуждение его является роковой ошибкой, в результате которого он жестоко страдает, семья его разрушена, а сам он лишен возможности полезно и плодотворно работать», — отмечает Исаак Скобло. Далее он пишет: «Как указано в жалобе брата, после суда над ним была арестована 10 сентября 1937 г. его жена Скобло Берта Александровна, которая 9 октября 1937 г. была осуждена особым совещанием на 6 лет исключительно из-за мужа. Одновременно была репрессирована мачеха жены моего брата, которая вместе с двумя малолетними детьми была сослана в Казахстан. <...>

Направляю Вам также копию заявления жены моего брата, так как до настоящего времени она еще не освобождена, и прошу дать надлежащий ход ее делу. Прошу Вас принять во внимание, что дети ее глубоко страдают и морально, и физически».

Подробности следствия и суда изложены в письме М.С. Скобло, направленном 1 февраля 1955 г. в Управление КГБ по Ленинградской области: «При аресте в апреле 1937 г. мне было объявлено предварительное обвинение по ст. 58 п. 10–11». При этом никаких доказательств контрреволюционной деятельности у следствия не было, и М.С. Скобло предложили рассказать о ней самому. Эти обвинения он решительно отверг, и затем подвергся пыткам: «Допросы вели 3 следователя, которые работали по 8 часов посменно; допросы велись круглосуточно и меня только отпускали при-

нять пищу и сейчас же снова вызывали. Допросы заключались только в требовании, с применением грубой брани и унижительных насмешек, рассказать о своей контрреволюционной деятельности. Во время допроса меня заставляли находиться только в вертикальном положении и сидеть не разрешали. В течение первых 3-х или 4-х суток бессонницы и пребывания в вертикальном положении я находился в состоянии возбуждения, воевал со следователями, пытаюсь воздействовать на их разум и логику. Я им рассказал свою биографию, свою жизнь, которая вся состояла с юных лет только в беззаветном служении партии и народу. Я рассказал следователю, что в юные годы в 1918–19 г. принимал активное участие в борьбе с контрреволюционными, враждебными элементами в Военно-Медицинской Академии и боролся за советизацию ВМА. Мне было заявлено, что эта моя деятельность по борьбе с реакционной профессурой и студенчеством в Академии и была контрреволюционной, что такова была деятельность всей партийной ячейки. К этому времени на 5-е или 6-е сутки в моем физическом состоянии произошел перелом. Я стал вялым, на ногах появились отеки. Все стало безразличным, я понял, что участь моя предрешена, и хотелось только скорей избавиться от допросов, отдохнуть любой ценой. Я заявил, что если та деятельность, которой я всегда гордился — борьба с реакционной профессурой и студенчеством Вами называется контрреволюционной, то я признаюсь, что был участником контрреволюционной организации...» В результате М.С. Скобло подписал заранее заготовленный протокол, и его оставили в покое на 3,5 мес. Восьмого сентября 1937 г. ему вручили обвинительное заключение, где фигурировало уже обвинение в терроризме (ст. 17–58, п. 8–11). Утверждалось, что М.С. Скобло якобы входил в состав террористической группы, возглавлявшейся заведующим горздравотделом Ленинграда Богеном<sup>9</sup>. На суде Скобло собиравался дать подробные объяснения: «...по прочтении обвинительного заключения я решил, что меня приговорят к высшей мере наказания — расстрелу. Я подумал, что спасу себе жизнь, если признаю себя виновным». Но суда как такового не было: вся процедура заняла 1–2 мин. Среди членов суда был председатель трибунала Ленинградского военного округа Мазюк, с которым М.С. Скобло был ранее знаком. В 1941 г. они вновь встретились. М.С. Скобло вспоминал об этом так: «...в качестве заключенного больного он поступил в отделение больницы, где я работал в Магадане. Я его спросил, помнит ли он мое дело, он мне ответил, что помнит прекрасно, что дела никакого

<sup>8</sup>Здесь и далее все цитаты приводятся по документам из личного архива И.В. Кытмановой.

<sup>9</sup>Давид Григорьевич Боген (Каценеленбоген) (1899–1937) — заведующий Ленгорздравотделом с 1932 г. по май 1937 г. Окончил гимназию в Витебске, в 1918 г. поступил слушателем в ВМА. В 1919 г. ушел добровольцем на гражданскую войну, вернулся к учебе в 1921 г., окончил ВМА в 1926 г. В ноябре 1937 г. был приговорен к расстрелу «за контрреволюционную деятельность». Реабилитирован посмертно в 1956 г. [29].



не было, что им в тот момент приказали так сделать, и они так сделали, т. е. осудили меня к 10 годам»<sup>10</sup>.

О пребывании М.С. Скобло на Колыме сохранились разрозненные свидетельства. Писатель Варлам Шаламов<sup>11</sup>, работавший лагерным фельдшером, упоминает о нем в «Колымских рассказах». Он пишет, что они вместе мыли пол на магаданской пересылке весной 1939 г. (рассказы «Курсы» [30] и «Тифозный карантин» [31]).

Есть свидетельство актрисы Иды Варпаховской<sup>12</sup>: «В больнице меня осмотрел профессор Скобло — светило медицины, он тоже «проживал» в лагерях — и определил болезнь Рейно. Это красивое название дало мне освобождение от ночных работ и направление в руководный цех» [32].

Согласно имеющимся в архиве М.С. Скобло документам, он провел в Магадане более 8 лет (с 15 января 1938 г. по 1 августа 1946 г.). По рассказам родственников, он был «доходягой» на общих работах, но во время одной из проверок в составе комиссии случайно оказался один из его бывших аспирантов, и, хотя прилюдно он и «не узнал» своего профессора, тем не менее поспособствовал переводу его истопником в баню. Это спасло ему жизнь. Возвращению М.С. к врачебной практике также способствовал случай, когда для постановки диагноза заболевшему сыну высокопоставленного лагерного начальника в силу недостаточной компетентности местных врачей были призваны медики-заключенные. В их числе был и М.С., который поставил правильный диагноз, после чего лагерное начальство решило использовать его непосредственно по врачебной специальности. С января 1943 г. по август 1946 г. Скобло работал в Магаданской краевой больнице в качестве врача-невропатолога, заведующего неврологическим отделением, консультанта-невропатолога и психиатра. В его личном архиве сохранилась характеристика для снятия судимости, подписанная начальником управления Магаданского лагеря старшим лейтенантом Гридасовой: «Скобло М.С. за время пребывания в Магаданских лагерях проявил [себя] как честный и добросовестный медицинский работник. Являясь высоким специалистом в области невропатологии и нейрохирургии, он вел большую работу в нервном отделении Магаданской городской больницы и был консультантом психиатрического отделения больницы УСВИТЛ [Управления Северо-Восточных исправительно-трудовых лагерей]. К работе внимателен, чуток к больным. Внедряя новые

методы лечения и изучая их результаты, врач Скобло достиг в своей клинической работе больших результатов. По его инициативе в Больнице стали проводиться первые нейрохирургические операции и углублялась патолого-анатомическая работа над случаями нервных заболеваний. Добросовестное, внимательное, чуткое отношение к делу, а также высокие знания по своей специальности создали врачу Скобло большой авторитет среди вольнонаемного населения и врачей Колымы. Скобло М.С. имел звание отличника производства и был неоднократно премирован. За высокие производственные показатели и примерное соблюдение лагерного режима Скобло был снижен срок наказания на 8 месяцев и второй раз на 4 месяца».

Примечательна также характеристика М.С. Скобло за подписью главного врача Магаданской краевой больницы Захара Давыдовича Зараховича, датированная 30.07.1946: «Высоко эрудированный и образованный врач, клиницист с широким кругозором, прекрасный диагност, врач-мыслитель, он с первых дней своей работы стал организатором и средоточием всей научной постановки дела в нашей больнице. С первых шагов своей деятельности доктор Скобло стал широко применять новейшие методы исследования и лечения, до него неприменявшиеся. Ему принадлежит почин организации в нашей больнице нейрохирургической работы и ее дальнейшее развитие. Его доклады и демонстрации всегда были образцом логической ясности и законченности научной мысли, и при всей своей глубине отличались доходчивостью и живостью изложения.

Доктор Скобло принадлежит к разряду врачей, которые не замыкаются в узких рамках только своей специальности, его одинаково с вопросами медицины интересовала философия, история, социальные дисциплины, и в частных беседах с ним наши врачи черпали много ценных и интересных сведений.

Пользуясь знанием иностранных языков, доктор Скобло систематически знакомил врачей с новостями англо-американской медицины, что позволяло нам быть постоянно в курсе ее новейших достижений и использовать их в своей практике.

Исключительно чуткий врач с отзывчивым сердцем, врач-гуманист, человеколюбец, он в короткий срок снискал любовь, привязанность и благодарность его бесчисленных пациентов, неизменно пользовался большой популярностью и уважением широких масс.

<sup>10</sup>Диввоенюрист Александр Иванович Мазюк (1893–1941) арестован 4 июля 1938 г. по обвинению в участии в военном заговоре. Особым совещанием при НКВД СССР 17 апреля 1940 г. приговорен к 8 годам заключения в исправительно-трудовом лагере. Наказание отбывал в Северо-Восточных лагерях, где умер 23 ноября 1941 г. Постановлением военного трибунала Ленинградского военного округа от 26 декабря 1955 г. полностью реабилитирован [33].

<sup>11</sup>Варлам Тихонович Шаламов (1907–1982) — известный прозаик и поэт, находился в заключении на Колыме с 1938 по 1956 г., с 1946 г. работал там лагерным фельдшером.

<sup>12</sup>Ида Самуиловна Варпаховская (урожденная Гекдишман) (1911–1999) работала в лагере на Колыме швеей, осенью 1943 г. переведена в качестве певицы в женский отдельный лагерный пункт (г. Магадан), где была организована культбригада [34].

Прекрасный отзывчивый товарищ, выдержанный, корректный человек, он был гордостью нашего коллектива, и каждый, кому посчастливилось работать вместе с ним, сохранит надолго самые лучшие и теплые воспоминания о его обаятельной личности»<sup>13</sup>.

Летом 1946 г. М.С. Скобло был уволен с должности заведующего нервно-психиатрическим отделением как инвалид II группы и ему был разрешен выезд на «материк».

### СИБИРСКАЯ ССЫЛКА

В Ленинград М.С. Скобло вернуться не мог (политические заключенные после отбытия срока на 5 лет лишались права проживать в Москве и Ленинграде) и поехал в Томск. Во-первых, там находилась его семья — дети и жена Берта Александровна, высланная на поселение после пятилетнего заключения в лагере как член семьи изменника Родины и работавшая врачом-офтальмологом, во-вторых, в Томском государственном медицинском институте им. В.М. Молотова (ныне Сибирский государственный медицинский университет) ему предложили занять должность профессора кафедры нервных болезней (приказ № 186 от 20.09.1946), руководимой доцентом Н.В. Шубиным<sup>14</sup>. Согласно справке, подписанной заведующим клиникой нервных болезней Н.В. Шубиным, профессор М.С. Скобло за время работы в клинике с 16.09.1946 по 19.04.1949 читал лекции студентам санитарно-гигиенического, стоматологического и педиатрического факультетов и руководил научной работой части сотрудников клиники по разделу нейроинфекций (рассеянному склерозу и рассеянному энцефаломиелиту). Он также состоял с 1947 по 1949 г. консультантом-невропатологом городской клинической больницы, и, согласно справке за подписью главного врача больницы С. Бейлина и заведующего хирургическим отделением проф. К. Черепнина, «принимал деятельное участие в научных конференциях больницы и зарекомендовал себя добросовестным работником и большим специалистом в вопросах невропатологии и нейрохирургии».

В 1948 г. в журнале «Невропатология и психиатрия» вышла статья М.С. Скобло «Клещевой энцефалит и паркинсонизм» [35]. В ней описаны 2 случая клещевого энцефалита с доминированием в клинической картине стриарных симптомов. В этом же году он выступил с докладом о рассеянном склерозе на III Всесоюзном съезде невропатологов и психиатров в Западной Сибири.

Однако М.С. Скобло стремится вернуться в Ленинград. В этой связи примечательна характеристика, датированная февралем 1947 г. и подписанная действительным членом АМН СССР, директором Ленинградского нейрохирургического института проф. А.Л. Поленовым: «Проф. Скобло М.С. мне известен в течение ряда лет как весьма добросовестный и высококвалифицированный научный работник и клиницист-невропатолог».

Широко образованный невропатолог профессор Скобло М.С. давно оценил значение нейрохирургии для изучения физиологии и патологии нервной системы человека, а также оборонное значение этой молодой отрасли медицины нашей страны.

Профессор Скобло М.С. в свое время приложил немало усилий для развития нейрохирургического института в Ленинграде, который в настоящее время превратился в крупное, замечательно организованное научное и лечебно-практическое учреждение в нашей стране.

Значительная часть научных исследований проф. Скобло М.С., посвященных хирургическим заболеваниям нервной системы, зародилась и выполнена в Институте, сюда же относится и его диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук на тему «Симптоматическая эпилепсия».

Указанные работы являются продуктом самостоятельного творчества проф. Скобло М.С. и освещают оригинально различные сложные вопросы патологии нервной системы и нейрохирургической клиники. Докторская диссертация Скобло М.С. является ценным вкладом в науку и вносит много нового в изучение такой сложной проблемы, какой является эпилепсия.

В настоящее время проф. Скобло М.С. работает над разработкой и изучением нового отдела неврологии — вегетативной невропатологии. В Ленинградском Нейрохирургическом Институте хирургия вегетативной нервной системы и изучение патологии этой системы находится в центре внимания. Считаю поэтому, что работа проф. Скобло М.С. в институте была бы весьма ценной и желательна.

Проф. Скобло М.С. всегда отдавал и отдает и сейчас все свои знания и опыт, как честный и преданный Советской власти человек.

Считал бы весьма важным воздать проф. Скобло М.С. для работы в соответствующие мед. учреждения г. Ленинграда, где наиболее широко и плодотворно могли бы получить развитие его клинический талант и педагогический опыт».

<sup>13</sup>В списке научных трудов проф. М.С. Скобло указаны 2 статьи, опубликованные в «Сборнике работ врачей Дальстроя» («О клинике поражения промежуточного мозга при авитаминозе» (№ 1 за 1925 г.) и «О феноменах реперкуссии в неврологии» (№ 2 за 1946 г.). Найти этот сборник в Центральной научной медицинской библиотеке не удалось.

<sup>14</sup>Шубин Николай Васильевич (1894—1984) — выпускник Томского государственного университета, невропатолог, кандидат медицинских наук (1953), заведующий кафедрой нервных болезней Томского медицинского института с 1936 по 1973 г. (см. фонд Р-1553 в Государственном архиве Томской области).

К этой характеристике присоединили свои подписи действительный член АМН СССР проф. Ю.Ю. Джанелидзе и акад. А.Д. Сперанский. Согласно пометке М.С. Скобло, она была изъята при аресте 19.04.1949.

В личном архиве М.С. Скобло сохранилось напечатанное на бланке письмо директора Института общей и экспериментальной патологии акад. А.Д. Сперанского министру государственной безопасности СССР генерал-лейтенанту В.С. Абакумову от 04.07.1947. Сперанский присоединяется «к ходатайству доктора мед. наук, профессора Скобло Макса Соломоновича о разрешении ему жить и работать в г. Ленинграде», мотивирует свою просьбу плохим состоянием здоровья М.С. Скобло, которого называет выдающимся исследователем, а также подчеркивает желание «ряда научных кругов Ленинграда иметь его в числе научных работников этого города».

«В 1949 году я был повторно арестован и с апреля по декабрь 1949 г. содержался в тюрьме, где подвергался ряду унижительных допросов... В октябре 1949 г. мне было предъявлено постановление Особого Совещания о поселении меня в Красноярский край. 5 лет я провел в ссылке и находился в трудных условиях жизни и работы. Много мне пришлось перетерпеть унижений и моральных страданий, тем не менее мое мировоззрение и политические настроения не изменились», — пишет М.С. Скобло в вышеупомянутом письме в Управление КГБ по Ленинградской области. Далее он упоминает, что стал инвалидом, но не имеет права на пенсию, поскольку годы заключения не засчитываются в трудовой стаж, и требует полной реабилитации.

«С 1949 по 1955 г. работал в г. Канске — зав[едующим] нервн[ым] отделением горбольницы и [в] п/я 235 МВД СССР [—] консультантом-невропатологом и психиатром. Определением Военной Коллегии Верх[овного] Суда СССР от 6/X 1954 г. приговоры по моему делу от 1937 и 1949 г. отменены, а само дело было

прекращено Постановлением Комитета Госбезопасности по Ленинградской области от 6/IV 1955 г.», — пишет он в автобиографии.

Летом 1953 г. Л.И. Скобло навесит своего дядю, находившегося в ссылке на ст. Решеты, в центре Краслага, где М.С. Скобло работал главным врачом больницы. Они шли вдоль лагерных бараков, огражденных колючей проволокой. «Тут все мои больные — с той, и с этой стороны проволоки», — заметил М.С. Скобло. У них с женой было свое хозяйство — огород, курятник.

### ВОЗВРАЩЕНИЕ В ЛЕНИНГРАД

В 1955 г. М.С. Скобло был полностью реабилитирован и вернулся в Ленинград, а в 1956 г. восстановлен в рядах КПСС, однако устроиться на работу в качестве научного сотрудника НИИ не смог. Он просит о помощи в трудоустройстве акад. А.Д. Сперанского и начальника Главного военно-медицинского управления Министерства обороны СССР академика АМН СССР Е.И. Смирнова. Никакого результата эти обращения не дали.

В письме, адресованном Президиуму XXI съезда КПСС (проходившего в Москве с 27 января по 5 февраля 1959 г.), М.С. Скобло пишет, что сохраняет интерес к научно-исследовательской работе. В течение 3 лет он безрезультатно обращался в Минздрав РСФСР с просьбой о предоставлении должности заведующего отделением или старшего научного сотрудника в Ленинградском нейрохирургическом институте, Нервно-психиатрическом институте им. В.М. Бехтерева или клинике нервных болезней Института физиологии АН СССР, однако ему предлагали должность заведующего кафедрой нервных болезней в Благовещенске и Чите.



М.С. и Б.А. Скобло с дочерью Александрой около своего дома на ст. Решеты (начало 1950-х) (фотография из личного архива И.В. Кытмановой)

M.S. and B.A. Skoblo with their daughter Alexandra next to their house at the Reshety station (early 1950s) (photo from the private archive of I.V. Kytmanova)



М.С. Скобло в своем кабинете (1950-е) (фотография из личного архива И.В. Кытмановой)

M.S. Skoblo in his office (1950s) (photo from the private archive of I.V. Kytmanova)





Неврологический молоточек М.С. Скобло (фотография Б.Л. Лихтермана)

*M.S. Skoblo's neurological hammer (photo by B.L. Lichterman)*

От этих предложений он отказался, ссылаясь на подорванное здоровье (стал плохо переносить морозы). «Я принял в 1955 г. первое сделанное мне предложение должности рядового врача-невропатолога психиатрической больницы, которую и выполняю до сих пор», — пишет Скобло, обращаясь к съезду с ходатайством о трудоустройстве в одном из вышеупомянутых ленинградских НИИ. Результат снова был нулевым.

Опыт работы консультантом-невропатологом во Второй Ленинградской психоневрологической больнице М.С. Скобло обобщил в 2 последних своих публикациях. В одной из них описана дифференциальная диагностика сенильной деменции и сосудистых заболеваний головного мозга (атеросклероза мозговых сосудов) [36]. Другая статья посвящена псевдотуморозному синдрому [37].

По словам племянника, М.С. Скобло был «врач от Бога». Однажды Леонид пожаловался ему на боли в икрах. М.С. спросил, есть ли сонливость. Получив утвердительный ответ, сказал: «У тебя авитаминоз, ешь витамины». И боли действительно прошли. Среди гостей М.С. Скобло был будущий директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева проф. М.М. Кабанов (1926–2013), который считал его своим спасителем (М.С. перевел Кабанова, попавшего в Краслаг по обвинению в антисоветской агитации, с общих работ в лагерные «прикурки»). По воспоминаниям племянника, М.С. Скобло был очень эрудированным человеком, читал классику на английском. Когда в конце 50-х годов в журнале «Новый мир» вышла статья о кибернетике, он с большим воодушевлением рассказывал о новой науке, предвещая ей большое будущее. Племянник-инженер, наоборот, был настроен скептически, и теперь признает, что ошибался.

В 1960 г. М.С. Скобло вышел на пенсию, а 3 года спустя умер. В «Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» появился краткий некролог. М.С. Скобло назван в нем «видным советским невропатологом», который «работал на Дальнем Востоке и в Сибири». О том, что он был репрессирован, в некрологе не было сказано [17].



Б.А. и М.С. Скобло с внучкой Ирой на отдыхе в Зеленогорске (начало 1960-х) (фотография из личного архива И.В. Кытмановой)

*B.A. and M.S. Skoblo with their granddaughter Ira on vacation in Zelenogorsk (early 1960s) (photo from the private archive of I.V. Kytmanova)*

## ЭПИЛОГ

Чем интересна нам жизнь и судьба М.С. Скобло? Во-первых, он яркий представитель революционной эпохи, местечковый романтик, нашедший себя в Революции и поклонявшийся ей на протяжении всей жизни. Юношей-идеалистом он вступил в ряды ВКП(б) и, несмотря на горький опыт ГУЛАГа, упорно стремился восстановиться в партийных рядах в конце своей жизни. Внучка М.С. Скобло И.В. Кытманова в письме к одному из авторов данной статьи объясняет это следующим образом: «То, что он так рьяно стремился восстановиться в партии и остался верен коммунистической идее, мне кажется, связано с тем, что эта идея осталась его единственной опорой в жизни. У него отняли возможность заниматься наукой, у него отняли здоровье, у него уничтожили ближайших друзей, его угнетала мысль, что из-за него пострадала его семья и близкие. Все это он списывал на ошибки системы, а не на чистую идею коммунизма. Разочароваться в этой идее значило для него перечеркнуть всю его жизнь, признать, что изначально был выбран неправильный путь и нравственные ориентиры. За что тогда ухватиться в этой жизни?» Головокружительная карьера (замдиректора Института хирургической невропатологии в возрасте 30 лет, заведующий кафедрой в 34 года, директор Института хирургической невропатологии в 36 лет) внезапно прервалась. Исключение из ВКП(б) за «связь с враждебными элементами» (прежде всего с коллегами по ВМА, многие из которых были впоследствии расстреляны) означало увольнение с директорской должности и последующий арест. О пытках и пародии на правосудие в годы «большого террора» написано множество книг, и судьба М.С. Скобло по-



зволяет в очередной раз увидеть кафкианские механизмы маховика репрессий. Он служит наглядной иллюстрацией разгрома ВМА и преследования ее выпускников и преподавателей в 30-е годы. Но это — тема отдельного исследования [38].

Во-вторых, М.С. Скобло — пример невролога (невропатолога) в нейрохирургии. Вопрос о том, чем является нейрохирургия — хирургической неврологией (невропатологией) или неврологической хирургией — интенсивно дебатировался в советской периодике 20-х — начала 30-х годов [39]. Размышления М.С. Скобло о роли и месте новой дисциплины и его практическая

работа в нейрохирургической клинике оказали заметное влияние на ее дальнейшее развитие.

Наконец, успехи медицинской генетики позволяют по-новому оценить работы М.С. Скобло о нейродегенерации, развивающие идеи его учителя М.И. Аствацатурова, а его диссертация по симптоматической эпилепсии предвосхитила современные подходы к диагностике и хирургическому лечению этого неврологического заболевания. Судьба как самого М.С. Скобло, так и всей отечественной неврологии и нейрохирургии могла сложиться иначе. Но, как сказал перед казнью Жорж Жак Дантон (1759–1794), «революция пожирает своих детей».

### Приложение

## РЕЧЬ М.С. СКОБЛО НА ПОХОРОНАХ М.С. АСТВАЦАТУРОВА<sup>1</sup>

Профессор М.И. Аствацатуров принадлежал к наиболее блестящим представителям второго поколения невропатологов в нашем Союзе.

На плечах первого поколения ты устремился вперед. На базе всего созданного первым поколением ты проложил свои новые пути в нашей науке. На основе той теории, которой суждено было совершить революционный переворот в биологической науке и которой ты был столь глубоко проникнут всем предшествующим своим образованием — теории эволюции — ты дал блестящий анализ явлениям патологии нервной системы и привел в систему большой накопленный невропатологией эмпирический материал отдельных наблюдений. Ты был, однако, человеком не только замечательного аналитического ума — твой творческий гений разлагал жизненные явления на части, схватывал их общую жизненную связь и создал во многих областях невропатологии исключительные по своей глубине научные гипотезы и оригинальные синтетические обобщения. Ты был замечательным клиницистом, в котором гармонично сочетались глубокие знания, громадная эрудиция, тонкая наблюдательность исследователя и исключительная по силе интуиция. У постели больного человека главное был сам больной, а не данные лабораторного исследования. У постели больного ты не перегружал себя исследованием отдельных частных и деталей, а целостно подходил к человеческому организму, схватывая главные, ведущие звенья патологического процесса. Ты умел как никто выслушивать больного, его наблюдать и решал поэтому с эллинской ясностью и легкостью самые трудные диагностические задачи, тратя на это зачастую много сил и напряжения.

Твои личные дарования сделали тебя общепризнанным главой неврологической школы. Принадлежность к этой школе определяется не только разделением определенных взглядов, разработкой каких-либо вопросов неврологии в определенном направлении, а главное — особым подходом к больному, особыми приемами исследования, особым складом общего врачебного мышления. Ты оставил многочисленную плеяду учеников. Ты подготовил многочисленные кадры как для РККА, так и для гражданского здравоохранения. Большинство невропатологов города Ленина, даже те, которые не проходили твоей школы, находятся под влиянием твоей обаятельной личности и считают тебя своим авторитетом и учителем. Ты согревал теплом своей прекрасной души молодежь и своим могучим творческим даром воодушевлял ее на врачебную и исследовательскую работу. Ты был замечательным врачом-гуманистом, который так умел перевоплощаться в переживания и страдания больного человека. Еще недавно, уже прикованный к постели, испытывая боли, слабость [и] перебои сердца, ты говорил мне, что теперь с еще большей силой понял, какой отзывчивостью, какой чуткостью, способностью проникнуть в психику, переживания больного, должен отличаться врач. Мысли о призвании врача, его сущности и врачебном долге не оставляли тебя до самого последнего времени. Твой замечательный образ врача-мыслителя нуждается в специальном освещении и изучении. Твоя обаятельная личность, твой облик врача привлекали к тебе симпатии всей врачебной массы города Ленина. Твои лекции и публичные выступления собирали не только врачей-специалистов, но также

<sup>1</sup>Из личного архива И.В. Кытмановой.

неспécialистов или врачей других специальностей, так как в них они черпали мудрые высказывания и ценные сведения, необходимые для каждого врача. Вот почему вся врачебная масса города Ленина переживала твою болезнь интимно близко и также тяжело скорбит по поводу твоей смерти. Для нас, твоих близких учеников, твоя смерть особенно тяжела. Вместе с твоей семьей осиротели и мы. Мы лишились отца, руководителя и друга, который не только нам помогал в нашей исследовательской и врачебной работе, но всегда близко воспринимал наши личные невзгоды, приходил нам на помощь в наших личных переживаниях.

Нам вдвойне также тяжело переживать его смерть потому, что он находился в расцвете своих творческих сил, в зените своей творческой активности. Его работы последних лет, созданные на основе его наблюдений в клинике и Институте хирургической невропатологии, особенно замечательны. Сюда относится серия работ по проблеме боли. Его анализ природы каузалгического симптомокомплекса, наблюдения, касающиеся клинической индивидуальности отдельных нервов, выделение особого болевого синдрома — *notalgia paraesthetica* являются ценнейшим вкладом в сокровищницу

неврологии. Естественным переходом от проблемы боли явились работы по вопросу о психосоматическом переключении. Ты мечтал написать монографию о проблеме боли, жертвой которой тебе пришлось стать самому. Этому прекрасному замыслу не суждено было осуществиться. Уже будучи больным, всего несколько месяцев тому назад ты написал свою последнюю работу о роли травмы в этиологии опухолей головного мозга. На этом завершился твой жизненный круг, оборвалась твоя замечательная жизнь, перестало биться твое прекрасное сердце.

Слава твоя переживет века, зная, выпавшее из твоих рук, будет подхвачено дружной семьей твоих учеников, имя твое войдет в пантеон замечательных людей — корифеев-классиков неврологической науки. Прощай, незабвенный дорогой учитель и друг. Ты был прекрасным сыном нашей социалистической родины. Ты радовался росту ее могущества, тому, что только в нашей стране созданы условия для расцвета научного исследования. Ты скромно, со сдержанной страстью и с большим достоинством выполнял свой долг гражданина — творил и работал на пользу нашей родины и социалистического здравоохранения. Ты умер на боевом посту.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ГАРФ Ф. А-482. Оп. 28. Д. № 196. 1936. Паспорт Института хирургической невропатологии Ленинградского гор-здравотдела. Л. 1—30. [State Archive of Russian Federation, Fond A-482, Ser. 28, File 196, 1936. Passport of the Institute for Surgical Neurology of Leningrad city health council. P. 1—30. (In Russ.).]
2. Архив ВМедА им. С.М. Кирова. Д. 28. 1926. Приказы по академии. Л. 150. [Archive of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Orders, File 28, 1926, P. 150. (In Russ.).]
3. Архив ВМедА им. С.М. Кирова. Д. 47. 1929. Приказы по академии. Л. 97. [Archive of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Orders, File 47, 1929, P. 97. (In Russ.).]
4. Шендерович Л.М. Очерки развития отечественной невропатологии. Красноярск: Красноярское книжное издательство, 1962. С. 233—238. [Shenderovich L.M. Essays on development of Russian neurology. Krasnoyarsk: Krasnoyarskoe knizhnoe izdatelstvo, 1962. Pp. 233—238. (In Russ.).]
5. Скобло М.С. Травматические и огнестрельные ранения спинного мозга. В кн.: Руководство по военной невропатологии. Под ред. М.И. Аствацатурова. Л.: ОГИЗ, 1935. С. 91—103. [Skoblo M.S. Traumatic and gunshot spinal cord injuries. In: Manual on military neurology. Ed. by M.I. Astvatsaturov. Leningrad: OGIZ, 1935. Pp. 91—103. (In Russ.).]
6. Скобло М.С. Травматические и огнестрельные ранения головного мозга. В кн.: Руководство по военной невропатологии. Под ред. М.И. Аствацатурова. Л.: ОГИЗ, 1935. С. 103—123. [Skoblo M.S. Traumatic and gunshot brain injuries. In: Manual on military neurology. Ed. by M.I. Astvatsaturov. Leningrad: OGIZ, 1935. Pp. 103—123. (In Russ.).]
7. Скобло М.С. О биологической природе синкинезии при гемиплегиях. Современная психоневрология (Киев) 1928;7(9):139—46. [Skoblo M.S. On biological nature of synkinesia after hemiplegia. Sovremennaya psikhonevrologiya = Modern Psychoneurology (Kiev) 1928;7(9):139—46. (In Russ.).]
8. On biological nature of synkinesia after hemiplegia. Sovremennaya psikhonevrologiya = Modern Psychoneurology (Kiev) 1928;7(9):139—46. (In Russ.). Skoblo M.S. Ueber eine neue Form der hemiplegischen Mitbewegungen. Deutsches Zeitschrift fuer Nervenheilkunde 1928;104:281—5.
9. Скобло М.С. О биогенетическом анализе расстройств болевой чувствительности. Обзорение психиатрии, неврологии и рефлексологии 1930;(2):33—40. [Skoblo M.S. On biogenetic analysis of pain disorders. Obozrenie psikiatrii, neurologii i pefleksologii = Review of Psychiatry, Neurology and Reflexology 1930;(2):33—40. (In Russ.).]
10. Скобло М.С. Об историческом методе в невропатологии. Журнал невропатологии и психиатрии 1931;(5):34—41. [Skoblo M.S. On the historical method in neurology. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 1931;(5):34—41. (In Russ.).]
11. Скобло М.С. Некоторые клинические данные к вопросу о происхождении человека (к 50-летию смерти Дарвина). Военно-медицинский журнал 1931;3(3):181—93. [Skoblo M.S. Some clinical data on human origin (on 50<sup>th</sup> anniversary of Darwin's death). Voenno-meditsinskii zhurnal = Military Medical Journal 1931;3(3):181—93. (In Russ.).]
12. Скобло М.С. О природе болевых симптомокомплексов при травматических повреждениях нервных стволов. Новый хирургический архив 1933; 28 (Кн. 2):19—32. [Skoblo M.S. On the nature of pain syndromes in traumatic nerve injuries. Novy khirurgicheskiy arkhiv = New Surgical Archive 1933;28(Book 2):19—32. (In Russ.).]
13. Скобло М.С. Патогенез и лечение ампутационных болей. Архив биологических наук 1935;38(2):137—59. [Skoblo M.S. Pathogenesis and treatment of amputation pains. Arkhiv biologicheskikh nauk = Archive of Biological Sciences 1935;38(2):137—59. (In Russ.).]
14. Скобло М.С. О влиянии внешних воздействий на экстрапиримидные синдромы. В сб.: Советская невропсихиатрия. Т. 1. Л., 1936. С. 174—183. [Skoblo M.S.

- On the impact of external factors on extrapyramidal syndromes. In: Soviet neuropsychiatry. Collected papers. Vol. 1. Leningrad, 1926. Pp. 174–183. (In Russ.).
15. Скобло М.С. О своеобразном расстройстве гнозиса тела при гемиплегии. В кн.: Сборник трудов, посвященный 30-летию юбилею научной деятельности проф. С.Н. Давиденкова. Л., 1936. С. 330–334. [Skoblo M.S. On a peculiar disorder of body gnosis in hemiplegia. In: Festschrift for 30<sup>th</sup> anniversary of scientific activity of prof. S.N. Davidenkov. Leningrad, 1936. Pp. 330–334. (In Russ.).]
  16. Макс Соломонович Скобло (к 60-летию со дня рождения). Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1960;60(4):511. [Maks Solomonovich Skoblo (60<sup>th</sup> anniversary). Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry 1960;60(4):511. (In Russ.).]
  17. Макс Соломонович Скобло [некролог]. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1964;64(2):317. [Maks Solomonovich Skoblo [obituary]. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry 1964;64(2):317. (In Russ.).]
  18. Скобло М.С. Неврохирургия и проблема кадров. Социалистическое здравоохранение 1931;(3):51–5. [Skoblo M.S. Neurosurgery and the problem of cadres. Sotsialisticheskoe zdravookhranenie = Socialistic Health Care 1931;(3):51–5. (In Russ.).]
  19. Skoblo M.S. Materialien und Untersuchungsmethoden zur Physiologie des Tuber cinereum. Die Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1930;73(1–2):56–82.
  20. Скобло М.С. Новое в физиологии серого бугра. Научное слово 1930;(4):40–63. [Skoblo M.S. New data on physiology of tuber cinereum. Nauchnoe slovo = Scientific Word 1930;(4):40–63. (In Russ.).]
  21. Skoblo M.S. Histologie der sekundären Degeneration der primären optischen Bahn. Die Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1931;132(3–4):407–42.
  22. Молотков А.Г. Институт Хирургической Невропатологии. Ленинградский медицинский журнал 1927;(8–9):61–4. [Molotkov A.G. Institute for Surgical Neurology. Leningradskii meditsinskii zhurnal = Leningrad Medical Journal 1927;(8–9):61–4. (In Russ.).]
  23. Иванова А.Т. Сергей Петрович Федоров (1869–1936): научная биография. М.: Медицина, 1972. 228 с. [Ivanova A.T. Sergei Petrovich Fedorov (1869–1936): a scientific biography. Moscow: Meditsina, 1972. 228 p. (In Russ.).]
  24. Берснев В.П. К истории Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова. В кн.: Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (1926–2001). Под ред. В.П. Берснева. СПб.: 2003. С. 8–58. [Bersnev V.P. On a history of the A.L. Polenov Russian Research Institute for Neurosurgery. In: The A.L. Polenov Russian Research Institute for Neurosurgery (1926–2001). Ed. by V.P. Bersnev. Saint Petersburg, 2003. Pp. 8–58. (In Russ.).]
  25. ГАРФ Ф. А-482. Оп. 28. Д. № 92. 1937. Годовые планы работ научно-исследовательских медицинских институтов на 1937 год. Л. 64–79. [State Archive of Russian Federation, Fond A-482, Ser. 28, File 92, 1937. Annual plans of research medical institute for 1937. Pp. 64–79. (In Russ.).]
  26. Архив Управления ФСБ по С.-Петербургу и Ленинградской области. Архивно-следственное дело П 17838 по обвинению Скобло М.С. 1937. 171 л. [Archive of FSB department of St. Petersburg and Leningrad region. File П 17838 on accusation of Skoblo M.S., 1937. 171 p. (In Russ.).]
  27. Скобло М.С. Симптоматическая эпилепсия (эпилепсия при хирургических заболеваниях нервной системы: опухоли, абсцессах, арахноидитах и травмах). Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1935. 156 с. [Skoblo M.S. Symptomatic epilepsy (epilepsy in surgical diseases of nervous system: brain tumors, abscesses, arachnoiditis' and injuries. Habilitation thesis. Leningrad, 1935. 156 p. (In Russ.).]
  28. Бурденко Н.Н. Обзор и пути дальнейшего развития нейрохирургической работы Центрального нейрохирургического института и 1-й хирургической клиники I ММИ. В сб.: Первая сессия нейрохирургического совета, 3–7 мая 1935 г. М.; Л.: Биомедгиз, 1937. С. 7–14. [Burdenko N.N. Review and further development of neurosurgery performance of the Central Neurosurgery Institute and the 1<sup>st</sup> Surgical Clinic of the 1<sup>st</sup> Moscow Medical Institute. In: The First Session of the Neurosurgical Council, 3–7 May 1935. Moscow; Leningrad: Biomedgiz, 1937. Pp. 7–14. (In Russ.).]
  29. Возвращенные имена. Книги памяти России. Доступно по: <http://vizs.nlr.ru/person/show/8338>. [Returned names. Memory book of Russia. Available at: <http://vizs.nlr.ru/person/show/8338>. (In Russ.).]
  30. Шаламов В. Курсы. Доступно по: <https://shalamov.ru/library/1/14.html>. [Shalamov V. Courses. Available at: <https://shalamov.ru/library/1/14.html>. (In Russ.).]
  31. Шаламов В. Тифозный карантин. Доступно по: <https://shalamov.ru/library/2/33.html>. [Shalamov V. Courses. Available at: <https://shalamov.ru/library/2/33.html>. (In Russ.).]
  32. Варпаховская И.С. Из воспоминаний колымской Травяты. Театр ГУЛАГа: воспоминания, очерки. Сост., вступ. ст. М.М. Кораллова. М.: Мемориал, 1995. С. 64–79. Доступно по: <http://www.kolyma.ru/magadan/index.php?newsid=387>. [Varpakhovskaya I.S. Memoirs of Traviata from Kolyma. In: Theatre of CULAG: memories, essays. Comp., introduct. by M.M. Corallo. Moscow: Memorial, 1995. Pp. 64–79. Available at: <http://www.kolyma.ru/magadan/index.php?newsid=387>. (In Russ.).]
  33. Расстрелянное поколение. 1937-й и другие годы. Доступно по: <http://1937god.info/node/1094>. [Shot generation. 1937 and other years. Available at: <http://1937god.info/node/1094>. (In Russ.).]
  34. Воспоминания о ГУЛАГе и их авторы. Доступно по: <https://www.sakharov-center.ru/asfcd/auth/?t=author&i=347>. [Memories of the GULAG and their authors. Available at: <https://www.sakharov-center.ru/asfcd/auth/?t=author&i=347>. (In Russ.).]
  35. Скобло М.С. Клещевой энцефалит и паркинсонизм. Невропатология и психиатрия 1948;(5):30–3. [Skoblo M.S. Tick-borne encephalitis and parkinsonism. Nevropatologiya i psikiatriya = Neuropathology and Psychiatry 1948;(5):30–3. (In Russ.).]
  36. Скобло М.С. К неврологической диагностике психозов старческого возраста. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1959;59(11):1320–4. [Skoblo M.S. On neurological diagnosis of senile psychoses. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry 1959;59(11):1320–4. (In Russ.).]
  37. Скобло М.С. Особенности псевдотуморозного синдрома при сосудистых заболеваниях головного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1962;62(5):682–7. [Skoblo M.S. Peculiarities of pseudotumor cerebri in cerebrovascular diseases. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry 1962;62(5):682–7. (In Russ.).]
  38. Козовенко М.Н. Научно-педагогические и кадровые проблемы реформы военно-медицинского образования в первой половине XX века (по материалам Военно-медицинской академии). Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2002. 410 с. [Kozovenko M.N. Scientific, pedagogical and staffing problems of reforming military medical education in the first half of XX<sup>th</sup> century (a case of Military Medical Academy). Habilitation thesis. Saint Petersburg, 2002. 410 p. (In Russ.).]
  39. Лихтерман Б.Л. Нейрохирургия: становление клинической дисциплины. М., 2007. 312 с. [Lichterman B.L. Neurosurgery: emergence of a clinical discipline. Moscow, 2007. 312 p. (In Russ.).]

**Вклад авторов**

Б.Л. Лихтерман: сбор данных из личного архива внучки М.С. Скобло И.В. Кытмановой, написание текста статьи;  
М.Н. Козовенко: идея написания статьи; сбор архивных данных (из личного дела М.С. Скобло в архиве Военно-медицинской академии и следственного дела в архиве ФСБ в Санкт-Петербурге).

**Authors' contributions**

B.L. Lichterman: data collection from the personal archive of M.S. Skoblo's granddaughter I.V. Kytmanova, manuscript preparation;  
M.N. Kozovenko: idea of the article; collection of archival data (from M.S. Skoblo's personal file at the Military Medical Academy and investigation file at the Federal Security Service in Saint Petersburg).

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Б.Л. Лихтерман/B.L. Lichterman: <https://orcid.org/0000-0002-3453-4380>  
М.Н. Козовенко/M.N. Kozovenko: <https://orcid.org/0000-0003-0158-6747>